

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



**Вестник Российского университета дружбы народов.
Серия: МЕДИЦИНА**

2018 Том 22 № 3

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик АН Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухаматович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия.

E-mail: svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

АНИСИМОВ Владимир Николаевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела канцерогенеза и онкогеронтологии, лаборатории канцерогенеза и старения НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н., профессор, Директор Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

ЗАГОРОДНИЙ Николай Васильевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой травматологии и ортопедии РУДН, Москва;

ИВАНОВ Сергей Юрьевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии РУДН, Москва;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАПРИН Андрей Дмитриевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии РУДН, Москва;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КОЗЛОВ Валентин Иванович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анатомии человека РУДН, Москва;

КОНОВАЛОВ Олег Евгеньевич, д.м.н., профессор, кафедра общественного здоровья, здравоохранения и гигиены, РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, академик РАН, д.м.н., профессор, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

ОГУРЦОВ Павел Петрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом лабораторной диагностики, директор Центра изучения печени РУДН, Москва;

РАДЗИНСКИЙ Виктор Евсеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии РУДН, Москва;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, академик РАН, д.м.н., профессор, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЕВЕРИН Евгений Сергеевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, Всероссийский научный центр молекулярной диагностики лечения, Москва;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, кафедра иммунологии и аллергологии РУДН, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, лауреат Нобелевской премии, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион — Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2018 VOLUME 22 NUMBER 3
DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3
<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said, MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail:* ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail:* canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana, Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

ANISIMOV Vladimir, Corresponding Member of RAS, MD, Professor, Head of Department Carcinogenesis and Oncogerontology, Laboratory of Carcinogenesis and Aging, N.N. Petrov Institute of Oncology, St. Petersburg;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail, MD, Professor, Head of the Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya, MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIEHANOVER Aaron, MD, Professor, Nobel Prize Winner, Rappaport Medical and Research Institute, Technion — Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

ZAGORODNY Nikolai, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

IVANOV Sergey, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Oral and Maxillofacial Surgery of the Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KAPRIN Andrei, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Urology and Operative Nephrology with the Course of Oncourology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna, MD, Professor, Head of Department of Propaedeutics of Internal Medicine, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KOZLOV Valentin, MD, Professor, Head of the Department of Human Anatomy, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

KONOVALOV Oleg, MD, Professor, Department of Public Health, Health and Hygiene, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERCALLI Bela, MD, Professor, Director of the Cardiology Center of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

OGURTSOV Pavel, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy with a Course of Laboratory Diagnostics, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

RADZINSKY Victor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

ROSHCHEVSKY Mikhail, Academician Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch, Syktyvkar;

SEVERIN Evgeni, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, All-Russian Scientific Center for Molecular Diagnostics and Treatment, Moscow;

SLAVYANSKAYA Tatiana, MD, Professor, Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

VESELKIN Nikolai, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences; St. Petersburg

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Цель и тематика

Журнал *«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»* — периодическое международное рецензируемое научное издание.

Цель журнала — интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области медицинских и биологических наук в международное научное пространство, быть открытой площадкой для дискуссии и обмена опытом.

Редакционная коллегия представлена авторитетными отечественными и зарубежными учеными из Австралии, Австрии, Великобритании, Венгрии, Израиля, Италии, США, Швейцарии с индексом Хирша по Scopus от 50 до 85. В ее состав входят 5 академиков РАН, 9 член-корреспондентов РАН и лауреат Нобелевской премии.

Журнал публикует научные обзоры, оригинальные статьи и результаты клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работ, описания клинических случаев, а также другие материалы по актуальным вопросам медико-биологических проблем.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Основные рубрики журнала: биология, физиология, клинические дисциплины, медико-профилактические дисциплины.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Правила оформления статей, архив и дополнительная информация размещены на сайте: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
Электронный адрес: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Литературный редактор: *К.В. Зенкин*
Компьютерная верстка: *Е.П. Довголевская*

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: +7 (495) 955-07-16; e-mail: ipk@rudn.university

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37

e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Подписано в печать 23.10.2018. Выход в свет 26.10.2018. Формат 60×90/8.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Times New Roman».

Усл. печ. л. 14,50. Тираж 500 экз. Заказ № 816. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов» (РУДН)
117198, г. Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН
115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,
тел. +7 (495) 952-04-41; ipk@rudn.university

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation.

Languages: Russian, English.

The journal articles are posted on the platform of science and the Russian scientific electronic library, Electronic Journals Library Cyberleninka.

Aim and Scope

RUDN Journal of Medicine — the periodic international peer-reviewed scientific publication.

The goal of the magazine is to integrate the results of scientific research and the experience of Russian and foreign specialists in the field of medical and biological sciences into the international scientific space, to be an open platform for discussion and exchange of experience.

The Editorial Board is represented by authoritative domestic and foreign scientists from Australia, Austria, Great Britain, Hungary, Israel, Italy, Switzerland and USA with Hirsch's Scopus index from 50 to 85. It includes 5 academicians of RAS, 9 Corresponding Members of RAS and Nobel laureate.

The journal publishes scientific reviews, original articles and the results of clinical, experimental and fundamental scientific works, descriptions of clinical cases, and other materials on topical issues of biomedical problems.

The journal is aimed at scientists and teachers of medical universities, post-graduate students and young scientists, practical doctors, leading research works on the development of new ones and on the improvement of existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

The main headings of the journal are: biology, physiology, clinical disciplines, medico-prophylactic disciplines.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the journal is included in the "List of periodic scientific and technical publications issued in Russia, in which the publication of the main results of theses for the degree of Doctor of Science".

The editorial board of the journal invites scientists and research teams to develop special thematic issues of the journal.

Submission guidelines, archive, and further information is available on the website: <http://journals.rudn.ru/medicine>.
E-mail address: rudnjournal.medicine@wipocis.org.

Review editor *K.V. Zenkin*

Computer design *E.P. Dovgolevskaya*

Address of the Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

Mail Address of the Editorial Board:

Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. + 7 (910) 465-15-37;
e-mail: rudnjournal.medicine@wipocis.org

Printing run 500 copies. Open price.

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "RUDN University"
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia

Printed at RUDN Publishing House:

3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russia
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: ipk@rudn.university

СОДЕРЖАНИЕ**ХИРУРГИЯ. АНДРОЛОГИЯ**

Климов А.Е., Попов В.С., Бархударов А.А., Юрий А.В. Выбор сетчатого имплантата для пластики Lichtenstein у мужчин репродуктивного возраста	249
Протасов А.В., Каляканова И.О., Каитова З.С. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж	258
Кульченко Н.Г. Нарушение сперматогенеза. Морфологические аспекты	265
Чумаков П.И., Марченко Л.А., Кравченко И.В. Эпидемиология возрастного андрогенного дефицита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы	272
Райляну Р.И., Ботезату А.А., Подолинный Г.И., Крыжановский В.А. Выбор способов комбинированной герниопластики обширных срединных грыж с учетом дисплазии соединительной ткани	279

ДЕРМАТОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ

Уоллес Д. Аллерген-специфическая иммунотерапия: эффективность, продолжительность, методы и фармакоэкономика	288
Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Мизерницкий Ю.Л., Селиверстова Е.Н. Тяжелая бронхиальная астма у детей	302
Бен М.М., Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Клинико-диагностическое значение определения фракталкина при атопическом дерматите у детей	308

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Абрамов А.Ю., Кича Д.И., Рукодачный О.В. Категория маркетинга отношений в медицинских организациях	314
---	-----

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

Климова Ю.А., Половинкина Н.А., Коннов В.В., Коннов Д.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека	322
Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Русинова Т.В. Ремоделирование трансформированного фенотипа нейтрофильных гранулоцитов CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ пациентов с нетипично протекающей хронической бактериальной инфекцией в системе <i>in vitro</i>	332
Хабарова И.А., Жукова С.И., Ротов К.А., Снатенков Е.А., Топорков А.В., Викторов Д.В. Экстренная профилактика экспериментального мелиоидоза с использованием синтетических иммуномодуляторов и гетерологичных вакцин	340

CONTENTS

SURGERY. ANDROLOGY

Klimov A.E., Popov V.S., Barchudarov A.A., Yuriy A.V. Choice of Mesh Implants for Lichtenstein Plastic of Male in Reproductive Age	249
Protasov A.V., Kalyakanova I.O., Kaitova Z.S. The Choice of Implant for Hernioplasty of Postoperative Ventral Hernias	258
Kulchenko N.G. Distruption of Spermatogenesis. Morphological Aspects	265
Chumakov P.I., Marchenko L.A., Kravchenko I.V. Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia	272
Railianu R.I., Botezatu A.A., Podolinii G.I., Kryzhanovsky V.A. Selection of Methods of Combined Gernioplastics Extensive Median Hernias Taking into Account the Dysplasia of Connecting Tissue	279

DERMATOLOGY. ALLERGOLOGY

Wallace D. Allergen Immunotherapy: Efficacy, Persistence, Consistency and Cost Effectiveness	288
Stroikova T.R., Bashkina O.A., Mizernitskiy Yu.L., Seliverstova E.N. Severe Asthma in Children	302
Ben M.M., Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A. Clinical and Diagnostic Value of the Determination of Fractalkine in Atopic Dermatitis of Children	308

SOCIAL HEALTH AND HEALTH PROTECTION

Abramov A.Yu., Kicha D.I., Rukodainiy O.V. Category of Marketing of Relations in Medical Organizations	
---	--

IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

Klimova Y.A., Polovinkina N.A., Konnov V.V., Konnov D.S. Human Granulocytotropic Anaplasmosis	322
Chudilova G.A., Nesterova I.V., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Rusinova T.V. Remodeling of the Transformed Phenotype of CD16 ⁺ CD32 ⁺ CD11b ⁺ Neutrophilic Granulocytes of Patients with Atypical Chronic Bacterial Infection in vitro	332
Khabarova I.A., Zhukova S.I., Rotov K.A., Snatnikov E.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. Emergency Prophylaxis of Experimental Melioidosis Using Synthetic Immunomodulators and Heterologous Vaccines	340



ХИРУРГИЯ. АНДРОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-249-257

ВЫБОР СЕТЧАТОГО ИМПЛАНТАНТА ДЛЯ ПЛАСТИКИ LICHTENSTEIN У МУЖЧИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

А.Е. Климов¹, В.С. Попов¹, А.А. Бархударов¹, А.В. Юрий²

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова», г. Москва, Россия

В статье разбираются вопросы влияния полипропиленовых и полиэстеровых сетчатых имплантов на половую функцию мужчин репродуктивного возраста после перенесенной пластики пахового канала в методике Lichtenstein. Для адекватного сравнения групп пациентов с установленными полипропиленовыми и полиэстеровыми имплантатами разработан алгоритм их обследования. Для комплексной оценки половой функции в исследовании она подразделена на две компоненты. Фертильность 155 больных оценена через анализ спермиологических исследований, выполненных у молодых больных с паховыми грыжами. В связи с возможным развитием иммунологической формы стерильности на фоне установленных сетчатых эндопротезов спермиологическое исследование у каждого больного было дополнено Маг-тестом с целью поиска антиспермальных антител. Для оценки копулятивной компоненты половой функции больные обеих групп были анкетированы согласно опроснику «Международный индекс эректильной функции, версия 5» (МИЭФ 5). После статистической обработки данных, собранных на основании разработанного алгоритма, статистически значимых различий между группами больных с установленными полипропиленовыми и полиэстеровыми имплантатами выявлено не было. Однако у одного больного в группе, где использовались полипропиленовые сетчатые эндопротезы, выявлены изменения в спермиологическом анализе, взятого после оперативного пособия, которые могут говорить о резком снижении качества эякулята, вплоть до развития стерильности. Также у этого пациента зафиксировано снижение ниже нормы балла МИЭФ 5. На основании результатов исследования сделаны выводы и даны рекомендации для практикующих хирургов о возможности применения полипропиленовых и полиэстеровых сетчатых эндопротезов при пластики задней стенки пахового канала у мужчин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: сетчатый имплантант, паховая грыжа, пластика по Lichtenstein, фертильность

Ответственный за переписку:

Попов Василий Сергеевич, ассистент кафедры факультетской хирургии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия. E-mail: popov_vs@rudn.university; SPIN-код: 9710-6935.

Для цитирования: Климов А.Е., Попов В.С., Бархударов А.А., Юрий А.В. Выбор сетчатого имплантанта для пластики Lichtenstein у мужчин репродуктивного возраста // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 249—257. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-249-257.

For citation: Klimov A.E., Popov V.S., Barchudarov A.A., Yuriy A.V. (2018). Choice of Mesh Implants for Lichtenstein Plastic of Male in Reproductive Age. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 249—257. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-249-257.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Самым распространенным методом пластики пахового канала является операция с использованием сетчатого имплантата — операция I.L. Lichtenstein [1—3].

В последнее время в экспериментальных работах обнаружено влияние сетчатого эндопротеза на изменения в стенке семявыносящих протоков [4—7].

При длительном интимном контакте между семенным канатиком и сетчатым имплантатом образуется избыточное количество рубцовой ткани, что вызывает деформацию и непроходимость семявыносящего протока [8—10]. Бесфиксационная методика пластики задней стенки пахового канала позволяет уменьшить выраженность этого процесса за счет меньшего количества шовного материала, остающегося в паховом канале [11—13].

Существует и гипотеза о иммунологической природе мужского бесплодия после пластики пахового канала с использованием сетчатого имплантата, что приводит к выработке антиспермальных антител к своим собственным гаметам, что вызывает бесплодие, даже при односторонней герниопластике [14, 15]. Выработка антиспермальных антител может быть объяснена растяжением базальной мембраны семявыносящего протока в ходе длительного грыженосительства [16, 17]. В результате нарушается естественный сперматогематологический барьер, основной структурой которого и является базальная мембрана, что запускает иммунологический процесс типа «имплантат—хозяин» и приводит к выработке антител, которые направлены на фагоцитоз собственных гамет, как клеток, обладающих лишь половинчатым набором хромосом [18].

Важное влияние на половую функцию мужчин имеет и воздействие самой паховой грыжи. Пиковая скорость кровообращения в а. testicularis на стороне грыжи статистически значимо ниже скорости кровообращения с контрлатеральной стороны [19].

Скорость кровотока по яичковым артериям после грыжесечения со стороны операции и с противоположной стороны оказалась практически одинаковой [20].

Целью нашего исследования являлась оценка половой функции у больных, оперированных по методу Lichtenstein, основными критериями которой мы считали: фертильность (то есть возможность непосредственно оплодотворения), либидо, эрекцию и эякуляцию (копулятивная функция).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе хирургической клиники Российского университета дружбы народов (РУДН), расположенной в Городской клинической больнице им. В.В. Виноградова, г. Москва.

В работе были использованы результаты лечения больных мужского пола репродуктивного возраста с паховыми грыжами, согласно классификации Всемирной организации здоровья (возраст от 16 до 45 лет).

Все пациенты были оперированы в плановом порядке по методике Lichtenstein. Оперативные вмешательства были выполнены в период с января 2010 года по январь 2017 года.

Критерии включения больных в исследование были следующие:

- 1) мужской пол,
- 2) репродуктивный возраст согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), то есть от 16 до 45 лет включительно,
- 3) наличие паховой грыжи,
- 4) рождение детей до момента оперативного пособия (только для ретроспективной группы),
- 5) от всех больных было получено согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

Исследование проводилось в два этапа. На первом выполнена ретроспективная оценка состояния половой функции 121 больного, оперированного с использованием полипропиленовых имплантантов. Все пациенты были оперированы в период с января 2010 года по июнь 2012 года. Эти больные составили первую группу исследования.

На втором этапе исследование было проспективным. Данная часть работы выполнялась с сентября 2012 года по январь 2017 года. Все больные в данной группе были обследованы согласно разработанному алгоритму и оперированы с использованием полиэфировых имплантантов и составили вторую группу исследования. Количество пациентов в этой группе — 34.

У всех оперированных пациентов, кроме двоих, имелись косые паховые грыжи. При этом в одном случае у больного с двусторонней паховой грыжей левосторонняя локализация оказалась косой, тогда как правосторонняя — прямой. При односторонней локализации грыжи в левой паховой области были у 59 (48,8%) пациентов, правосторонняя локализация выявлена в 58 (47,9%) случаях, у 4 (3,3%) пациентов грыжи были двусторонними. Поэтому у 121 больного выполнено 125 оперативных вмешательств.

С июля 2012 года грыжесечения по поводу паховых грыж у мужчин в репродуктивном возрасте выполняются с использованием сетчатого

имплантанта из материала Полиэстер. Эти пациенты составили вторую группу исследования. Всего выполнено 36 грыжесечений у 34 больных. Возраст больных колебался от 19 до 45 лет, средний возраст составил $30,7 \pm 7,7$ лет. Все оперированные больные имели косые грыжи, при этом правосторонняя локализация отмечена у 18 больных (53,1%), левосторонняя — у 14 (40,6%), двусторонняя грыжа — у 2 (6,3%).

Все оперативные вмешательства в обеих группах выполнены в плановом порядке.

Группы пациентов оказались сравнимы по полу, возрасту, наличию сопутствующей патологии (табл. 1).

Статистическая трактовка полученных результатов осуществлялась в пакете прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoftinc, USA).

В данной программе вычислялось среднее значение и стандартное квадратическое отклонение ($M \pm s$), точный критерий Фишера (P), при помощи этих параметров осуществлялось определение достоверности и различия между показателями в сравниваемых выборках на основании составления так называемых четырехпольных таблиц.

Группы считались статистически сравнимыми при значении $p \leq 0,05$.

Фертильность оперированных больных исследовалась через изучение спермограмм.

Таблица 1 / Table 1

**Сопутствующие заболевания у больных, оперированных с использованием сетчатых имплантантов /
Concomitant diseases in patients operated with the use of reticular implants**

Заболевание / Disease	Полипропиленовый имплантант, N, (%) / Polypropilenmesh, N, (%) N = 121	Полиэфировый имплантант, N, (%) / Polyestermesh, N, (%) N = 34
Инсулинзависимый сахарный диабет / Insulin-dependent diabetes mellitus	3 (2,5)	1 (2,9)
Хронический бронхит / Chronical bronchitis	6 (5,0)	2 (6,0)
Хронический гастрит / Chronic gastritis	3 (2,5)	1 (2,9)
Доброкачественная гипертрофия предстательной железы / Benign prostatic hypertrophy	2 (1,7)	1 (2,9)
Всего / Total	14 (11,7)	5 (14,7)

Исследования проводили с обязательным выполнением не только микроскопического исследования, выявляющего в основном морфологические изменения эякулята, но и с определением процента сперматозоидов, связанных с антителами классов IgG и IgA и титра антиспермальных антител (АСАТ) в биологических жидкостях (MAR-тест), для выявления возможного иммунологического бесплодия.

Для получения однородных результатов все исследования эякулята были выполнены в лаборатории кафедры клинической андрологии РУДН.

Всем больным, оперированным с использованием полиэфестерового сетчатого имплантата (2 группа пациентов), выполняли исследование эякулята как до, так и после оперативного пособия в срок не менее чем через 3 месяца после грыжесечения.

Такой срок повторного исследования связан с процессом сперматогенеза, который составляет порядка 70—75 суток [5].

Больным, оперированным с применением полипропиленового имплантата (1 группа пациентов), данное исследование выполняли только после оперативного пособия, также через 3 месяца после операции.

В связи с этим для проведения сравнительного анализа из данной группы больных были отобраны только те пациенты, которые до момента операции уже имели одного или нескольких детей.

Это условие мы считали показателем нормальной фертильности и копулятивной составляющей до момента операции.

Фиксация сетчатого имплантата выполнялось лигатурным методом, описанным автором методики.

Раскройка отверстия между браншами сетчатого имплантата под семенной канатик не производилась. При наличии косой паховой грыжи ее мешок иссекался, при прямой грыже мешок погружался в брюшную полость без его вскрытия. Все оперативные вмешательства были выполнены с использованием спинальной анестезии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В раннем послеоперационном периоде у больных в обеих группах были выявлены следующие осложнения оперативного лечения (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

**Осложнения в раннем послеоперационном периоде /
Complications in the early postoperative period**

Осложнение / Complication	Полипропиленовый имплантат, N, (%) / Polypropilenmesh, N, (%) N = 121	Полиэфестероый имплантат, N, (%) / Polyestermesh, N, (%) N = 34
Острая задержка мочи / Acute retention of urine	9 (7,4)	2 (5,9)
Отек мошонки / Swelling of the scrotum	5 (4,1)	1 (2,9)
Орхит / Orchitis	2 (1,7)	—
Инфильтрат семенного канатика / Spermalcordinfiltrate	2 (1,7)	—
Ранний рецидив / Early relapse	1(0,8)	—
Всего / Total	19 (15,7)	3 (8,6)

Рецидивов грыж на сроке наблюдения от 4 месяцев до 4 лет выявлено не было ни в одной из групп.

В группе пациентов (1 группа), где применялся полипропиленовый имплантант, у всех больных за исключением двух (1,7%) отмечали нормальные показатели объема эякулята (более 2 мл). У одного из этих больных выявлено снижение количества сперматозоидов в 1 мл эякулята (менее 20 млн в 1 мл). Все остальные показатели спермограмм были в пределах нормы у всех пациентов.

По результатам полученных данных можно говорить о отсутствии признаков стерильности у большинства пациентов, оперированных с применением полипропиленовых имплантантов.

Но у одного пациента имеются признаки стерильности, к которой могло привести использование имплантанта, что подтверждается наличием у больного двух детей, рожденных за 2 года и 6 лет до оперативного пособия.

Показатели спермограмм у всех больных во второй группе находятся в пределах нормальных значений. При этом отмечается резкое увеличение количества эякулята у двух больных в анализе, сделанном после операции, у одного пациента объем эякулята снизился до нижней границы нормы, что может говорить о некотором снижении уровня андрогенов в крови.

Концентрация сперматозоидов оставалась в пределах нормы у 31 (91,2%) пациента, у 1 (2,9%) больного отмечается повышение концентрации сперматозоидов выше 120 млн/мл.

При оценке показателей жизнеспособности сперматозоидов и общей подвижности отмечаются нормальные показатели у всех больных как до, так и после оперативного пособия.

Показатель жизнеспособности, количества патологических форм после операции остались в норме и у пациента с повышенной концентрацией сперматозоидов, и у больного с малым количеством эякулята.

Результаты MAR-теста у больных, оперированных с применением полиэстерового сетча-

того эндопротеза, не выявили наличия антиспермальных антител ни в одном из анализов. Также не было выявлено и признаков агглютинации сперматозоидов.

В группе больных, где применялись полипропиленовые имплантанты, у больного с малым объемом эякулята и сниженной концентрацией сперматозоидов при проведении MAR-теста выявлены антиспермальные антитела и сперматозоиды, связанные с иммуноглобулинами IGA.

Процент таких сперматозоидов превышал 25%, что говорит о высокой вероятности развития иммунологического типа бесплодия.

Для оценки копулятивной функции оперированных больных использовали опросник «Международный индекс эректильной функции, версия 5» (МИЭФ 5, IEF 5).

По результатам опроса можно диагностировать легкую степень снижения копулятивной функции у одного больного, оперированного с применением полипропиленового имплантанта.

У этого же пациента в спермиологических исследованиях были снижены показатели концентрации и объема эякулята и выявлены антиспермальные антитела.

Снижение копулятивной функции может быть объяснено снижением общего гормонального фона после оперативного лечения.

У всех больных, оперированных с использованием эндопротезов, выполненных из полиэстера, баллы опросника были выше нормы. У 3 (8,8%) больных результаты исследования пришили на нижнюю границу нормы.

При опросе больных в свободной форме удалось выяснить, что у 6 (17,6%) пациентов в послеоперационном периоде родились дети, включая мужчину, у которого отмечалась повышенная концентрация сперматозоидов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все показатели, выходящие за пределы нормальных значений, в обеих группах больных, как со стороны копулятивной функции, так и со стороны спермиологических исследований, сведены в таблицу 3.

**Показатели, выходящие за пределы нормы в спермиологических исследованиях и в опроснике МИЭФ /
Indicators that go beyond the norm in spermiological studies and in the ICEF questionnaire**

Показатель / Index	Полипропиленовый имплантант, N, (%) / Polypropilenmesh, N, (%) N = 121	Полиэстеровый имплантант, N, (%) / Polyestermesh, N, (%) N = 34
Снижение объема эякулята / Decreased ejaculate volume	2 (1,7%)	—
Снижение концентрации сперматозоидов / Reduction of sperm concentration	2 (1,7%)	—
Снижение жизнеспособности сперматозоидов / Decrease in viability of spermatozoa	1 (0,9%)	—
Балл МИЭФ / ICEF score	1 (0,9%)	—
Всего / Total	6 (5,2%)	—

Из таблицы 3 видно, что количество показателей, выходящих за пределы нормы, в группе больных, оперированных с использованием полипропиленового сетчатого эндопротеза, составило 5,2%; среди пациентов, у которых применялся полиэстеровый имплантант, таких показателей не было.

У одного больного из первой группы в послеоперационном периоде выявлено наличие признаков бесплодия.

Такой вывод сделан на основании комплексного анализа показателей спермиологического исследования и анализа копулятивной функции — снижение концентрации сперматозоидов, уменьшение объема эякулята в спермограмме и наличие антиспермальных антител при выполнении MAR-теста.

Статистически (точный критерий Фишера) достоверного различия групп не выявлено ($p < 0,05$), но у одного больного в первой группе оперативное вмешательство привело к развитию как снижения копулятивной функции, так и к бесплодию, что подтверждается показателями спермограммы, в том числе MAR-тестом, и результатами опросника МИЭФ 5.

Несмотря на небольшое количество больных, вошедших в наше исследование, выводы, полу-

ченные после статистического анализа, можно подтвердить результатами других работ по схожей тематике (в том числе экспериментальных), опубликованных за последнее время [21, 22].

ВЫВОДЫ

1. Материал имплантанта не влияет на наличие или отсутствие рецидива грыжи после пластики пахового канала по Lichtenstein.

2. Материал имплантанта значимым образом не влияет на изменение гормонального фона после перенесенной операции по поводу паховой грыжи в методике Lichtenstein.

3. Не выявлено достоверного снижения копулятивной функции у больных, перенесших паховую герниопластику.

Практические рекомендации. Несмотря на отсутствие статистически значимого различия в группах больных стоит рекомендовать применение полиэстеровых сетчатых имплантантов при пластике задней стенки пахового канала в методике Lichtenstein у пациентов мужского пола в репродуктивном возрасте.

Данная рекомендация основана на наличии выявленного случая половой дисфункции у больного, перенесшего пластику пахового канала с использованием имплантанта из полипропилена.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Белоконев В.И., Пономарева Ю.В., Ковалева З.В., Кашикарров В.А., Губский В.М. Нерешенные проблемы в герниологии // *Материалы и тезисы II Всероссийского съезда герниологов*. М., 2017. С. 13.
2. Демидов Д.Г., Павленко В.В. О предбрюшинной пластике паховых и бедренных грыж // *Материалы научно-практического семинара «Аллопластика паховых грыж или традиционная герниопластика»*. М., 2003. С. 17—18.
3. Bendavid R.H. *Abdominal wall hernias*. New York: Springer, 2001. P. 792.
4. Табуйка А.В. Влияние сетчатого имплантата на репродуктивные органы при моделировании операции герниопластики: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27; [Место защиты: Рос. ун-т дружбы народов]. М., 2009. С. 56—58.
5. Кирилов Ю.Б., Аристархов В.Г., Зотов И.В., Астраханцев В.Г., Жиборев Б.Н. Влияние паховой грыжи на морфофункциональное состояние яичка. Рязань, 2006. С. 22—23.
6. Bucknall T.E., Cox P.J., Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies // *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1982. Vol. 284, No. 6320. P. 931—933.
7. Протасов А.В., Виноградов И.В., Блохин А.В. Влияние материала имплантатов при паховой герниопластике на репродуктивную функцию мужчин. // *Материалы IX конференции общества герниологов «Актуальные вопросы герниологии»*. М., 2012. С. 175.
8. Калиш Ю.И., Аметов Л.З., Шаюсунов А.Р., Йигиталиев С. Опыт лечения хронической парорезной инфекции после аллогерниопластики // *Материалы и тезисы I Всероссийского съезда герниологов*. М., 2016. С. 48.
9. Messenger D.E., Aroori S., Vipond M.N. Five-year prospective follow-up of 430 laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repairs in 275 patients // *Ann R Coll Surg Engl*. 2010, April. 92(3). P. 201—205.
10. Picchio M. et al. Randomized Controlled Trial of Preservation or Elective Division of Ilioinguinal Nerve on Open Inguinal Hernia Repair With Polypropylene Mesh // *Arch Surg*. 2004. 139. P. 755—758.
11. Протасов А.В. и др. Применение бесшовной методики имплантации сетчатых эндопротезов в хирургии паховых грыж // *Материалы III международной конференции «Современные технологии и возможности реконструктивно-восстановительной и эстетической хирургии»*. М., 2012. С. 121—122.
12. Zhang C. et al. Self-gripping versus sutured mesh for inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis of current literature // *Journal of Surgical Research*. 2013. 185. P. 653—660.
13. Porrero J.L. et al. Proposed technique for inguinal hernia repair with self-gripping mesh: avoiding fixation to undesired structures // *Hernia*. 2014. DOI: 10.1007/s10029-014-1315-8.
14. Паршиков В.В., Снопов Л.Б., Дворников А.В., Мионов А.А., Проданец Н.Н., Жемарина Н.В. К вопросу о влиянии пластики по I.L. Lichtenstein на систему мужской репродукции // *Материалы X конференции «Актуальные вопросы герниологии»*. М., 2013. С. 112—114.
15. Битенская Е.П., Мишустин А.М., Куликовский В.Ф., Солошенко А.В., Ярош А.Л. Тканевая реакция при имплантации синтетических эндопротезов с наноразмерным алмазоподобным углеродным покрытием // *Материалы и тезисы I Всероссийского съезда герниологов*. М., 2016. С. 25.
16. Мотавкин П.А. Курс лекций по гистологии. Владивосток: Медицина ДВ, 2007. С. 311—315.
17. Грицуляк Б.В., Клинич В.И., Лесин А.И. Ультроструктурное изменение в гемато-тестикулярном барьере при пахово-мошоночной грыже // «Применение электронной микроскопии в материаловедении, биологии и медицине». Тезисы докладов. Киев, 1979. Вып. 2. С. 93—94.
18. Ромащенко П.Н., Курьегин А.А., Семенов В.В. Выбор варианта герниопластики у больных паховыми грыжами // *Материалы и тезисы II Всероссийского съезда герниологов*. М., 2017. С. 81.
19. Ходак В.А., Бабуринов А.Б., Самсонов А.А. Особенности локального кровообращения при выполнении протезирующей пластики пахового канала у мужчин // *Материалы X конференции «Актуальные вопросы герниологии»*. М., 2013. С. 115—116.
20. Кирилов Ю.Б. Морфологические изменения в яичках при паховых грыжах // *Хирургия*. 2003. № 2. С. 65—67.
21. Блохин А.В. Влияние сетчатого имплантата на течение послеоперационного периода при паховой герниопластике: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2017. С. 78—79.
22. Геворгян А.А. Сравнительные аспекты влияния современных сетчатых имплантатов на состояние репродуктивной системы белых беспородных крыс-самцов после моделирования герниопластики (экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2013. 22 с.

Поступила 20.01.2018
 Принята 20.03.2018

CHOICE OF MESH IMPLANTS FOR LICHTENSTEIN PLASTIC OF MALE IN REPRODUCTIVE AGE

A.E. Klimov¹, V.S. Popov¹, A.A. Barchudarov¹, A.V. Yuriy²

¹RUDN University, Moscow, Russia

²Vinogradov' Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

Abstract. The article deals with the impact of polypropylene and polyester mesh implants on the sexual function of men of reproductive age after the plastic surgery of the inguinal canal in the Lichtenstein technique. For an adequate comparison of groups of patients with established polypropylene and polyester implants, an algorithm for their examination was developed. For a comprehensive assessment of sexual function in the study, it is divided into two components. Fertility of 155 patients was assessed through the analysis of spermiological studies performed in young patients with inguinal hernia. The possible reason of the immunological form of sterility, against the background of established reticular endoprotheses, a spermiological study in each patient was supplemented with a Mar-test in order to search for antisperm antibodies. To assess the copulative component of sexual function, patients of both groups were questioned according to the questionnaire "International Index of Erectile Function, Version 5" (ICEF 5). After statistical processing of the data based on the developed algorithm, no statistically significant differences between the groups of patients with established polypropylene and polyester implants were revealed. However, in one patient in the group where polypropylene mesh endoprotheses were used, changes in the spermiological analysis taken after the operative allowance, which can speak of a sharp decrease in the quality of the ejaculate, up to the development of sterility, are revealed. Also, this patient recorded a decrease below the ICEF 5. The results of the study, conclusions were drawn and recommendations were given to practicing surgeons about the possibility of using polypropylene and polyester reticular endoprotheses in plastics of the posterior wall of the inguinal canal in men of reproductive age.

Key words: Mesh implant, inguinal hernia, Lichtenstein technique, fertility

Correspondence Author:

Vasily S. Popov, assistant of the department of faculty surgery of the RUDN University, ul. Miklukho-Maklay, 6, Moscow, 117198, Russia. E-mail: popov_vs@rudn.university; SPIN code: 9710-6935

REFERENCES

1. Belokonev V.I., Ponomareva Yu.V., Kovaleva Z.V., Kashkarov V.A., Gubsky V.M. Unsolved problems in herniology. *Materials and theses "II All-Russian Congress of Herniologists"*. Moscow, 2017. P. 13.
2. Demidov D.G., Pavlenko V.V. About preperitoneal plastic of inguinal and femoral hernias. *Materials of the scientific-practical seminar "Alloplasty of inguinal hernias or traditional hernioplasty"*. Moscow, 2003. P. 17—18.
3. Bendavid R.H. Abdominal wall hernias. New York, Springer, 2001. P. 792.
4. Tabuyka A.V. Effect of a reticular mesh implant on the reproductive organs in modeling the operation of hernioplasty: dis. ... cand. honey. sciences: 14.00.27; [Place of protection: Ros. un-t friendship of peoples]. Moscow, 2009. P. 56—58.
5. Kirilov Yu.B., Aristarkhov V.G., Zotov I.V., Astrakhansev V.G., Zhiborev B.N. Influence of the inguinal hernia on the morphofunctional state of the testicle. Ryazan, 2006. P. 22—23.
6. Bucknall T.E., Cox P.J., Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed)*. 1982. Vol. 284, No. 6320. P. 931—933.
7. Protasov A.V., Vinogradov I.V., Blokhin A.V. Effect of implant material on inguinal hernioplasty on the reproductive function of men. *Proceedings of the IX conference of the herniologist society "Actual questions of herniology"*. Moscow, 2012. P. 175.
8. Kalish Yu.I., Ametov L.Z., Shayusupov A.R., Yigitaliev S. Experience of treatment of chronic parotrotic infection after allogernioplasty. *Materials and theses "The 1st All-Russian Congress of Herniologists"*. Moscow, 2016. P. 48.
9. Messenger D.E., Aroori S., Vipond M.N. Five-year prospective follow-up of 430 laparoscopic totally extraperitoneal inguinal hernia repairs in 275 patients. *Ann R Coll Surg Engl*. 2010, April. 92 (3). P. 201—205.
10. Picchio M. et al. Randomized Controlled Trial of Preservation or Elective Division of Ilioinguinal Nerve on Open Inguinal Hernia Repair With Polypropylene Mesh. *Arch Surg*. 2004. 139. P. 755—758.

11. Protasov A.V. and others. The use of a seamless technique for the implantation of reticular endoprosthesis in the surgery of inguinal hernias. *Proceedings of the III International Conference "Modern Technologies and Opportunities of Reconstructive and Reconstructive and Aesthetic Surgery"*. Moscow, 2012. P. 121—122.
12. Zhang C. et al. Self-gripping versus sutured mesh for inguinal hernia repair: a systematic review and meta-analysis of current literature. *Journal of Surgical Research*. 2013. 185. P. 653—660.
13. Porrero J.L. et al. Proposed technique for inguinal hernia repair with self-gripping mesh: avoiding fixation to undesired structures. *Hernia*, 2014. DOI 10.1007/s10029-014-1315-8.
14. Parshikov V.V., Snopova L.B., Dvornikov A.V., Mironov A.A., Prodanets N.N., Zhemarina N.V. To the question of the effect of plastics on I.L. Lichtenstein on the male reproductive system. *Proceedings of the X conference "Actual questions of herniology"*. Moscow, 2013. P. 112—114.
15. Bitenskaya E.P., Mishustin A.M., Kulikovskiy V.F., Soloshenko A.V., Yarosh A.L. Tissue reaction during the implantation of synthetic endoprosthesis with nanosized diamond-like carbon coating. *Materials and theses "The 1st All-Russian Congress of Herniologists"*. Moscow, 2016. P. 25.
16. Motavkin P.A. Course of lectures on histology. Vladivostok: Medicine of the Far East, 2007. P. 311—315.
17. Gritsulyak B.V., Klipich V.I., Lesin A.I. Ultrastructural change in the hemato-testicular barrier for inguinal and scrotal hernia. *"Application of electron microscopy in materials science, biology and medicine"*. Abstracts. Kiev, 1979. Issue 2. P. 93—94.
18. Romashchenko P.N., Kurygin A.A., Semenov V.V. Choice of a variant of hernioplasty in patients with inguinal hernia. *Materials and theses "II All-Russian Congress of Herniologists"*. Moscow, 2017. P. 81.
19. Khodak V.A., Baburin A.B., Samsonov A.A. Features of local blood circulation when performing prosthetic plastics of the inguinal canal in men. *Proceedings of the X conference "Actual questions of herniology"*. Moscow, 2013. P. 115—116.
20. Kirillov Yu.B. Morphological changes in the testicles during inguinal hernia. *Surgery*. 2003. № 2. P. 65—67.
21. Blokhin A.V. Influence of mesh implant on postoperative period during inguinal hernioplasty. MD Theses. Moscow, 2017. P. 78—79.
22. Gevorgyan A.A. Comparative aspects of the influence of modern reticular implants on the reproductive system of white mongrel male rats after modeling of hernioplasty (experimental study). MD Theses. Moscow, 2013. 22 c.

Received 20.01.2018

Accepted 20.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264

ВЫБОР ИМПЛАНТА ДЛЯ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ВЕНТРАЛЬНЫХ ГРЫЖ

А.В. Протасов, И.О. Каляканова, З.С. Каитова

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

По данным литературы, до 50% лапаротомий заканчиваются образованием грыжи. Поэтому послеоперационные вентральные грыжи еще долго не потеряют своей актуальности. Появление ненатяжной герниопластики с помощью синтетических имплантов помогло решить некоторые вопросы герниологии: значительно уменьшилась частота рецидивов в поздний послеоперационный период. Однако количество осложнений, связанных с нагноением послеоперационных ран и сером, в ранний послеоперационный период увеличилось. Это приводит к увеличению количества дней стационарного лечения, необходимости применения антибактериальной терапии, а соответственно и увеличению стоимости лечения. В связи с этим постоянно разрабатываются новые виды имплантов, которые обладают необходимыми свойствами биосовместимости. Также в последнее время все более актуальными становятся импланты с возможностью самофиксирования к тканям. Самофиксирующиеся импланты не только удобны для оперирующего хирурга — сокращая время оперативного вмешательства, но и не вызывают хронический болевой синдром в зоне операции. Однако проблема хирургического лечения послеоперационных вентральных грыж остается нерешенной. Целью исследования являлось улучшение качества жизни пациентов с послеоперационными вентральными грыжами. Были проведены оперативные вмешательства с использованием импланта Progrid™ 65 пациентам. Пациенты были разделены на две группы с учетом использования импланта стандартной формы и смоделированного. Проведено сравнение частоты хирургических осложнений, длительности операции и стационарного лечения. Рецидив развился соответственно в 14,7% и 3,2% случаях. Других существенно значимых осложнений не было. Вывод: смоделированный имплант является анатомически правильным и уменьшает риск отрыва импланта от тканей при растяжении.

Ключевые слова: послеоперационная вентральная грыжа, самофиксирующийся имплант, герниопластика

Ответственный за переписку:

Каляканова Ирина Олеговна, ассистент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. И.Д. Кирпатовского Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия. E-mail: paramonova-irina91@mail.ru; ORCID.org/0000-0003-0165-7840.

Для цитирования: Протасов А.В., Каляканова И.О., Каитова З.С. Выбор импланта для герниопластики вентральных грыж // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 258—264. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264.

For citation: Protasov A.V., Kalyakanova I.O., Kaitova Z.S. (2018). The Choice of Implant for Hernioplasty of Postoperative Ventral Hernias. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 258—264. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Основной проблемой послеоперационных вентральных грыж является развитие рецидивов после герниопластики. Даже с учетом применения имплантов треть пациентов снова встречается с развитием грыжевого дефекта в ближайшие

годы после операции. Поэтому сомнений в необходимости протезирования передней брюшной стенки уже не возникает [1, 2].

Задачей импланта является устранение грыжевого дефекта, при этом не вызывая инфицирования раны, ощущения «инородного тела», боле-

вого синдрома и рецидива грыжи [3]. Поэтому производители постоянно модифицируют импланты для того, чтобы достичь оптимальных результатов лечения грыж. Они используют различные материалы и их сочетания, изменяют плотность, размер пор, удельный вес, плетения и способы крепления к тканям, благодаря этому изменяются физико-химические свойства импланта [4].

Главные требования, предъявляемые имплантам — это сохранение механической прочности и эластичности после протезирования. Также процессы биодegradации импланта не должны вызывать сморщивания и смещения [5—7].

Не менее важным является понятие биосовместимости импланта. Термин биосовместимости включает в себя отсутствие воспалительной и аллергической реакции, реакции сенсибилизации и отторжения импланта [7]. Однако при протезировании импланта первыми реагируют клетки иммунной системы, активируя развитие реакции воспаления с образованием гранулемы. Длительность образования фиброзной ткани и заживление раны зависит от выбранного материала [8].

Bringman с соавторами считают, что за биосовместимость отвечает не только материал, из которого разработан имплант, но и размер пор [9]. Исследования показывают, что макропористый материал (больше 75 мкм) улучшает прорастание соединительной ткани и не вызывает длительного хронического воспаления [10].

Однако на вращение импланта влияет не только изменение физико-химических свойств материала с развитием воспалительной реакции, но и техника имплантации. К нарушениям хирургической техники можно отнести недостаточное перекрытие грыжевого дефекта по периметру и неравномерность фиксации сетчатого импланта [10—14].

Проблему недостаточного или неравномерного фиксации импланта при протезировании смогли решить самофиксирующиеся импланты. Также самофиксирующиеся импланты

уменьшают риск возникновения хронического болевого синдрома [13, 15].

Однако применение имплантов, которые крепятся к тканям с помощью фибринового клея или герметика, показывают неудовлетворительные результаты лечения — развитие серомы до 72%. А у каждого четвертого пациента развился рецидив в течение года при применении имплантов с фибриновым клеем [16, 17].

Исследования самофиксирующегося импланта ProGrip™, в котором для фиксации используются рассасывающиеся крючки из полимолочной кислоты, показали наилучшие результаты лечения и рекомендуют использование данного импланта при послеоперационных вентральных грыжах. Авторы также отмечают снижение стоимости операции [15, 18, 19].

Нашей целью было провести рандомизированное контролируемое исследование с использованием импланта ProGrip™.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на базе КБ 85, г. Москва. Оперативные вмешательства по поводу послеоперационной вентральной грыжи с помощью импланта ProGrip™ были проведены в период с 2010 по 2016 год, 65 больным в возрасте от 30 до 83 лет. От всех пациентов, входящих в исследование, было получено согласие на обработку персональных данных. В I группу входят пациенты, протезированные стандартным имплантом ProGrip™ — 34 пациента. Во II группе имплант ProGrip™ был модифицирован и установлен 31 человеку.

При модификации учитывалась анатомия передней брюшной стенки и характеристики самого импланта. Изменение формы имплантата позволяет перевести направление действия силы растяжения с поперечного на продольное, которое изначально направлено на разрыв.

Все пациенты были распределены по классификации SWR. В таблице 1 представлено распределение пациентов по группам с учетом размера грыжевых ворот (W) и количества

рецидивов (R). К R₁ относятся пациенты с наличием одного рецидива в анамнезе, а к R₂ мы отнесли все рецидивирующие грыжи, независимо от количества рецидивов. Количество больных, обратившихся к нам на лечение с рецидивными и рецидивирующими грыжами, составил 30,8% (20). А также большую часть составили пациенты с грыжевыми воротами более 10 см (W₃ и W₄) — 35 человек (53,8%). Из-за невозможности модифицировать имплант для смешанной (ML) или латеральной (L) локализации (S) при статистической оценке данных такие пациенты были исключены. Таким образом, в иссле-

дование вошли только пациенты со срединной локализацией (S_M) грыжи.

Среди сопутствующих заболеваний, увеличивающих риск как операционных, так и послеоперационных осложнений, можно выделить алиментарно-конституциональное ожирение, которое было у 46 (70,8%) пациентов. При этом только 3 (4,61%) пациента были с нормальной массой тела (см. табл. 2). Из-за ожирения у пациентов появляются такие симптомы, как: дряблость и птоз брюшной стенки, куполообразный живот, надлобковый жировой фартук. Данные симптомы еще больше увеличивают анатомо-функциональную недостаточность передней брюшной стенки.

Таблица 1 / Table 1

**Распределение пациентов по группам с учетом классификации SWR /
The distribution of patients in groups taking into account the classification of SWR**

Количество рецидивов / The number of relapses		Размер грыжевых ворот / The size of the hernial ring				Всего / In total
		W ₁	W ₂	W ₃	W ₄	
R ₀	I группа I group	1	8	6	7	22
	II группа II group	8	5	7	3	23
R ₁	I группа I group	0	3	5	1	9
	II группа II group	2	2	2	1	7
R ₂	I группа I group	1	0	1	1	3
	II группа II group	0	0	1	0	1
Всего / In total		12	18	22	13	65

Таблица 2 / Table 2

**Классификация ожирения в соответствии с ИМТ /
Classification of obesity according to BMI**

	I	II	Всего / In total
Нормальная масса тела / Normal body weight	2	1	3
Избыточная масса тела / Excess body weight	8	8	16
Ожирение 1 степени / Obesity 1 degree	15	15	30
Ожирение 2 степени / Obesity 2 degree	6	7	13
Ожирение 3 степени / Obesity 3 degree	3	0	3
Всего / In total	34	31	65

При подготовке к операции учитывались все сопутствующие заболевания, возраст, индекс массы тела, риск тромбоэмболических осложнений, количество и объем ранее проведенных оперативных вмешательств и их осложнений.

Статистическая обработка данных производилась с помощью программы «Statistica». За достоверные данные принимали отличия при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Техника оперативного вмешательства заключалась в разделении компонентов брюшной стенки. Ложе для укладки импланта формировали во влагалище прямой мышцы живота, задний листок апоневроза ушивался непрерывным швом. При укладке импланта грыжевой дефект перекрывался от края по периметру на 5 см. При необходимости подкожно-жировую клетчатку дренировали по Редону. Длительность оперативного вмешательства в I группе составило $99,1 \pm 11,2$ минуты, во II группе — $82,7 \pm 4,6$ минуты.

После операции проводилась сбалансированная аналгезия и ранняя активизация пациентов с ношением бандажа, антибиотикотерапия строго по показаниям. Средняя длительность госпитализации составила в I группе — $11,5 \pm 4,7$ койко/дней, во II группе — $12,5 \pm 4,6$ койко/дней.

В послеоперационный период таких осложнений, как нагноение послеоперационной раны и образование гематомы, не было. Однако во II группе произошло образование серомы у 2 человек (6,4%). В связи с наличием выраженной подкожно-жировой клетчатки и больших размеров послеоперационной раны хирургического лечения не потребовалось, серомы разрешились консервативно.

В послеоперационном периоде наблюдение и осмотр пациентов проводился через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и далее ежегодно. В промежутке между 6 месяцами и годом наблюдения у 5 пациентов (14,7%) I группы произошел рецидив грыжи. Во II группе у одного пациента через 3 месяца после операции также был зафиксирован рецидив грыжи, однако при сборе анамнеза установлено нарушение режима. Длительность

наблюдений на данный момент составляет от 2 до 8 лет.

Также пациентам проводилась оценка качества жизни с помощью опросника SF-36, рекомендованного межнациональным центром исследования качества жизни. По результатам исследования ухудшений качества жизни по двум основным показателям «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья» в послеоперационный период не было.

При опросе пациентов дополнительно выясняли субъективные ощущения дискомфорта. В течение первого года 4 пациентов (6,1%) беспокоило чувство «инородного тела» при изменении положения тела и переедании, снижение чувствительности передней брюшной стенки никто не отмечал.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Имплант ProGrip™ не вызывает ощущение дискомфорта, болевого синдрома, аллергической реакции и инфицирования раны, таким образом отвечает требованиям биосовместимости импланта.

2. Хирургическое лечение послеоперационных вентральных грыж с помощью смоделированного импланта ProGrip™ с учетом способа пластики показывает лучшие результаты и может быть рекомендовано для применения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Горский В.А., Сивков А.С., Поливода М.Д., Воленко А.В., Тутков Б.Е., Хачатрян Г.В. и др. Вариант применения коллагеновой пластины при вентральных грыжах // Практическая медицина. 2016. № 5 (97). С. 67—72.
2. Poulouse B.K., Shelton J., Phillips S., Moore D., Nealon W., Penson D. et al. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research // *Hernia*. 2012. № 2. P. 179—183 <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0879-9>.
3. Williams D.F. On the mechanisms of biocompatibility // *Biomaterials*. 2008. № 29 (20). P. 2941—2953. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>.
4. Procter L., Falco E.E., Fisher J.P., Roth J.S. Abdominal wall hernias and biomaterials: Bioengineering research of chronic wounds. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2009. P. 425—447. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00534-3_19.

5. Винник Ю.С., Чайкин А.А., Назарьянц Ю.А., Петрушко С.И., Шишацкая Е.И., Маркелова Н.М. и др. Применение полигидроксиалканоев в лапароскопической прот-пластике послеоперационных вентральных грыж // Эндоскопическая хирургия. 2015. № 4. С. 3—6.
6. Bachman S., Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? // *Surgery Clinic*. 2008. Vol. 88. P. 101—112. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.11.001>.
7. Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types // *International Journal of Surgery*. 2012. № 10 (6). P. 317—321. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.002>.
8. Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J., Kearney C.J., O'Brien F.J. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles // *Materials Today*. 2015. № 18 (6). P. 313—325. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.01.019>.
9. Bringman S., Conze J., Cuccurullo D., Deprest J., Junge K., Klosterhalfen B. et al. Hernia repair: the search for ideal meshes // *Hernia*. 2010. № 14 (1). P. 81—87. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0587-x>.
10. Алишев О.Т., Шаймарданов Р.Ш. Современное состояние и проблемы лечения больших послеоперационных вентральных грыж // *Практическая медицина*. 2013. № 2 (67). С. 16—21.
11. Cavallo J.A., Greco S.C., Liu J., Frisella M.M., Deeken C.R., Matthews B.D. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair // *Hernia*. 2015. № 19 (2). P. 207—218. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1070-2>.
12. Petro C.C., Nahabet E.H., Criss C.N., Orenstein S.B., Recum H.A., Novitsky Y.W. et al. Central failures of lightweight monofilament polyester mesh causing hernia recurrence: a cautionary note // *Hernia*. 2015. № 19 (1). P. 155—159. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1237-5>.
13. Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair // *World Journal Gastrointestinal Surgery*. 2015. № 7 (11). P. 293—305. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>.
14. Zuvela M., Galun, D., Djuric-Stefanovic A., Palibrk I., Petrovic M., Milicevic M. Central rupture and bulging of low-weight polypropylene mesh following recurrent incisional sublay hernioplasty // *Hernia*. 2014. № 18 (1). P. 135—140. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1197-1>.
15. Privett B.J., Ghusn M. Proposed technique for open repair of a small umbilical hernia and rectus divarication with self-gripping mesh // *Hernia*. 2016. № 20 (4). P. 527—530. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1470-1>.
16. Eriksen J.R., Bisgaard T., Assaadzadeh S., Jorgensen L.N., Rosenberg J. Fibrin sealant for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair: 1-year results of a randomized controlled double-blinded study // *Hernia*. 2013. № 17. P. 511—514. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1101-z>.
17. Morales-Conde S., Suárez-Artacho G., Socas M., Baranco A. Influence of fibrin sealant in preventing postoperative seroma and normalizing the abdominal wall after laparoscopic repair of ventral hernia // *Surgery Endoscopic*. 2013. № 27. P. 3214—3219. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2894-7>.
18. Bueno-Lledó J., Torregros A., Arguelles B., Carre O., García P., Bonafé S., Iserte J. ProGrip self-gripping mesh in Rives-Stoppa repair: Are there any differences in outcomes versus a retromuscular polypropylene mesh fixed with sutures? A “case series” study // *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017. № 34. P. 60—64. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.03.012>.
19. Hopson S.B., Miller L.E. Open ventral hernia repair using ProGrip self-gripping mesh // *International Journal of Surgery*. 2015. № 23 (Pt A). P. 137—40.

Поступила 10.06.2018

Принята 29.08.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-258-264

THE CHOICE OF IMPLANT FOR HERNIOPLASTY OF POSTOPERATIVE VENTRAL HERNIAS

A.V. Protasov, I.O. Kalyakanova, Z.S. Kaitova

RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. According to the literature, up to 50% of laparotomies end with herniation. Therefore, postoperative ventral hernias will not lose their relevance for a long time. The appearance of non-tension hernioplasty by means with synthetic implants helped to solve some issues of hernia: the frequency of relapses in the late postoperative period significantly decreased. However,

the number of the complications associated with suppuration of postoperative wounds and seroma in the early postoperative period increased. This leads in the increase of number days of hospital treatment, the need for antibiotic therapy, and accordingly the cost of treatment. In this regard, new types of implants that have the necessary biocompatibility properties are constantly being developed. Also, implants with the possibility of self-gripping to the tissues have become more and more relevant in recent years. Self-gripping implants are not only convenient for the operating surgeon — reducing the time of operation, but also don't cause of the chronic pain in the area of operation. However, the problem of surgical treatment of postoperative ventral hernias remains unresolved. The aim of study was to improve the quality of life of patients with postoperative ventral hernias. Was surgery with implants Progrid™ 65 patients. Patients were divided into two groups, taking into account the use of standard implant shape and simulated. The frequencies of surgical complications, duration of surgery and inpatient treatment were compared. The relapse developed in 14.7% and 3.2% of cases, respectively. There were no other significant complications. Conclusion: the simulated implant is anatomically correct and reduces the risk of detachment of the implant from the tissue during stretching.

Key words: postoperative ventral hernia, self-gripping implant, hernioplasty

Correspondence Author:

Kalyakanova Irina Olegovna, PhD student of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy of the Medical Institute, RUDN University, ul. Miklukho-Maklay, 6, Moscow, 117198, Russia. E-mail: paramonova-irina91@mail.ru; ORCID 0000-0003-0165-7840

REFERENCES

- Gorskij V.A., Sivkov A.S., Polivoda M.D., Volenko A.V., Titkov B.E., KHachatrian G.V. et al. The method of collagen plate application for ventral hernias. *Prakticheskaya meditsina*. 2016. № 5 (97). P. 67—72.
- Poulose B.K., Shelton J., Phillips S., Moore D., Nealon W., Penson D. et al. Epidemiology and cost of ventral hernia repair: making the case for hernia research. *Hernia*. 2012. № 2. P. 179—183. <https://doi.org/10.1007/s10029-011-0879-9>.
- Williams D.F. On the mechanisms of biocompatibility. *Biomaterials*. 2008. № 29 (20). P. 2941—2953. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2008.04.023>.
- Procter L., Falco E.E., Fisher J.P., Roth J.S. Abdominal wall hernias and biomaterials: Bioengineering research of chronic wounds. 1st ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 2009. P. 425—447. https://doi.org/10.1007/978-3-642-00534-3_19.
- Vinnik YU.S. CHajkin A.A., Nazar'yants YU.A., Petrushko S.I., SHishatskaya E.I., Markelova N.M. et al. Application of polyhydroxyalcanoates in laparoscopic intraperitoneal onlay mesh for postoperative abdominal wall repair in patients with hernias. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2015. № 4. P. 3—6. <https://doi.org/10.17116/endoskop20152143-6>.
- Bachman S., Ramshaw B. Prosthetic material in ventral hernia repair: how do I choose? *Surgery Clinic*. 2008. Vol. 88. P. 101—112. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2007.11.001>.
- Bilsel Y., Abci I. The search for ideal hernia repair; mesh materials and types. *International Journal of Surgery*. 2012. № 10 (6). P. 317—321. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.05.002>.
- Sridharan R., Cameron A.R., Kelly D.J., Kearney C.J., O'Brien F.J. Biomaterial based modulation of macrophage polarization: a review and suggested design principles. *Materials Today*. 2015. № 18 (6). P. 313—325. <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2015.01.019>.
- Bringman S., Conze J., Cuccurullo D., Deprest J., Junge K., Klosterhalfen B. et al. Hernia repair: the search for ideal meshes. *Hernia*. 2010. № 14 (1). P. 81—87. <https://doi.org/10.1007/s10029-009-0587-x>.
- Alishev O.T., SHajmardanov R.SH. The current situation and problems in treatment of large postoperative ventral hernias. *Prakticheskaya meditsina*. 2013. № 2 (67). P. 16—21.
- Cavallo J.A., Greco S.C., Liu J., Frisella M.M., Deeken C.R., Matthews B.D. Remodeling characteristics and biomechanical properties of a crosslinked versus a non-crosslinked porcine dermis scaffolds in a porcine model of ventral hernia repair. *Hernia*. 2015. № 19 (2). P. 207—218. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1070-2>.
- Petro C.C., Nahabet E.H., Criss C.N., Orenstein S.B., Recum H.A., Novitsky Y.W. et al. Central failures of lightweight monofilament polyester mesh causing hernia recurrence: a cautionary note. *Hernia*. 2015. № 19 (1). P. 155—159. <https://doi.org/10.1007/s10029-014-1237-5>.
- Vorst A.L., Kaoutzanis C., Carbonell A.M., Franz M.G. Evolution and advances in laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *World Journal Gastrointestinal Surgery*. 2015. №7 (11). P. 293—305 <https://doi.org/10.4240/wjgs.v7.i11.293>.

14. Zuvela M., Galun D., Djuric-Stefanovic A., Palibrk I., Petrovic M., Milicevic M. Central rupture and bulging of low-weight polypropylene mesh following recurrent incisional sublay hernioplasty. *Hernia*. 2014. № 18 (1). P. 135—140. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1197-1>.
15. Privett B.J., Ghush M. Proposed technique for open repair of a small umbilical hernia and rectus diastasis with self-gripping mesh. *Hernia*. 2016. № 20 (4). P. 527—530. <https://doi.org/10.1007/s10029-016-1470-1>.
16. Eriksen J.R., Bisgaard T., Assaadzadeh S., Jorgensen L.N., Rosenberg J. Fibrin sealant for mesh fixation in laparoscopic umbilical hernia repair: 1-year results of a randomized controlled double-blinded study. *Hernia*. 2013. № 17. P. 511—514. <https://doi.org/10.1007/s10029-013-1101-z>.
17. Morales-Conde S., Suárez-Artacho G., Socas M., Barranco A. Influence of fibrin sealant in preventing post-operative seroma and normalizing the abdominal wall after laparoscopic repair of ventral hernia. *Surgery Endoscopic*. 2013. № 27. P. 3214—3219. <https://doi.org/10.1007/s00464-013-2894-7>.
18. Bueno-Lledó J., Torregros A., Arguelles B., Carre O., García P., Bonafé S., Iserte J. ProGrip self-gripping mesh in Rives-Stoppa repair: Are there any differences in outcomes versus a retromuscular polypropylene mesh fixed with sutures? A “case series” study. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2017. № 34. P. 60—64. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.03.012>.
19. Hopson S.B., Miller L.E. Open ventral hernia repair using ProGrip self-gripping mesh. *International Journal of Surgery*. 2015. № 23 (Pt A). P. 137—40.

Received 10.06.2018

Accepted 29.08.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271

DISTRUPTION OF SPERMATOGENESIS. MORPHOLOGICAL ASPECTS

N.G. Kulchenko

RUDN University, Moscow, Russia

Abstract. At the beginning of the 21st century there is a decline in quality of reproductive health of men around the world. In structure of sterile marriage the men's factor of infertility is found out in approximately 40—50% of cases. A little studied question of male infertility is the question of quantity and quality of gametes in convoluted seminiferous tubules. Aim: to study morphological (quantitative and qualitative) changes of a seminiferous epithelium of patients with male infertility. Materials and Methods: 264 patients with male infertility have been examined. Patients with an obstructive form of infertility, with diseases sexually transmitted, with varicocele, with the revealed genetic and immunological factors of infertility have not been included in the research. Patients with a heavy form of pathospermia (n = 112) were taken a testis biopsy before the ICSI cycle (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Further a condition of the seminiferous epithelium of a testis was estimated with the use of light microscopy. Results: Hypoplasia of a seminiferous epithelium was revealed around 34 (30,5%) men, subtotal aplasia of a seminiferous epithelium — around 59 (52,6%) patients, Sertoli Cell-only syndrome — around 12 (10,7%) and tubular atrophy of convoluted seminiferous tubules — around 7 (6,2%) patients. Conclusions: The morphological research of testis gives the opportunity to define the extent of pathological process at all stages of a spermatogenesis. Only on the basis of studying of features of a spermatogenesis of the specific patient it is possible to make an algorithm of further personal medical and rehabilitation actions.

Key words: male infertility, spermatogenesis, assisted reproductive technologies, azoospermia, Sertoli Cell-only syndrome

Correspondence Author:

N.G. Kulchenko, MD, urologist, doctor of ultrasonic diagnostics, Senior Lectures of the Department of Histology, Cytology and Embryology of the Medical Institute, RUDN University, ul. Miklukho-Maklay, 6, Moscow, 117198, Russia. E-mail: kle-kni@mail.ru; SPIN code: 1899-7871; ORCID 0000-0002-4468-3670.

Для цитирования: Кульченко Н.Г. Нарушение сперматогенеза. Морфологические аспекты // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 265—271. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271.

For citation: Kulchenko N.G. (2018). Distruption of spermatogenesis. Morphological aspects. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 265—271. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-265-271.

At the beginning of the 21st century there is a decline of quality of reproductive health of men around the world [1, 2]. Therefore male infertility is one of the main problems of Healthcare service worldwide [3, 4]. In structure of sterile marriage the men's factor of infertility is found ou in approximately 40—50% of cases [3, 5, 6]. Male infertility — is a multifactorial disease [1, 5, 7, 8]. The variety of the factors leading to infertility make imply difficulties to the choice of necessary methods of diagnostics and treatment [9—11]. According to modern

authors, about 30% of the men who have asked for medical care concerning infertility have oligozoospermia or azoospermia of an unknown etiology [11, 12]. These patients are the most difficult in termes of diagnostics and treatment of patospermia. The testis biopsy is shown to this category of patients with the diagnostic and medical purpose [13, 14].

The morphological research of testis offers the opportunity to define the degree of manifiastation of pathological process at all stages of spermatogenesis, to estimate condition of blood supply and

structure of the interstitial cells which characterize an endocrine function of testis [15—17].

The introduction of the assisted reproductive technologies (ART) in clinical practice allows men to become the genetic father of the child even with severe damage of spermatogenesis [3, 7, 18]. However, the question of quantity and quality of gametes in convoluted seminiferous tubules in case of male infertility remains a little studied.

Aim: to study morphological changes of a seminiferous epithelium of patients with male infertility.

MATERIALS AND METHODS

264 patients aged from 18 to 46 (34 ± 8) years with complaints to absence of pregnancy and spouse more than 12 months have been examined. The criteria of inclusion of men in a research was: age of 18 years, an established fact of infertility without contraception during more than 1 year, absence of pathology from the sexual partner. Patients with an obstructive form of infertility, with diseases sexually transmitted, with the varicocele, with the revealed genetic and immunological factors of infertility, with the heavy accompanying pathology at the time of inspection haven't been included in research. The protocol of the real research has been approved by the decision of ethical committee of medical institute of RUDN (No. 7 from 9/22/2016) and also corresponds to the Declaration of Helsinki (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil, October 2013). The consent of patients to the research has been received.

The obligatory clinical trials of all patients were: medical history, general surveying, definition of

a hormonal profile, double research of ejaculate (WHO, 2010).

All patients were taken a testis biopsy before the ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection). Tissue of testis was fixed in 10% neutral formalin which was filled in paraffin blocks later. Histological slices were painted with hematoxylin and eosin. We studied microscope slides with the use of light microscope at amplification of $\times 400$ (lens $\times 40$, ocular $\times 10$). During microscopy we estimated the cross-sectional area of the convoluted seminiferous tubules (CST), total quantity of spermatogenous cells and their subpopulation structure at the rate on one CST (on strictly crossed slices of CST).

We treated the obtained digital data on the computer with the use of Statistica v. 6.0 program, at the same time we carried out comparison of average values of indicators during the one-factorial dispersive analysis with the subsequent paired comparisons. Statistically significant were distinctions at $p < 0,05$.

RESULTS AND DISCUSSIONS

The majority of the examined patients was older than 30 years — 71,2%. This fact can be explained with the developed tendency of a delayed registration of marriage and the birth of children because of aspiration of the man first of all to get an education and to promote that is regarded as “late paternity” today. Distribution of the examined patients according age is presented in table 1.

Among the patients of study group ($n = 264$) primary infertility is recorded around 172 men (65,2%), secondary infertility — around 92 (34,8%). The average period of secondary infertility proceeded 54 ± 18 months. Distribution of patients on indicators of ejaculate is presented in figure 1.

Table 1 / Таблица 1

Distribution of the examined patients according to the age /
Распределение исследуемых пациентов по возрасту

Age / Возраст	Quantity / Количество	%
20—25 years	13	4,9
26—30 years	63	23,8
31—35 years	104	39,6
36—40 years	60	22,7
Older than 40 years	24	9,0

**Results of a morphological research of testis tissue /
Результаты морфологического исследования ткани яичка**

Type of morphological changes	Number of patients (%)	Characteristic of morphological changes in convoluted seminiferous tubules
Hypospermatogenesis	34 (30,5%)	The seminiferous epithelium is thinned, but differs in variety of celles: gonocytes, spermatocytes of I and II, spermatids (the quantity is reduced), single spermatozoids can also be seen. There can be fragments of a desquamated seminiferous epithelium in a lumen of the CST. Apexes of cytoplasm of Sertoli's cells reaching the lumen of the CST are visible
Germ cell aplasia subtotal	59 (52,6%)	Reduction of a seminiferous epithelium of different manifestation rates. Focal remained gonocytes are well visible. Spermatid and a spermatocytes of I and II are absent. Sertoli's cells are presented by the mature forms attached to a basal membrane, they contain well expressed nucleus with clearly visible nucleoluses, cells reach the lumen of the CST with their apexes. Vacuoles can be observed in basal part of CST. There is a desquamated seminiferous epithelium in a lumen of the CST (figure 2)
Sertoli Cell-only syndrome	12 (10,7%)	Atrophy of a seminiferous epithelium. In a basal compartment only Sertoli's cells of extended form and hypertrophied are visible, their cytoplasm may contain vacuoles. Hialinnosis of the wall of convoluted seminiferous tubule (figure 3)
Tubular atrophy	7 (6,2%)	Convoluted seminiferous tubules are deformed, narrowed (up to an obliteration), lack of germ cells and somatic cells in them, expressed hialinnosis of a basal membrane, hypotrophy of myoid cells (figure 4)

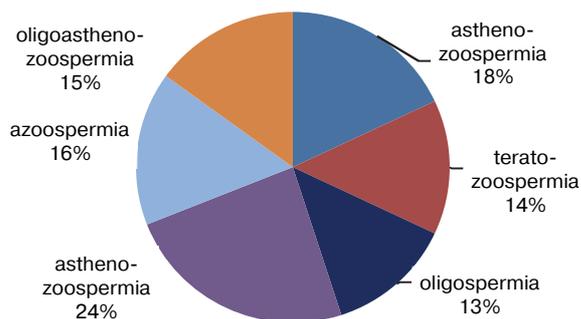


Fig. 1. Ejaculate indicators of examined patients /
Рис. 1. Показатели эякулята у обследованных больных

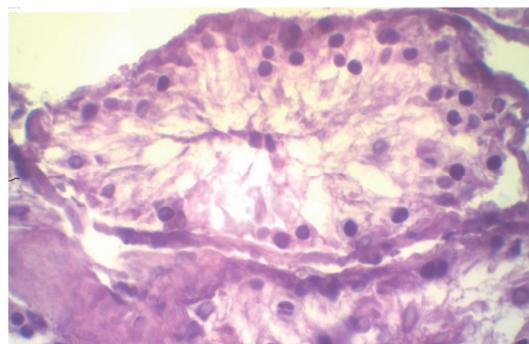


Fig. 2. Subtotal Germ cell aplasia
Amplification $\times 400$. Colored with hematoxylin and eosin /
Рис. 2. Субтотальная аплазия мужских половых клеток
Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

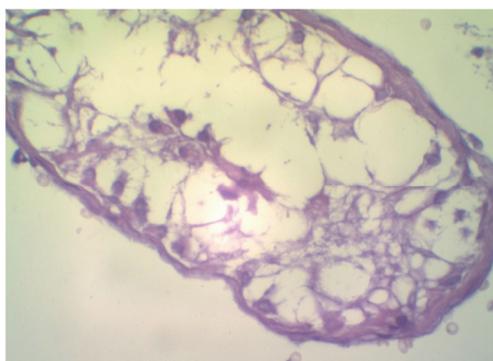


Fig. 3. Sertoli Cell-only syndrome
Amplification $\times 400$. Colored with hematoxylin and eosin /
Рис. 3. Синдром «Только клетки Сертоли»
Увеличение $\times 400$. Окраска гематоксилином и эозином

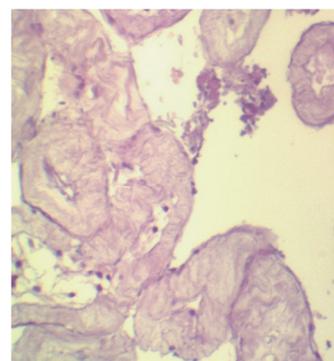


Fig. 4. Tubular atrophy
Amplification $\times 200$. Colored with hematoxylin and eosin /
Рис. 4. Тубулярная атрофия
Увеличение $\times 200$. Окраска гематоксилином и эозином

Results of clinical trial of patients: clinical blood and urine analysis, the analysis of a secretion of a prostate, biochemical blood test, blood hormones, dab from an urethra on an infection, sexually transmitted haven't revealed pathological changes. All men denied past children's infections in the anamnesis, harmful factors on production. Therefore, all patients were diagnosed with idiopathic not obstructive male infertility.

Analyzing spermogram indicators, 112 (42,4%) patients has been recorded with the severe form of infertility. To these men, according to indications, for the purpose of assessment of a spermatogenesis and a possibility of receiving sperm cells has been made the testis biopsy — micro TESE, with the subsequent morphological (qualitative and quantitative) assessment of biopstat.

During the histologic research of testis tissue we have received the following results: hypoplasia of a seminiferous epithelium was revealed around 34 (30,5%) men, subtotal aplasia of a seminiferous epithelium — around 59 (52,6%) patients, Sertoli Cell-only syndrome — around 12 (10,7%) and tubular atrophy of convoluted seminiferous tubules — around 7 (6,2%) patients. Qualitative morphological features of disorder of spermatogenesis during male infertility are presented in the Table 2.

At hypoplasia of a seminiferous epithelium the following quantitative changes have been revealed: the area of CST was $47\,089 \pm 198 \text{ mkm}^2$, quantity of gonocytes — $30,9 \pm 0,6$, spermatocytes I — $17,3 \pm 0,1$, there were no spermatocytes II and spermatids, there were $11 \pm 0,12$ Sertoli's cells.

At germ cell aplasia subtotal: the area of CST was — $25\,376 \pm 145 \text{ mkm}^2$, gonocytes — $11,6 \pm 0,9$, there were no spermatocytes I, spermatocytes II and spermatids, there were $10 \pm 0,07$ Sertoli's cells.

12 (10,7%) patients have been stated with the Sertoli Cell-only syndrome: the area of CST was — $9815 \pm 127 \text{ mkm}^2$, there were no gonocytes, spermatocytes I, spermatocytes II and spermatids, there were $7,4 \pm 0,1$ Sertoli's cells.

During quantitative measurements of convoluted seminiferous tubules of patients with a tubular atrophy the area of CST was — $4603 \pm 83 \text{ mkm}^2$, in some sites up to a full obliteration of lumen, germ cells (gonocytes, spermatocytes I, spermatocytes II and spermatids) are absent, there is no Sertoli's cells.

Attracts attention that patients with an azoospermia have an area of CST and quantity of seminiferous cells authentically less, than patients with an oligoastenoospermia ($p < 0,05$). The quantity of Sertoli's cells at azoospermia is 16,3% less, than at oligoastenoospermia ($p < 0,05$).

Results of the conducted research allow to note that patients with severe disorder of spermatogenesis have a reduced area of CST, the quantity of gametes is also reduced. Cells of spermatogenesis are found only at hypoplasia of a seminiferous epithelium and at a subtotal germ cell aplasia subtotal that gives hope for a possibility of performance of correctional therapy.

The histologic research of tissue of testis is the main diagnostic method of male infertility allowing to allocate a group of patients with the possibility to use their own spermatozooids within the ART/ICSI programs. Patients with hypospermatogenesis need further treatment and correction of spermatogenesis with the subsequent extraction of germ cells for ICSI [19]. Men with the revealed subtotal aplasia of CST need additional diagnostics (genetic inspection, identification of local mutations), with the subsequent correction of spermatogenesis [6, 20]. If the morphological diagnosis of Sertoli Cell-only syndrome, or tubular atrophy is revealed to the patient, then the further ART programs for the purpose of extraction of own spermatozooids will not be effective.

CONCLUSION

Studying of morphology of testis increases success of detection of mature gametes and the forecast of a reproductive reserve of testicles. Considering the recession of birth rate and the progress of male infertility, it is extremely important to approach

diagnostics and treatment of a pathospermia individually. Only on the basis of studying of features of spermatogenesis of the specific patient it is possible to make an algorithm of further personal medical and rehabilitation actions. Coordinate work of versatile team of experts: urologists, andrologists, geneticists, morphologists, embryologists allows to do everything possible to receive biological posterity of men with infertility.

REFERENCES

1. Aktan G., Dogru-Abbasoglu S., Kucukgergin C. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril* 2013;99:1211—5.
2. Dohle G.R., Elzanaty S., van Casteren N.J. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012;14:88—93.
3. Ibtisham F., Wu J., Xiao M., An L.L., Banker Z., Nawab A., Zhao Y., Li G.H. Progress and future prospect of in vitro spermatogenesis. *Oncotarget.* 2017;8(39):66709—66727.
4. Kruglov D.P., Kostin A.A., Kaprin A.D., Semin A.V. Sotsialnye aspekty idiopatcheskogo besplodiya. *Andrology and Genital Surgery.* 2009;2:171—173. (In Russian).
5. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil. Steril.* 2015;103(6):1402—1406.
6. Kulchenko N.G., Myandina G.I., Alhedjoj Hasan. Assotiation-genetic study of polymorphism G-105A SEPS1 gene in male infertility. *Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.).* 2018; 5(2): 65—71 (In Russian).
7. Boitrelle F., Robin G., Marcelli F., Albert M., Leroy-Martin B., Dewailly D. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Human reproduction.* 2011;26:3215—3221.
8. Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S., Crowell K., Coward R.M. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106:1338—1343.
9. Vloeberghs V., Verheyen G., Haentjens P., Goossens A., Polyzos N.P., Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Human Reproduction.* 2015;30(8):1790—1796.
10. Gromov A.I., Builov V.M. Radiation diagnostics and therapy in urology. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011, 544 p. (In Russian).
11. Kraft K.H., Canning D.A., Snyder Iii H.M., Kolon T.F. Undescended Testis Histology Correlation with Adult Hormone Levels and Semen Analysis. *The Journal of Urology.* 2012;188(4):1429—1435.
12. Gonzalez-Marin C., Gosalvez J., Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci.* 2012;13:14026—14052.
13. Kulchenko N.G. Oksidativnyj stress v razvitii neobstruktivnoj azoospermii. *Difficult patient.* 2017;15(4—5):44—46. (In Russian)
14. Mruk D.D., Cheng C.Y. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine Rev* 2004; 25:747—806.
15. Modarresi T., Hosseinifar H., Daliri Hampa A. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction in patients with presumed sertoli cell-only syndrome. *Int J Fertil Steril.* 2015;9(1):107—112.
16. Hussein A. Evaluation of diagnostic testis biopsy and the repetition of testicular sperm extraction surgeries in infertility patients. *Fertility and sterility.* 2013;100(1):88—93.
17. Johnson K.J. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis.* 2014;4:e979106.
18. Berookhim B.M., Palermo G.D., Zaninovic N., Rosenwaks Z., Schlegel P.N. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril.* 2014;102(5):1282—1286.
19. Abdel Raheem A., Garaffa G., Rushwan N. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int.* 2013;111(3):492—499.
20. Stouffs K., Gheldof A., Tournaye H. Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *Biomed Res Int.* 2016;2016:6191307.

Received 27.06.2018

Accepted 29.08.2018

НАРУШЕНИЕ СПЕРМАТОГЕНЕЗА. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Н.Г. Кульченко

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

В начале 21 века во всем мире происходит снижение качества репродуктивного здоровья мужчин. В структуре бесплодного брака мужской фактор бесплодия встречается примерно в 40—50% случаев. Мало изученным остается вопрос при мужском бесплодии о количестве и качестве половых клеток в извитых семенных канальцах. Цель: изучить морфологические (количественные и качественные) изменения сперматогенного эпителия у пациентов с мужским бесплодием. Материалы и методы: были обследованы 264 пациента с мужским бесплодием. В исследование не включали пациентов с обструктивной формой бесплодия, с заболеваниями, передающимися половым путем, с варикоцеле, с выявленными генетическими и иммунологическими факторами бесплодия. Пациентам с тяжелой патоспермией ($n = 112$) перед циклом ICSI (Intra Cytoplasmic Sperm Injection) выполнялась биопсия яичка. Далее оценивали состояние сперматогенного эпителия яичка с помощью световой микроскопии. Результаты. У 34 (30,5%) мужчин выявлена гипоплазия сперматогенного эпителия, у 59 (52,6%) пациентов — субтотальная аплазия сперматогенного эпителия, синдром «только клетки Сертоли» — 12 (10,7%) и тубулярная атрофия извитых семенных канальцев — 7 (6,2%). Выводы: Морфологическое исследование яичка дает возможность определить степень патологического процесса на всех стадиях сперматогенеза. Только на основании изучения особенностей сперматогенеза конкретного больного можно составить алгоритм дальнейших персональных лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: мужское бесплодие, сперматогенез, вспомогательные репродуктивные технологии, азооспермия, синдром «Только клетки Сертоли»

Ответственный за переписку:

Кульченко Нина Геннадьевна, кандидат медицинских наук, врач уролог, врач ультразвуковой диагностики, старший преподаватель кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», ул. Михуло-Маклая, д. 6, г. Москва, 117198, Россия. E-mail: kle-kni@mail.ru; SPIN код: 1899-7871; ORCID 0000-0002-4468-3670

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Aktan G., Dogru-Abbasoglu S., Kucukgergin C. Mystery of idiopathic male infertility: is oxidative stress an actual risk? *Fertil Steril* 2013;99:1211—5.
2. Dohle G.R., Elzanaty S., van Casteren N.J. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl*. 2012;14:88—93.
3. Ibtisham F., Wu J., Xiao M., An L.L., Banker Z., Nawab A., Zhao Y., Li G.H. Progress and future prospect of in vitro spermatogenesis. *Oncotarget*. 2017;8(39):66709—66727.
4. Круглов Д.П., Костин А.А., Каприн А.Д., Семин А.В. Социальные аспекты идиопатического бесплодия. *Андрология и генитальная хирургия*. 2009; 2:171—173.
5. Ramasamy R., Chiba K., Butler P., Lamb D.J. Male biological clock: a critical analysis of advanced paternal age. *Fertil. Steril*. 2015;103(6):1402—1406.
6. Кульченко Н.Г., Мяндина Г.И., Альхеджой Хасан. Генетическое ассоциативное исследование роли полиморфизма G-105A гена SEPS1 при мужском бесплодии. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(2): 65—71.
7. Boitrelle F., Robin G., Marcelli F., Albert M., Leroy-Martin B., Dewailly D. A predictive score for testicular sperm extraction quality and surgical ICSI outcome in non-obstructive azoospermia: a retrospective study. *Human reproduction*. 2011; 26:3215—3221.
8. Kirby E.W., Wiener L.E., Rajanahally S., Crowell K., Coward R.M. Undergoing varicocele repair before assisted reproduction improves pregnancy rate and live birth rate in azoospermic and oligospermic men with a varicocele: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2016;106:1338—1343.
9. Vloeberghs V., Verheyen G., Haentjens P., Goossens A., Polyzos N.P., Tournaye H. How successful is TESE-ICSI in couples with non-obstructive azoospermia? *Human Reproduction*. 2015;30(8):1790—1796.

10. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 544 с.
11. Kraft K.H., Canning D.A., Snyder Iii H.M., Kolon T.F. Undescended Testis Histology Correlation with Adult Hormone Levels and Semen Analysis. *The Journal of Urology*. 2012;188(4):1429—1435.
12. Gonzalez-Marin C., Gosalvez J., Roy R. Types, causes, detection and repair of DNA fragmentation in animal and human sperm cells. *Int J Mol Sci*. 2012;13:14026—14052.
13. Кульченко Н.Г. Оксидативный стресс в развитии необструктивной азооспермии. Трудный пациент. 2017;15(4—5):44—46.
14. Mruk D.D., Cheng C.Y. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine Rev* 2004; 25:747—806.
15. Modarresi T., Hosseinifar H., Daliri Hampa A. Predictive factors of successful microdissection testicular sperm extraction in patients with presumed sertoli cell-only syndrome. *Int J Fertil Steril*. 2015;9(1):107—112.
16. Hussein A. Evaluation of diagnostic testis biopsy and the repetition of testicular sperm extraction surgeries in infertility patients. *Fertility and sterility*. 2013;100(1): 88—93.
17. Johnson K.J. Testicular histopathology associated with disruption of the Sertoli cell cytoskeleton. *Spermatogenesis*. 2014;4:e979106
18. Berookhim B.M., Palermo G.D., Zaninovic N., Rosenwaks Z., Schlegel P.N. Microdissection testicular sperm extraction in men with Sertoli cell-only testicular histology. *Fertil Steril*. 2014;102(5):1282—1286.
19. Abdel Raheem A., Garaffa G., Rushwan N. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia. *BJU Int*. 2013; 111(3):492—499.
20. Stouffs K., Gheldof A., Tournaye H. Sertoli Cell-Only Syndrome: Behind the Genetic Scenes. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6191307.

Поступила 27.06.2018
Принята 29.08.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278

EPIDEMIOLOGY OF AGE-RELATED ANDROGEN DEFICIENCY IN PATIENTS WITH BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

P.I. Chumakov, L.A. Marchenko, I.V. Kravchenko

Stavropol' State Medical University, Stavropol, Russia

Abstract. Every fourth patient at the age of 50 years, every third patient at the age of 60 years, every second man at the age of 70 years and almost everyone (90%) older than 80 years have Benign prostatic hyperplasia (BPH). Lower urinary tract symptoms developing against the background of BPH are often connected both with manifestations of the hyperplasia of a prostate, and with the age androgenic deficiency (AAD). Aim: To determine the frequency of emergence of age androgenic deficiency of patients with Benign prostatic hyperplasia (BPH). Materials and Methods: 180 patients with clinical signs of Benign prostatic hyperplasia have been examined. All patients were conducted with standard clinical examination: survey, measurement of International prostate symptom score (IPSS), assessment of quality of life (QOL). The research of the androgenic status of patients included clinical assessment of deficiency of androgens with the use of the standard international questionnaire: “The questionnaire of Aging Males’ Symptoms” (AMS) and hormonal blood test with determination of level of the general testosterone, follicle-stimulating and luteinizing hormones. Results: There were 118 patients with the low level of the general testosterone (T_{gen}) (67,7%) of all people. An average level of T_{gen} was $8,74 \pm 0,9$ nmol/l. In group of patients with low testosterone the GPA (grade point average) on a scale of AMS was $47,3 \pm 9,1$. Patients with BPH and AAD frequently have the accompanying pathology which is generally presented in such diseases as arterial hypertension, a metabolic syndrome, coronary heart disease, diabetes of the II type, anurolithic disease. Conclusions: Monitoring of the T_{gen} level is necessary for patients with BPH. Considering the high risk of a combination of BPH with the deficiency of testosterone it is necessary to include in the standard scheme of inspection the hormonal blood test with determination of the T_{gen} level.

Key words: benign prostatic hyperplasia, testosterone, age, androgen deficiency, metabolic syndrome

Correspondence Author:

P.I. Chumakov — MD, Professor of the Department of Polyclinic Surgery with the Course of Urology of Stavropol State Medical University, ul. Mira, 310, Stavropol, 355017, Russia; E-mail: p-chumakov@mail.ru SPIN: 1274-7096, ORCID: 0000-0002-6566-6087

For citation: Chumakov P.I., Marchenko L.A., Kravchenko I.V. (2018). Epidemiology of Age-Related Androgen Deficiency in Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 272–278. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278.

Для цитирования: Чумаков П.И., Марченко Л.А., Кравченко И.В. Эпидемиология возрастного андрогенного дефицита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 272–278. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278.

Benign prostatic hyperplasia (BPH) is the most widespread urological disease of men of the advanced age [1–3]. According to modern writers every fourth patient at the age of 50 years, every third patient at the age of 60 years, every second man at the age of 70 years and almost everyone (90%) older than 80 years have BPH [2, 4–6]. BPH isn't a threat of life of the patient, but its clinical manifestations considerably reduce quality of life

[4, 6–8]. As a rule, BPH is clinically shown in the form of disorder of quality of urination [1, 2, 9]. Despite the medical importance of BPH, pathogenesis of this disease up to the end remains not clear [1, 4–6, 10]. Many urologists specify in the researches that BPH is a multiple-factor disease: violation of balance of estrogen and androgens, chronic inflammation, metabolic syndrome, oxidative stress, etc. [7, 11–14].

Lower urinary tract symptoms developing against the background of BPH are often connected both with manifestations of the hyperplasia of a prostate, and with an age androgen deficiency (AAD), being at the same time compensatory reaction which is directed to increase the production of 5α -DHT, against the background of the reduced level of testosterone [15—17]. According to H.Y. Ngai et al. AAD meets in 26.5% of cases of men with clinical manifestations of lower urinary tract symptoms (LUTS) during BPH [18].

Not always drug treatment of patients with BPH yields satisfactory results [1, 6, 13, 19, 20]. Influence of age decrease of androgens on a clinical process of BPH is not well- studied now.

The aim of the study was to determine the frequency of emergence of age androgenic deficiency of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH).

MATERIALS AND METHODS

180 patients with clinical symptoms of benign prostatic hyperplasia (BPH) have been examined. The protocol of the real research has been approved by the decision of local ethical committee and also corresponds to the Helsinki declaration [21]. Consent of Patients to a Research has been received.

All patients were conducted with standard clinical examination: survey, measurement of International prostate symptom score on a 35-ball scale (IPSS), assessment of quality of life on a 6-ball scale (QOL), a manual rectal research. We carried out laboratory methods of research: the general blood test with a haemo syndrome, the general analysis of urine, the biochemical blood test including determination of level of glucose of blood, electrolytes, urea, creatinine, the general protein, chole-

sterol, triglycerides, determination of level of the prostates of specific antigen (PSA).

The research of the androgenic status of patients included clinical assessment of deficiency of androgens with the use of the standard international questionnaire: “The questionnaire of Aging Males’ Symptoms” (AMS) and hormonal blood test. Hormonal blood test included determination of level of the general testosterone (T_{gen}), an estradiol, Prolactin and the level of gonadotropic hormones of a hypophysis: follicle-stimulating (FSG) and luteinizing (LG) hormones and for differential diagnostics of character of the available gipogonadizm.

Ultrasound investigation of nephros, prostate gland, urinary bladder, with evaluation of amount of residual urine was carried out by a standard technique on the device “VolusonE 8” GE with the convex sensor with a frequency of 3,5 MHz [22, 23].

Results of the research have been subjected to statistical processing (Statistics program 6,0) with respect for criterion Mann-Whitney. The reliable difference was 95% ($p < 0,05$).

RESULTS AND DISCUSSION

All examined patients were older than 50 years. Average age of patients was 64 ± 8 years. Distribution of patients on age is presented in Table 1.

For the purpose of AAD identification biochemical blood test with definition of a hormonal profile was made to patients. Thus, there were 118 patients with the low level of the general testosterone (67,7%) that we have regarded as AAD. Other patients with BPH — 62 (32,3%) have been estimated as normogonadotropic and became group of control. Results of hormonal blood test of patients with BPH And AAD are presented in Table 2.

Table 1 / Таблица 1

Distribution of the examined patients on age (N = 180) /
Распределение обследуемых пациентов по возрасту (N = 180)

Number	Age					
	50—54 years	55—59 years	60—64 years	65—69 years	70—74 years	75—80 years
n	7	24	35	39	46	29
%	3,8	13,3	19,4	21,6	25,5	16,1

**Results of hormonal blood test /
Результаты гормонального исследования крови**

	T _{ген} nmol/l	LG nmol/l	FSG ME/ml	estradiol ME/ml	Prolactinum pg/ml
Normal indicators	19,2 ± 1,1	8,6 ± 1,2	6,3 ± 0,7	58,9 ± 17	5,0 ± 1,2
BPH + AAD	8,74 ± 0,9	9,3 ± 1,8	7,0 ± 0,4	51,4 ± 12	4,8 ± 0,7
P	p < 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05

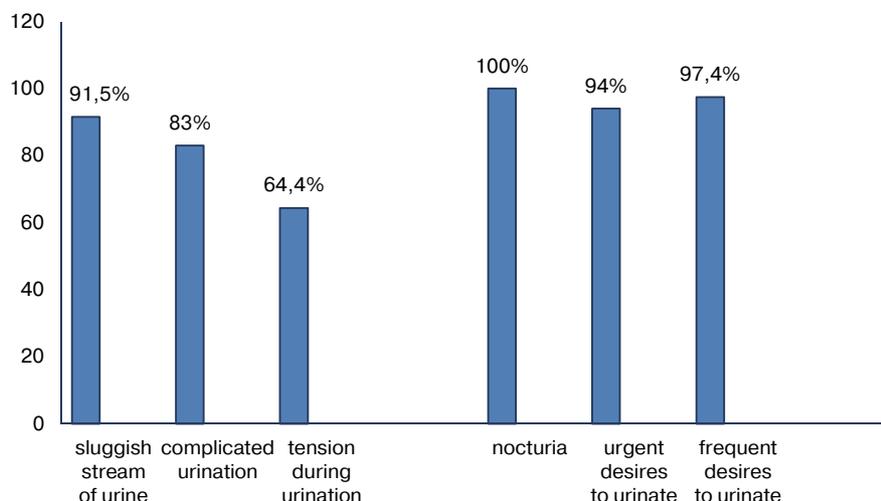


Fig. 1. Clinical manifestations of BPH against the background of age androgenic deficiency (Irritant symptoms of abnormality of urination of patients with BPH in combination with AAD prevailed over obstructive (p < 0,05)) /

Рис. 1. Клинические проявления ДГПЖ на фоне возрастного андрогенного дефицита (у пациентов с ДГПЖ в сочетании в ВАД преобладали ирритативные симптомы нарушения мочеиспускания над обструктивными (p < 0,05))

The GPA of group of patients with BPH and normal level of testosterone according to the questionnaire of AMS was 28,0 ± 6,3. In the group of patients with low testosterone the GPA on a scale of AMS was 47,3 ± 9,1 (p < 0,05).

Further we represent results of clinical trial of group of patients with BPH against the background of age androgenic deficiency. The average level of PSA was 2,8 ± 0,6 ng/ml. The GPA on a scale of IPSS was 17,4 ± 4,2. All men estimated the quality of life, on Qol scale as unsatisfactory, an average value — 4,2 ± 0,6 points. Clinical manifestations of BPH against the background of age androgenic deficiency are presented in the figure 1.

Irritant symptoms of abnormality of urination of patients with BPH in combination with AAD prevailed over obstructive.

According to ultrasonography the Volume of prostate gland was 62,7 ± 12,6 cm³, the size of adenomatous knots — 14,9 ± 2,1 cm³, the volume of residual urine — 48,6 ± 23,4 cm³.

In group of patients with BPH and deficiency of testosterone 109(92,3%) violations of an erection have been revealed. The GPA on a scale of MIEF-5 was 12 ± 5 points.

Among patients with BPH and low level of testosterone the following associated diseases occurred more often: the arterial hypertension (AH) — 59 people (43,7%) diabetes of the II type (SD) — 19 (14%) men, the metabolic syndrome (MS) is revealed at 75 (5%). Frequency of associated diseases of patients with BPH and ADD is presented in table 3.

**Frequency of associated diseases of patients with AAD /
Частота заболеваний, ассоциированных с возрастным андрогенным дефицитом (ВАД)**

Number of patients	Diseases						
	CHD	AH	Diabetes of the II type	MS	Chronic prostatitis	USD	Chronic bronchitis
n	17	64	32	96	45	28	5
%	14,4	54,2	27,1	81,3	38,1	23,7	4,2

Influence of low level of testosterone on progressing of BPH can be explained with the fact that AAD leads to violation of mechanisms of regulation in the system of a gonad — a hypophysis — a hypothalamus.

It is known that besides age decrease in level of testosterone in blood, men with BPH have a decreasing number of androgen receptors. The last, in turn, strengthens the clinical manifestations of AAD and the related processes in an organism.

Multifactorial effect of testosterone is characterized by the range of the metabolic violations developing owing to its deficiency. A variety of a clinical picture of age androgenic deficiency is explained by structurally functional changes in many bodies and systems (a reproductive system, the central nervous system, bones and muscles). Therefore decrease of testosterone leads not only to sexual, but also to other somatic violations which potentially impact on quality of life of patients.

The most of modern writers agrees in opinion that progression of BPH is a consequence of an imbalance of the circulating sex hormones in the course of aging of a male body.

CONCLUSION

Men with Benign prostatic hyperplasia and age androgenic deficiency meet in 67,7% of cases. Therefore, monitoring of the level of testosterone is necessary for patients with BPH. Considering the high risk of a combination of BPH with deficiency of testosterone it is necessary to include in the standard scheme of inspection hormonal blood test with determination of level of the general testosterone. Patients with BPH and AAD have the accom-

panying pathology which is generally presented by such diseases as arterial hypertension, metabolic syndrome, coronary heart disease, diabetes of the II type, urinary stone disease more often.

REFERENCES

1. Gratzke C., Bachmann A., Descazeaud A., Drake M.J., Madersbacher S., Mamoulakis C. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol.* 2015;67:1099—109.
2. Wang X., Lin W.J., Izumi K. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *J Biol Chem.* 2012;287:18376.
3. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G. The relationship of ultrasonic and morphological changes of the prostate tissue in patients with benign prostatic hyperplasia on a background of conservative therapy. *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya.* 2012;3:47—51. (In Russian).
4. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol.* 2015;22(1):1—6.
5. Gandhi J., Weissbart S.J., Smith N.L., Kaplan S.A., Dagur G., Zumbo A., Joshi G., Khan S.A. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *Transl. Androl Urol.* 2017;6:295—304.
6. Kaprin A.D., Kostin A.A., Kulchenko N.G. Optimization of drug therapy for benign hyperplasia. *Voprosy urologii i andrologii.* 2013;1(2):5—9. (In Russian).
7. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol.* 2014;30:170—176.
8. Kulchenko N.G., Bicherova K.I., Strachuk A.G., Gudkova I.E. Clinical and morphological characteristics of the pancreas on the background of treatment with an inhibitor of 5-alpha reductase for BPH. *Zemskij vrach.* 2012;5:55—56. (In Russian).
9. Bostancia Y., Kazzazia A., Momtahanb S., Lazea J., Djavana B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr. Opin Urol.* 2013;23:5—10.

10. Egan K.B. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am*. 2016; 43:289—97.
11. ZHukov O.B., Zubarev A.R., Kul'chenko N.G. Vliyanie androgenozamestitel'noj terapii na gemodinamicheskie parametry vnutri organnogo krovotoka organov-mishenej testosterona. *Andrologiya i genital'naya hirurgiya*. 2008; 1:31—35. (In Russian).
12. Eom C.S., Park J.H., Cho B.L., Choi H.C., Oh M.J., Kwon H.T. Metabolic syndrome and accompanying hyperinsulinemia have favorable effects on lower urinary tract symptoms in a generally healthy screened population. *J Urol*. 2011;186:175—179.
13. Efremov E.A., Shekhovtsov S.Yu., Merinov D.S., Butov A.O., Kastrikin Yu.V., Garaev T.I. Change in testosterone levels in endoscopic operations on the prostate gland. *Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.)*. 2018; 5(2): 48—55. (In Russian).
14. Kasyan G.R., Konovalov I.V. Sovremennye vozmozhnosti kombinirovannoj terapii simptomov nizhnih mochevyvodyashchih putej na fone dobrokachestvennoj giperplazii predstatel'noj zhelezy u muzhchin. *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2016; 3(2): 37—44. (In Russian).
15. Nicholson T.M., Ricke W.A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011;82:184.
16. Kulchenko N.G. Optimizaciya podhodov konservativnoj terapii dobrokachestvennoj giperplazii predstatelnoj zhelezy inhibitorami 5-alfareduktazy. *Kliniko-morfologicheskoe issledovanie. Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik CHelovek i ego zdorov'e*. 2012;1:101—106. (In Russian).
17. Hirshburg J.M., Kelsey P.A., Therrien C.A., Gavino A.C., Reichenberg J.S. Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): a systematic review. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016; 9: 56—62.
18. Ngai H.Y., Yuen K.S., Ng C.M., Cheng C.H., Chu S.P. Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update. *Asian J Urol*. 2017; 4(3):164—173.
19. Jarvis T.R., Chughtai B., Kaplan S.A. Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl*. 2015; 17:212—216.
20. Giorgio I.R., Cimino S., Morgia G. Benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: the expanding evidences of a new disease of aging male. *Aging Male*. 2015;18:133—134.
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013; 310 (20): 2191—2194.
22. Gromov A.I., Builov V.M. Luchevaya diagnostika i terapiya v urologii [Radiation diagnostics and therapy in urology]. Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2011, 544 p. (In Russian).
23. Bolockov A.S., Volkov A.A., Petrichko M.I. Ehlastografiya sdvigovoj volny v diagnostike zabojevanij predstatel'noj zhelezy. *Medical news of the North Caucasus*. 2013;8(3):73—75. (In Russian).

Received 04.07.2018

Accepted 29.08.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-272-278

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВОЗРАСТНОГО АНДРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА У ПАЦИЕНТОВ С ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

П.И. Чумаков, Л.А. Марченко, И.В. Кравченко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ставропольский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ставрополь, Россия

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) встречается у каждого четвертого пациента в возрасте 50 лет, у каждого третьего пациента в возрасте 60 лет, у каждого второго мужчины в возрасте 70 лет и почти у каждого (90%) старше 80 лет. Симптомы заболеваний нижних мочевыводящих путей, развивающиеся на фоне ДГПЖ, зачастую связаны как с проявлениями самой гиперплазии простаты, так и с возрастным андрогенным дефицитом (ВАД). Цель. Определить частоту возникновения возрастного андрогенного дефицита у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Материалы и методы. Были обследованы 180 пациентов с клиническими

признаками доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Всем пациентам проводилось стандартное клиническое обследование: осмотр, измерение суммарного балла по международной системе суммарной оценки симптомов при заболеваниях предстательной железы (IPSS), оценка качества жизни (QoL). Исследование андрогенного статуса пациентов включало клиническую оценку дефицита андрогенов с использованием стандартной международной анкеты: «Опросник возрастных симптомов мужчины» (AMS — Aging Males' Symptoms) и гормональное исследование крови с определением уровня общего тестостерона, фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Результаты. Пациентов с низким уровнем общего тестостерона ($T_{\text{общ}}$) было 118 (67,7%) человек. Средний уровень $T_{\text{общ}}$ у них был $8,74 \pm 0,9$ нмоль/л. В группе пациентов с низким тестостероном средний балл по шкале AMS составил $47,3 \pm 9,1$. У пациентов с ДГПЖ и ВАД чаще встречается сопутствующая патология, в основном представленная такими заболеваниями, как артериальная гипертензия, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет II типа, мочекаменная болезнь. Заключение. Для пациентов с ДГПЖ необходим мониторинг уровня $T_{\text{общ}}$. Учитывая высокий риск сочетания ДГПЖ с дефицитом тестостерона необходимо в общепринятую схему обследования включать гормональное исследование крови с определением уровня $T_{\text{общ}}$.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, тестостерон, возраст, андрогенный дефицит, метаболический синдром

Ответственный за переписку:

Чумаков Петр Ильич, д.м.н., профессор кафедры поликлинической хирургии с курсом урологии ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Мира, 310, г. Ставрополь, 355017, Россия. E-mail: p-chumakov@mail.ru; SPIN-код: 1274-7096, ORCID: 0000-0002-6566-6087

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Gratzke C., Bachmann A., Descalzeaud A., Drake M.J., Madersbacher S., Mamoulakis C. EAU Guidelines on the Assessment of Non-neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms including Benign Prostatic Obstruction. *Eur Urol*. 2015;67:1099—109.
2. Wang X., Lin W.J., Izumi K. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. *J Biol Chem*. 2012; 287:18376.
3. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Взаимосвязь ультразвуковых и морфологических изменений ткани предстательной железы у пациентов с доброкачественной гиперплазией на фоне консервативной терапии. *Андрология и генитальная хирургия*. 2012;3:47—51.
4. Vuichoud C., Loughlin K.R. Benign prostatic hyperplasia: epidemiology, economics and evaluation. *Can J Urol*. 2015;22(1):1—6.
5. Gandhi J., Weissbart S.J., Smith N.L., Kaplan S.A., Dagur G., Zumbo A., Joshi G., Khan S.A. The impact and management of sexual dysfunction secondary to pharmacological therapy of benign prostatic hyperplasia. *TranslAndrol Urol*. 2017;6:295—304.
6. Каприн А.Д., Костин А.А., Кульченко Н.Г. Оптимизация медикаментозной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Вопросы урологии и андрологии*. 2013;1(2):5—9.
7. Patel N.D., Parsons J.K. Epidemiology and etiology of benign prostatic hyperplasia and bladder outlet obstruction. *Indian J Urol*. 2014;30:170—176.
8. Кульченко Н.Г., Бичерова К.И., Стречук А.Г., Гудкова И.Е. Клинико-морфологическая характеристика ПЖ на фоне лечения ингибиторами 5-альфаредуктазы при ДГПЖ. *Земский врач*. 2012;5:55—56.
9. Bostancia Y., Kazzazia A., Momtahanb S., Lazea J., Djavana B. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation. *Curr. Opin Urol*. 2013;23:5—10.
10. Egan K.B. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms: prevalence and incident rates. *Urol Clin North Am*. 2016; 43:289—97.
11. Жуков О.Б., Зубарев А.Р., Кульченко Н.Г. Влияние андрогенозаместительной терапии на гемодинамические параметры внутриорганного кровотока органов-мишеней тестостерона. *Андрология и генитальная хирургия*. 2008;1:31—35.
12. Eom C.S., Park J.H., Cho B.L., Choi H.C., Oh M.J., Kwon H.T. Metabolic syndrome and accompanying hyperinsulinemia have favorable effects on lower urinary tract symptoms in a generally healthy screened population. *J Urol*. 2011;186:175—179.
13. Ефремов Е.А., Шеховцов С.Ю., Меринов Д.С., Бутов А.О., Кастрикин Ю.В., Гараев Т.И. Изменение уровня тестостерона при эндоскопических операциях на предстательной железе. *Исследования и практика в медицине*. 2018; 5(2):48—55.

14. *Касян Г.Р., Коновалов И.В.* Современные возможности комбинированной терапии симптомов нижних мочевыводящих путей на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин. Исследования и практика в медицине. 2016; 3(2):37—44.
15. *Nicholson T.M., Ricke W.A.* Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. *Differentiation*. 2011;82:184.
16. Кульченко Н.Г. Оптимизация подходов консервативной терапии доброкачественной гиперплазии предстательной железы ингибиторами 5-альфаредуктазы. Клинико-морфологическое исследование. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2012;1:101—106.
17. *Hirshburg J.M., Kelsey P.A., Therrien C.A., Gavino A.C., Reichenberg J.S.* Adverse effects and safety of 5-alpha reductase inhibitors (finasteride, dutasteride): a systematic review. *J Clin. Aesthet. Dermatol.* 2016; 9: 56—62.
18. *Ngai H.Y., Yuen K.S., Ng C.M., Cheng C.H., Chu S.P.* Metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia: An update. *Asian J Urol.* 2017; 4(3):164—173.
19. *Jarvis T.R., Chughtai B., Kaplan S.A.* Testosterone and benign prostatic hyperplasia. *Asian J Androl.* 2015;17: 212—216.
20. *Giorgio I.R., Cimino S., Morgia G.* Benign prostatic hyperplasia and metabolic syndrome: the expanding evidences of a new disease of aging male. *Aging Male.* 2015;18:133—134.
21. World Medical Association. Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA.* 2013; 310 (20): 2191—2194.
22. *Громов А.И., Буйлов В.М.* Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2011. 544 с.
23. *Болоцков А.С., Волков А.А., Петричко М.И.* Эластография сдвиговой волны в диагностике заболеваний предстательной железы. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2013;8(3):73—75.

Поступила 04.07.2018
Принята 29.08.2018



DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-279-287
УДК [611-018.2:616-007.17]+616.746

ВЫБОР СПОСОБОВ КОМБИНИРОВАННОЙ ГЕРНИОПЛАСТИКИ ОБШИРНЫХ СРЕДИННЫХ ГРЫЖ С УЧЕТОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Р.И. Райляну, А.А. Ботезату, Г.И. Подолинный, В.А. Крыжановский

Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко,
Государственное учреждение «Республиканская клиническая больница»,
Тирасполь, Республика Молдова

С целью улучшения результатов лечения обширных срединных грыж при выборе способа комбинированной герниопластики на этапе электромиографии внедрена бальная оценка обнаруженных при осмотре стигм дисплазии соединительной ткани, влияния мезенхимальной недостаточности на сократимость брюшных мышц и данных программной диагностики коллагеновых волокон в микропрепаратах кожи и апоневроза у 95 хирургических больных.

В группе 25 (26,4%) пациентов с клинически значимым уровнем дисплазии обнаружено снижение электроактивности прямых мышц на 24,7% и группы боковых мышц живота — на 22,8%. Микроскопия участков апоневроза среди них выявила снижение плотности укладки коллагеновых волокон до 31,7% и увеличение интенсивности их окрашивания в 2 раза.

В результате предпринятого усовершенствования разработан способ хирургического лечения срединных грыж обширных размеров, применение которого в клинической практике позволяет уменьшить долю дисплазии соединительной ткани среди причин рецидивов заболевания.

Ключевые слова: срединная грыжа, дисплазия соединительной ткани, электромиография, микроскопия коллагена

Ответственный за переписку:

Райляну Раду Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней медицинского факультета Приднестровского государственного университета им. Т.Г. Шевченко. 3300, г. Тирасполь, Республика Молдова, E-mail: railianu.radu@yandex.com, ORCID 0000-0003-0235-3937

Для цитирования: Райляну Р.И., Ботезату А.А., Подолинный Г.И., Крыжановский В.А. Выбор способов комбинированной герниопластики обширных срединных грыж с учетом дисплазии соединительной ткани // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 279—287. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-279-287.

For citation: Railianu R.I., Botezatu A.A., Podolinii G.I., Kryzhanovsky V.A.. (2018). Selection of Methods of Combined Gernioplastics Extensive Median Hernias Taking into Account the Dysplasia of Connecting Tissue. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 279—287. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-279-287.

Рецидивирование обширных срединных грыж передней брюшной стенки является актуальной проблемой современной хирургии [1, 2]. Так, частота рецидивов после эндопротезирования срединного грыжевого дефекта с использованием современных синтетических имплантатов достигает 12,5—20% [3, 4]. Улучшению резуль-

татов лечения больных со срединными грыжами способствовало внедрение в герниологическую практику комбинированных способов герниопластики [5, 6]. Несмотря на это достичь оптимальных результатов в лечении больных со срединными грыжевыми дефектами больших и гигантских размеров до сих пор не удалось [7, 8].

По-видимому, существует не учитываемый большинством авторов фактор риска, не зависящий от способа укладки или качества протезирующего материала [9]. На наш взгляд, одним из предикторов рецидивирования обширных срединных грыж является наличие у пациентов различной степени выраженности дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [10, 11].

По мнению значительной части исследователей, среди больных, имеющих стигмы соединительнотканной недостаточности, рецидиву грыж способствует прорезывание шовного материала через морфологически неполноценные апоневротические структуры с генетически обусловленным измененным соотношением различных типов коллагена [12—14]. При этом абсолютно не уделяется внимание нарушению сократительной способности брюшных мышц, возникающему на фоне функционально-морфологической «слабости» сухожильных образований передней брюшной стенки. Прямые мышцы, физиологическое положение которых в передней брюшной стенке менее устойчивое по сравнению с боковыми мышцами живота [15], не способны в условиях соединительнотканной недостаточности быстро восстановить свои функциональные возможности в послеоперационном периоде, что приводит к разбалансировке сил в передней брюшной стенке и рецидиву обширных срединных грыж.

Цель исследования: усовершенствовать выбор способов комбинированной герниопластики обширных срединных грыж с учетом выраженности дисплазии соединительной ткани.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами разработан алгоритм способов комбинированной герниопластики срединных грыж передней брюшной стенки гигантских размеров, основанный на результатах исследования функции внешнего дыхания, измерении внутрибрюшного давления и проведении электромиографии брюшных мышц грыженосителей. Для улучшения результатов лечения пациентов с обширными

срединными грыжами живота решено в выше обозначенный алгоритм дополнительно внедрить фактор диагностики недифференцированной ДСТ.

Этап электромиографического исследования функции брюшных мышц необходимо было преобразовать таким образом, чтобы он учитывал связь внешних и внутренних признаков ДСТ с сократимостью прямых и группы боковых мышц живота, а также выраженность микроскопических проявлений соединительнотканной недостаточности в гистологических препаратах. Для уточнения критериев и границ такой связи в 2016—2017 гг. обследовано 95 пациентов хирургического отделения, оперированных в плановом порядке по поводу грыж передней брюшной стенки различной локализации. Средний возраст обследованных составил $44,42 \pm 3,16$ лет. Среди них мужчин было 74 (77,8%), женщин — 21 (22,2%). Все пациенты письменно дали свое согласие на обработку персональных данных. Критерием включения больных в обследование являлся грыжевой дефект на передней брюшной стенке различной локализации, а в случае наличия свежего послеоперационного рубца на животе пациенты исключались из группы обследуемых.

С целью выявления степени выраженности фенотипических проявлений соединительнотканной недостаточности среди обследованных использовался разработанный нами способ диагностики недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ)*. Учитывалась также гипермобильность суставов [16] и показатель гиперрастяжимости кожи [17]. Всем больным проводилось исследование электрофизиологической активности брюшных мышц методом электромиографии на аппарате «Synapsis Neurotech Russia». Интраоперационно забирались участки кожи и апоневроза с последующей микроскопией и программной оценкой особенностей расположения коллагеновых волокон. При по-

* Патент на изобретение № 372, зарегистрированное в Государственном реестре Министерства юстиции Приднестровской Молдавской Республики 17.09.2008 г.

мощи программы Statistica 10 вычисляли среднеарифметические значения параметров электромиограмм с ошибкой средней величины; корреляционным методом Пирсона определяли уровень взаимосвязи между показателями электромиограмм и стигмами ДСТ.

Анализ фенотипических проявлений ДСТ не выявил у 70 (73,6%) больных клинически значимого уровня дисплазии соединительной ткани, а в 25 (26,4%) случаях позволил обнаружить различную степень выраженности мезенхимальной дисплазии, а именно: легкая степень тяжести ДСТ определена у 14 (56%) пациентов, средняя — у 7 (28%) и тяжелая — у 4 (16%) пациентов.

Среди малых признаков дисплазии чаще встречались такие, как вегетососудистая дисфункция — в 24 (96%), искривление позвоночного столба — в 16 (64%), варикозная болезнь нижних конечностей — в 15 (60%), нарушение сердечной проводимости — в 13 (52%), гипермобильность суставов — в 12 (48%), наличие стрий на коже — в 11 (44%), деформация грудной клетки — в 10 (40%) случаях. Двусторонняя локализация паховых грыж выявлена у 8 (32%); сочетание паховых грыж с пупочными грыжами — у 4 (16%) больных. В связи с эхокардиоскопической диагностикой пролапса митрального клапана, недостаточностью митрального или аортального клапанов, дополнительных внутрижелудочковых хорд

6 (24%) пациентов причислены к MASS-фенотипу.

Электромиография брюшных мышц выявила, что у пациентов без клинически значимого уровня ДСТ как амплитуда, так и частота прямых мышц превышала амплитуду и частоту группы боковых мышц живота на 20,9 и 41,4%, что согласовывается с данными физиологического состояния находящихся в антагонизме мышечных групп передней брюшной стенки.

Фронт электромиограмм, отражающий скорость сокращения исследуемой мышцы и являющийся обратно пропорциональным ее величине, как у прямых, так и у группы боковых мышц живота, показал низкую степень выраженности. Причем скорость сокращения боковых мышц оказалась выше на 15% скорости сокращения прямых мышц живота (табл. 1).

Мощность сокращения прямых мышц, определяемую по межвизирной площади электромиограмм, характеризовалась результатами с высокими значениями, причем у группы боковых мышц этот показатель находился на уровне средней степени выраженности, уступив 25,8% прямым мышцам (табл. 1). Таким образом, электромиографические параметры брюшных мышц больных без клинически значимого уровня ДСТ имели нормальный физиологически обоснованный уровень функциональной активности.

Таблица 1 / Table 1

**Средние значения электрофасциомиографических потенциалов
брюшных мышц пациентов без клинически значимого уровня ДСТ /
Mean values of electrofasciomyographic potentials abdominal muscles of patients
without a clinically significant level of connective tissue dysplasia**

Брюшные мышцы / Abdominal muscles	Амплитуда / Amplitude, МкВ	Частота / Frequency, колеб./с	Фронт / Front, мс	Площадь / Area, МкВ × мс
ППМ / RRM	847,44 ± 32,29	62,78 ± 4	472,91 ± 66,12	341,34 ± 19,09
ЛПМ / LRM	871,41 ± 39,24	65,04 ± 4,6	518,98 ± 72,59	362,58 ± 25,81
ГПБМ / RLMG	647,67 ± 37,7	33,34 ± 3,45	408,32 ± 63,53	253,88 ± 26,1
ГЛБМ / LLMG	711,86 ± 32,88	41,64 ± 4,4	410,84 ± 53,34	268,97 ± 22,41

Примечание / Note: ППМ — правая прямая мышца / RRM — right rectus muscle; ЛПМ — левая прямая мышца / LRM — left rectus muscle; ГПБМ — группа правых боковых мышц живота / RLMG — right lateral muscle group; ГЛБМ — группа левых боковых мышц живота / LLMG — left lateral muscle group.

Средние значения электрофасциомиографических потенциалов брюшных мышц пациентов подгруппы с клинически значимым уровнем ДСТ / Mean values of electrofasciomyographic potentials abdominal muscles of subgroup patients with clinically significant of connective tissue dysplasia

Брюшные мышцы / Abdominal muscles	Амплитуда / Amplitude, МкВ	Частота / Frequency, колеб./с	Фронт / Front, мс	Площадь / Area, МкВ × мс
ППМ / RRM	615,38 ± 27,67	43,85 ± 8,98	302,04 ± 15,3	215,56 ± 28,69
ЛПМ / LRM	633,07 ± 34,7	41,62 ± 9,32	529,86 ± 61,1	227,26 ± 34,82
ГПБМ / RLMG	460,67 ± 57,52	16,55 ± 2,94	440,03 ± 16,3	152,32 ± 13,98
ГЛБМ / LLMG	586,92 ± 25,22	21,61 ± 4,85	270,63 ± 55,9	179,11 ± 18,44

Примечание / Note: ППМ — правая прямая мышца / RRM — right rectus muscle; ЛПМ — левая прямая мышца / LRM — left rectus muscle; ГПБМ — группа правых боковых мышц живота / RLMG — right lateral muscle group; ГЛБМ — группа левых боковых мышц живота / LLMG — left lateral muscle group.

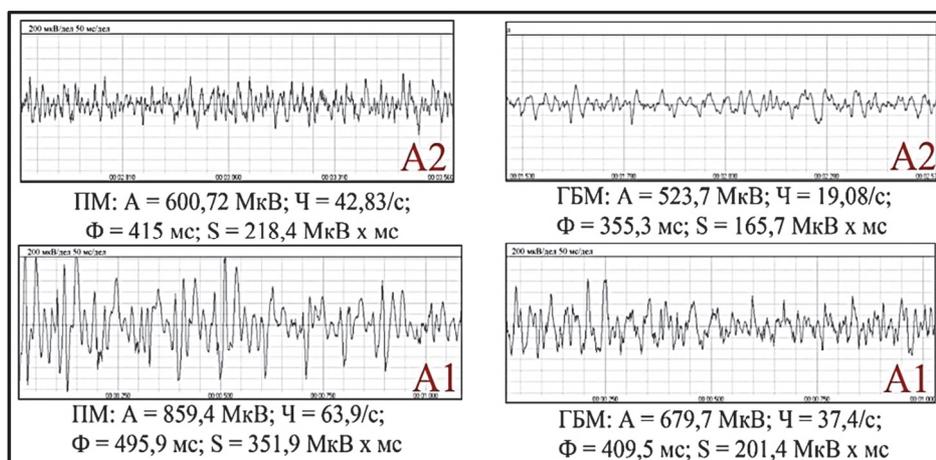


Рис. 1. Электромиография брюшных мышц:

A1 — электромиограммы брюшных мышц подгруппы больных без клинически значимого уровня ДСТ; A2 — электромиограммы брюшных мышц подгруппы больных с клинически значимым уровнем ДСТ; ПМ — прямые мышцы; ГБМ — группа боковых мышц; А — амплитуда; Ч — частота; Ф — фронт; S — площадь электромиограммы

Fig. 1. Electromyography of abdominal muscles:

A1 — electromyograms of the abdominal muscles of a subgroup of patients without a clinically significant level of connective tissue dysplasia; A2 — electromyograms of the abdominal muscles of a subgroup of patients with clinically significant levels of connective tissue dysplasia; RM — rectus muscle; LMG — lateral muscle group; A — amplitude; F — frequency; F — front; A — area electromyogram

Средние значения амплитудно-частотных показателей прямых мышц пациентов, входящих в подгруппу с клинически значимым уровнем ДСТ, уступали средним цифрам амплитуды и частоты прямых мышц больных подгруппы без клинически значимого уровня соединительнотканной дисплазии в 1,3 и 1,5 раза, или на 24,7 и 33,2% соответственно.

Электрическая активность боковых мышц живота пациентов подгруппы без клинически значимого уровня ДСТ превышала активность этих же мышц у больных с клинически значимым уровнем дисплазии по амплитуде на 22,8%, а по частоте — в 2 раза.

Скорость сокращения как прямых, так и боковых мышц у больных с высоким клиническим

уровнем признаков мезенхимальной недостаточности также находилась в пределах низкой степени выраженности, но превосходила этот же показатель прямых и боковых мышц пациентов подгруппы без клинически значимого уровня ДСТ на 16,2 и 13,3% соответственно (табл. 2).

Напротив, мощность как прямых, так и боковых мышц у больных с клинически значимым уровнем соединительнотканной недостаточности уступала мощности сокращения этих же групп мышц среди пациентов без нее на 37,1 и 36,7% соответственно.

Причем как у прямых, так и в группе боковых мышц живота среди пациентов с клинически значимым уровнем ДСТ показатель мощности имел низкую степень выраженности (рис. 1).

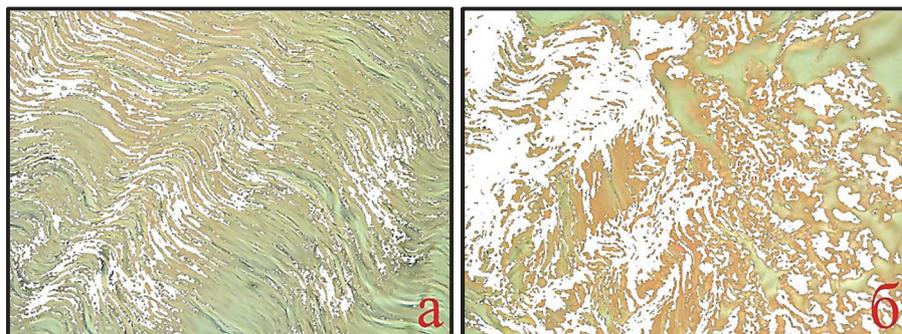


Рис. 2. Полученные в результате программной обработки изображения микропрепаратов апоневроза $\times 100$:

белым цветом помечены макрофаги и основное вещество соединительной ткани, исключенные из графического анализа; а — плотность укладки и яркость окраски коллагеновых волокон в апоневрозе больного без клинически значимого уровня ДСТ; б — плотность укладки и яркость окраски коллагеновых волокон в апоневрозе больного с клинически значимым уровнем ДСТ

Fig. 2. Obtained as a result of software processing images of microscopic preparations of the aponeurosis $\times 100$:

white color labeled macrophages and the main substance of connective tissue, excluded from graphical analysis. a — the density of the styling and the brightness of the color of the collagen fibers in the aponeurosis of the patient without a clinically significant level of connective tissue dysplasia; b — density of styling and brightness of coloring of collagen fibers in the aponeurosis of a patient with a clinically significant level of connective tissue dysplasia

Следовательно, присутствует достаточно значимое отличие в функциональной активности брюшных мышц между пациентами с клинически высоким уровнем внешних признаков ДСТ и без него.

При исследовании статистически значимой взаимосвязи между выраженностью такого признака ДСТ, как кифосколиотическая деформация позвоночного столба, и межвизирной площадью (мощностью) электромиограмм прямых мышц живота методом Пирсона обнаружена сильная обратная корреляционная связь ($r = 0,7$) на уровне достоверности $p \leq 0,05$.

Интраоперационный забор гистологического материала был осуществлен у 26 (27,3%) больных. В 18 (69,2%) случаях эти пациенты относились к группе без клинически значимых внешних признаков ДСТ, а у 8 (30,8%) из них диагностирован высокий уровень фонов соединительнотканной недостаточности. Окрашивание выполнялось гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование производили в прямом свете с использованием оптического микроскопа LEICA DMLB с увеличением $\times 40$, $\times 100$ и $\times 200$. Фотосъемка микропрепарата выполнялась через фототубус цифровой камерой «Nikon D3100». Компьютерную обработку полученных цифровых изображений выполняли при помощи программ Adobe Photoshop CC и ImageJ 1.50 (Na-

tional Institute of Health, USA) согласно предложенной цветовой методике оценки коллагеновых волокон в микропрепарате [18].

Анализ полученных данных показал, что средние значения плотности укладки коллагена в микропрепаратах кожи среди больных с клинически значимым уровнем ДСТ равен $62,9 \pm 1,2\%$, а в микропрепаратах апоневроза — $58,9 \pm 2,3\%$ (рис. 2). В группе пациентов без клинически значимого уровня ДСТ этот показатель в микропрепаратах кожи составил $69,43 \pm 0,9\%$, в апоневрозе — $86,13 \pm 1,1\%$. Таким образом, разница плотности укладки коллагеновых волокон, выраженная в большей степени в микропрепаратах апоневроза, между двумя подгруппами больных составила 31,7%.

Средние показатели интенсивности окрашивания коллагеновых волокон, обратно пропорциональные выраженности ДСТ, среди пациентов без клинически значимого уровня мезенхимальной недостаточности в микропрепаратах кожи составили $36,33 \pm 2,1$ ед., а микропрепаратах апоневроза — $33,43 \pm 1,7$ ед. Яркость окраски коллагена микропрепаратов кожи больных с клинически значимым уровнем соединительнотканной недостаточности находилась в пределах $63,7 \pm 0,8$ ед., в апоневрозе она составила $67,17 \pm 1,4$ ед. Из вышперечисленного следует, что интенсивность окраски коллагеновых волокон

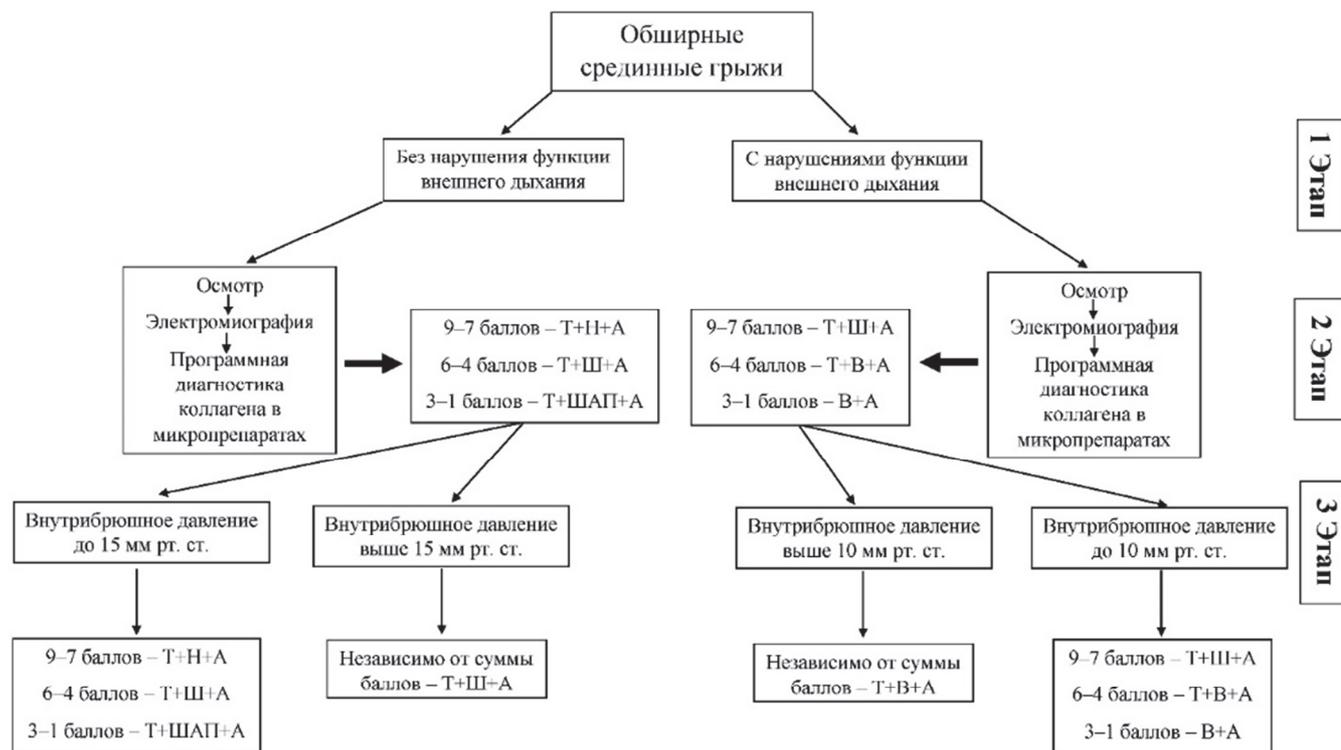


Рис. 3. Выбор способов комбинированной герниопластики обширных срединных грыж с учетом ДСТ:

T + N + A — сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по П.Н. Напалкову и аутодермопластикой; T + Ш + А — сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой швами Шампионьера и аутодермопластикой; T + В + А — сочетание транспозиции прямых мышц живота с аутопластикой по Welti и аутодермопластикой; T + ШАП + А — сочетание транспозиции прямых мышц живота со шнурованием аутодермальной полоской и аутодермопластикой; В + А — сочетание аутопластики по Welti с аутодермопластикой

Fig. 3. Choice of combined hernioplasty extensive median hernias with allowance for connective tissue dysplasia:

T + N + A — combination transposition recti with autoplasty by PN Napalkov and autodermoplasty; T + Ch + A — combination of transposition of rectus abdominal muscles with autoplasty by Championnieri and autodermoplasty; T + W + A — combination of the transposition of the rectus abdominal muscles with autoplasty by Welti and autodermoplasty; T + LAB + A — combination of transposition of the rectus abdominis muscles with lacing of the autodermal band and autodermoplasty; W + A — combination of autoplasty by Welti and autodermoplasty

микропрепаратов кожи и апоневроза у больных с клинически выраженным уровнем ДСТ превышала в 2 раза яркость окраски микропрепаратов среди пациентов без признаков ДСТ.

Полученные результаты исследования позволили изменить выбор способов комбинированной герниопластики в сочетании с аутодермопластикой таким образом, что, во-первых, была преобразована сама последовательность этапов выполнения алгоритма. После исследования вентилиционной функции легких вторым этапом предлагалось проведение электромиографии брюшных мышц, а третьим этапом — измерение внутрибрюшного давления, что, на наш взгляд, позволяло скорректировать способ пластики по уровню внутрибрюшной гипертензии до опе-

рации. Во-вторых, в этап электромиографического исследования брюшных мышц была включена балльная оценка выраженности при осмотре пациента фенов ДСТ, влияния соединительнотканной недостаточности на сократительную способность прямых и группы боковых мышц живота по данным их электроактивности и результатов программной диагностики коллагена в микропрепаратах кожи и апоневроза.

В зависимости от суммы полученных баллов предлагался определенный способ комбинированной герниопластики в сочетании с аутодермопластикой, нивелирующий влияние ДСТ на сократительную способность брюшных мышц (рис. 3). Предпринятое усовершенствование алгоритма позволило нам разработать способ

хирургического лечения обширных срединных грыж*, применение которого в клинической практике снизит долю ДСТ в риске рецидивирования грыжевых дефектов срединной локализации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате внедрения бальной оценки суммы обнаруженных при осмотре стигм и выявленных внутренних признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани инструментальными методами обследования; результатов электромиографии брюшных мышц и программной диагностики плотности укладки и окраски коллагена в микропрепаратах кожи у 95 грыженосителей разработан способ хирургического лечения обширных срединных грыж, в основе которого лежит определение морфофункционального состояния передней брюшной стенки, что позволяет уменьшить долю дисплазии соединительной ткани как одного из факторов риска рецидивирования срединных грыж гигантских размеров.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с клинически значимым уровнем недифференцированной дисплазии соединительной ткани обнаружено снижение электроактивности прямых и группы боковых мышц живота на 24,7 и 22,8%.

2. Уменьшение плотности укладки и увеличение интенсивности окраски коллагеновых волокон в микропрепаратах апоневроза больных с высоким уровнем мезенхимальной дисплазии составило 31,7 и 50,29%.

3. Разработанный способ хирургического лечения обширных срединных грыж учитывает влияние соединительнотканной дисплазии на сократимость брюшных мышц и способствует снижению частоты рецидивов заболевания.

* Патент на изобретение № 489, зарегистрированное в Государственном реестре Министерства юстиции Приднестровской Молдавской Республики от 12.01.2018 г.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Бондарев В.А.* Рецидивы протезирующей герниопластики // Материалы IX конф. «Актуальные вопросы герниологии». М., 2012. С. 43—45.
2. *Борисова И.Ю.* Обоснование методов профилактики осложнений хирургического лечения грыж передней брюшной стенки: Дис. ... канд. мед. наук. Казань, 2016. 128 с.
3. *Дибиров М.Д., Торшин С.А.* Профилактика осложнений и результаты вентропластики у лиц пожилого и старческого возраста // Хирургия. 2014. № 7. С. 74—87.
4. *Шемятковский К.А.* Аспекты биосовместимости сетчатых эндопротезов, используемых при герниопластике (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 25 с.
5. *Ботезату А.А.* Комбинированная пластика грыж передней брюшной стенки с использованием аутодермального трансплантата: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2013. 38 с.
6. *Егиев В.Н.* Первые результаты после передней сепарационной пластики у пациентов со срединными грыжами. М.: Здоровье и образование в XXI в., 2017. С. 18—21.
7. *Алишев О.Т., Шаймарданов Р.Ш.* Современное состояние и проблемы лечения больших послеоперационных вентральных грыж // Жур. Практическая медицина. 2013. № 2. С. 16—21.
8. *Лембас А.Н., Тамтей И.И., Кучинский М.В., Баулин А.В., Баулин В.А., Иванченко В.В., Велишко Л.Н., Велишко С.И., Пигович И.Б.* Хирургическое лечение рецидивных послеоперационных вентральных грыж // Украинский журнал хирургии. 2013. № 4 (23). С. 59—63.
9. *Гафаров Г.Н.* Выбор синтетического материала для герниопластики (экспериментально-клиническое исследование): Дис. ... канд. мед. наук. Курск, 2015. 155 с.
10. *Лискунов А.С.* Выбор операции у больных с паховыми грыжами с учетом дисплазии соединительной ткани: Дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2011. 119 с.
11. *Саджзов Н.М.* К оценке результатов хирургического лечения грыж передней брюшной стенки с синдромом дисплазии соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2017. 23 с.
12. *Губов Ю.П., Рыбачков В.В., Бландинский В.Ф., Соколов С.В., Саджзов Н.М.* Клинические аспекты синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани при грыжах передней брюшной стенки // Жур. Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1 (часть 1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17863>.

13. Иванов И.С., Лазаренко В.А., Иванов С.В., Горяинова Г.Н., Иванов А.В., Тарабрин Д.В., Литвякова М.И. Соотношение коллагена 1 и 3 типов в коже и апоневрозе у пациентов с вентральными грыжами // Жур. Новости хирургии. 2013. № 3. С. 33—36.
14. Чекушин А.А. Выбор метода оперативного лечения у больных с грыжами передней брюшной стенки: Дис. ... канд. мед. наук. Рязань, 2011. 114 с.
15. Белоконов В.И., Федорина Т.А., Ковалева З.В. Патогенез и лечение послеоперационных вентральных грыж: Монография. Самара, 2005. 208 с.
16. Beighton P.H., Solomon L., Soskolne C.L. Articular mobility in an African population // Ann. Rheum. Dis. 1973. Vol. 32. № 5. P. 413—418.
17. Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1993. 24 с.
18. Соколов С.В. Хирургическая тактика при лечении пупочных и паховых грыж у детей с дисплазией соединительной ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2016. 21 с.

Поступила 28.01.2018

Принята 26.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-279-287

УДК [611-018.2:616-007.17]+616.746

SELECTION OF METHODS OF COMBINED GERNIOPLASTICS EXTENSIVE MEDIAN HERNIAS TAKING INTO ACCOUNT THE DYSPLASIA OF CONNECTING TISSUE

R.I. Railianu, A.A. Botezatu, G.I. Podolinii, V.A. Kryzhanovsky

Shevchenko State University of Pridnestrovie,
State institution “Republican Clinical Hospital”, Tiraspol, Moldova

Abstract. For the purpose of improvement of results of treatment of extensive median hernias in the choice of ways of the combined hernioplasty at a stage of an electromyography ball assessment of the stigmata of a dysplasia of a connecting tissue, influence of a mesenchymal failure on contractility of abdominal muscles and data of program diagnostics of a collagen found at survey in microscopic preparations of a skin and aponeurosis at 95 surgical patients is introduced.

In group 25 (26,4%) of patients with clinically significant level of a dysplasia depression of electroactivity of rectus muscles for 24,7% and the lateral group of the abdominal muscles — for 22,8% is revealed. The microscopy of sites of an aponeurosis among them taped depression of density of laying of a collagen to 31,7% and augmentation of intensity of its staining twice.

As a result of the undertaken improvement the way of surgical treatment of median hernias of the extensive sizes which use in clinical practice allows to reduce a share of a dysplasia of a connecting tissue among the reasons of a recurrence of a disease is developed.

Key words: median hernia, dysplasia of a connecting tissue, electromyography, collagen microscopy

Correspondence Author:

Railianu Radu Ivanovich — Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Surgical Diseases of the Medical Faculty, Transnistrian State University named after. T.G. Shevchenko. 3300, Tiraspol, Republic of Moldova, E-mail: railianu.radu@yandex.com; ORCID 0000-0003-0235-3937

REFERENCES

1. Bondarev V.A. Relapses of prosthetic hernioplasty. *Proceedings of IX conf. “Actual questions of herniology”*. M., 2012. P. 43—45.
2. Borisova I.Yu. The Substantiation of methods of preventive maintenance of complications of surgical treatment of hernias of anterior abdominal wall: Dis. ... cand. medical sciences. Kazan, 2016. 128 p.
3. Dibirov M.D., Torshin S.A. Prophylaxis of complications and results of a ventroplasty at persons of advanced and senile age. *Surgery*. 2014. №. 7. P. 74—87.
4. Shemyatkovsky K.A. Aspects of the biocompatibility of reticular endoprotheses used in hernioplasty (experimental study): Author's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Moscow, 2017. 25 p.
5. Botezatu A.A. Combined plastic hernia of the anterior abdominal wall with the use of an autodermal transplant:

- Author's abstract. dis. ... Dr. medical sciences. M., 2013. 38 p.
6. Egıyev V.N. The first results after forward separation plasticity at patients with median hernias. M.: Health and education in the 21st century, 2017. P. 18—21.
 7. Alishiev O.T., Shaymardanov R.Sh. Current status and problems of treatment of large postoperative ventral hernias. *Jour. Practical medicine*. 2013. № 2. P. 16—21.
 8. Lembas A.N., Tampey I.I., Kuchinsky M.V., Baulin A.V., Baulin V.A., Ivanchenko V.V., Velishko L.N., Velishko S.I., Pigovich I.B. Surgical treatment of recurrent postoperative ventral hernias. *Ukrainian Journal of Surgery*. 2013. № 4 (23). P. 59—63.
 9. Gafarov G.N. The choice of synthetic material for hernioplasty (experimental and clinical study): Dis. ... cand. medical sciences. Kursk, 2015. 155 p.
 10. Piskunov A.S. Choice of operation in patients with inguinal hernia taking into account connective tissue dysplasia: Dis. ... cand. Medical sciences. Perm, 2011. 119 p.
 11. Sadizhov N.M. To evaluate the results of surgical treatment of a hernia of the anterior abdominal wall with a syndrome of connective tissue dysplasia: Author's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Tver, 2017. 23 p.
 12. Gubov Y.P., Rybachkov V.V., Blandinsky V.F., Sokolov S.V., Sadizhov N.M. Clinical aspects of a syndrome of an undifferentiated dysplasia of a connecting tissue at hernias of a forward abdominal wall. *The Magazine Modern problems of science and education*. 2015. № 1 (part 1). URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17863>.
 13. Ivanov I.S., Lazarenko V.A., Ivanov S.V., Goryainova G.N., Ivanov A.V., Tarabrin D.V., Litvyakova M.I. The ratio of collagen 1 and 3 types in the skin and aponeurosis in patients with ventral hernias. *Jour. Surgery news*. 2013. № 3. P. 33—36.
 14. Chekushin A.A. Choice of the method of operative treatment in patients with hernias of the anterior abdominal wall: Dis. ... cand. medical sciences. Ryazan, 2011. 114 p.
 15. Belokonev V.I., Fedorina T.A., Kovaleva Z.V. Pathogenesis and treatment of postoperative ventral hernias: Monograph. Samara, 2005. 208 p.
 16. Beighton P.H., Solomon L., Soskolne C.L. Articular mobility in an African population. *Ann. Rheum. Dis*. 1973. Vol. 32. № 5. P. 413—418.
 17. Sukhanova G.A. Identification and correction of violations of a hemostasis at mesenchymal displaziya. Author's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Barnaul, 1993. 24 p.
 18. Sokolov S.V. Surgical tactics in the treatment of umbilical and inguinal hernias in children with connective tissue dysplasia: Author's abstract. dis. ... cand. medical sciences. Rostov-on-Don, 2016. 21 p.

Received 28.01.2018

Accepted 26.03.2018



ДЕРМАТОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-288-301

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY: EFFICACY, PERSISTENCE, CONSISTENCY, AND COST EFFECTIVENESS

Dana Wallace

Nova Southeastern University School of Medicine, Fort Lauderdale, Florida, USA

Abstract. Although allergen immunotherapy (AIT) has been used for the treatment of allergic rhinitis (AR), allergic conjunctivitis, asthma, stinging insect hypersensitivity, and atopic dermatitis for over 100 years, it has been slow to gain universal acceptance. With the publication of the “World Health Organization Position Paper, Allergen Immunotherapy” in 1998 which summarized the scientific evidence for the efficacy and long-term benefit of this therapy, it has become an accepted and respected modality of treatment. In this review there are discussed following topics of allergen immunotherapy: the reasons for recommending AIT, mechanism of action, subcutaneous and sublingual methods of application, duration, adherence and cost effectiveness. It is necessary to support, not blame, the patient for nonadherence as it is the responsibility of the patient, the physician, and the health-care system to create an environment in which the patient can be adherent. Nonadherence is multifactorial in most every patient and the physician must address all of the factors if adherence is to be improved. The greatest challenge is taking the time to create an individualized patient-tailored strategy to improve adherence, as one size does not fit all. Adherence is dynamic and selecting the best time to start AIT and assuring that there is close follow-up through AIT years of treatment is essential. The patient who is persistent and consistent in year one of AIT may not continue to be so in year three without added encouragement and support. The health-care systems and professional organizations need to help train physicians and their staff both in efficient and accurate ways to assess nonadherence and in implementing interventions to optimize adherence. The multidisciplinary approach to treating this disease of nonadherence will require the involvement of all healthcare professionals, researchers, professional organizations, insurance companies, and policy-makers.

Key words: allergen immunotherapy, subcutaneous, sublingual, adherence, cost effectiveness

Correspondence Author:

Dana Wallace, Associate Professor, Nova Southeastern Allopathic Medical School, Fort Lauderdale, Florida, Hollywood, FL 33019, USA. E-mail: drdanawallace@gmail.com

Для цитирования: Уоллес Д. Аллерген-специфическая иммунотерапия: эффективность, продолжительность, методы и фармакоэкономика // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 288—301. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-288-301.

For citation: D. Wallace. (2018). Allergen Immunotherapy: Efficacy, Persistence, Consistency and Cost Effectiveness. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 288—301. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-288-301.

INTRODUCTION

Although allergen immunotherapy (AIT) has been used for the treatment of allergic rhinitis (AR), allergic conjunctivitis, asthma, stinging insect hypersensitivity, and atopic dermatitis for over 100 years, it has been slow to gain universal acceptance. With

the publication of the “World Health Organization Position Paper, Allergen Immunotherapy” in 1998 which summarized the scientific evidence for the efficacy and long-term benefit of this therapy, it has become an accepted and respected modality of treatment [1].

WHEN AND WHY TO INITIATE AIT

AIT is only indicated in the US for the treatment of allergic rhinitis (AR) with or without allergic conjunctivitis, although many patients will also have coexisting asthma [2—4]. However, patients with uncontrolled asthma, should not be started on AIT. There should be a history of symptoms upon exposure to the aeroallergen for which there is evidence of allergen-specific sensitization as manifest by a positive skin test or serum-specific IgE [3]. The presence of a positive aeroallergen skin test and nasal symptoms that do not correlate with the specific aeroallergen exposure is not adequate to recommend starting AIT. The most frequent reasons for recommending AIT is for patients who have moderate to severe AR, often manifest as having difficulty with daily activities and sleep, and who remain symptomatic despite maximum allergen avoidance and pharmacotherapy, experience adverse effects from pharmacotherapy, or choose to avoid long-term pharmacotherapy [5, 6]. Subcutaneous and sublingual immunotherapy provide AR symptom reduction, reduced pharmacotherapy, and may prevent the development of asthma and new allergen sensitizations [5, 7—11]. Multiple systematic reviews and meta-analyses, along with immunotherapy guidelines have concluded that there is insufficient data to determine the difference in efficacy for SCIT vs. SLIT for reduction of symptom and medication use for either AR or asthma [5, 8, 12—16]. It is recognized that AIT is the only treatment modality capable of bringing about immunological changes that can modify the underlying allergic disease. Following an adequate course of treatment, with three years usually considered the minimum, AIT has the potential to alter the natural history of disease with significant AR symptom reduction for up to 12 years following discontinuation of AIT [5, 17] and to prevent the development of asthma for up to 2 years post-AIT [15]. The strongest evidence for this effect comes from grass and birch AIT, with weak evidence for dust mite and other allergens [11]. Furthermore, a recent meta-analysis did not find evidence that AIT could provide long-term prevention [as

opposed to short-term prevention] of developing asthma or new allergen sensitization [11, 15]. AIT has not, to date, been shown to reduce the risk of developing a first allergic disease [15].

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY-MECHANISM OF ACTION

AIT results in a very early reduction in the susceptibility of mast cells and basophils to degranulate even when exposed increased sIgE levels, in much the same way as desensitization to penicillin allergy works. There is also the development of allergen-specific immune tolerance and suppression of allergic inflammation. These early effects can be noted within hours [18]. The exact mechanisms that explain these changes are still being studied. AIT results in an increased TH1/Th2 ratio. T-cell tolerance develops with a reduction of IL-4 secreting Th2 cells and an increase in IL-10 secreting T-reg cells, with a shift to a functional state similar to that of a non-allergic individual. The secretion of IL-10 and TGF- β , cytotoxic T lymphocyte antigen 4 and programmed death 1 protein on T cell surfaces play a major role in the suppressor effect of T-regs [18]. Allergen-specific B-regs are induced, while there is a reduction of allergen-specific IgE, an increase in allergen-specific IgG4 (blocking antibodies), and establishment of immune tolerance. AIT targets not only TH2 cells [adaptive immunity] but type 2 innate lymphoid cells (innate immunity) and type 2 cytotoxic cells, resulting in reduced production of IL-4, IL-5, and IL-13 [18].

SUBCUTANEOUS ALLERGEN IMMUNOTHERAPY

The most robust research for the efficacy of SCIT derives from studies of seasonal allergic rhinitis (SAR), with fewer studies and more heterogeneous results with the studies of perennial allergic rhinitis [16]. While SCIT for SAR has been successfully use both pre- and co-seasonally and year-round for pollen allergies, in the United States, it is usually administered year-round along with other perennial allergens. When directly comparing Pre- and co-

seasonal SCIT with continuous SCIT for grass allergens, year-round SCIT may be more effective [19].

Most US allergists treat with a mixture of seasonal and perennial allergens, average of 8 allergens per treatment set [20, 21]. There have been few well-controlled studies that have looked at the efficacy of allergen mixtures either for SCIT or SLIT. Using mixtures of grass pollen or mixtures of tree pollen for SCIT been shown to be effective [19]. One SCIT study using mixed grass/birch pollen demonstrated efficacy [22]. A SLIT study using a mixture of dust mite and rye grass in children reported efficacy [23]. However, a SLIT drop study showed that there was reduced efficacy when mixing a grass pollen in a 9-pollen extract vs. administering the equivalent dose of grass as an individual SLIT extract [24]. The European Medications Agency, the equivalent of our FDA, has recommended that only homologous antigens be mixed [16]. The 2011 JTFPP Allergen Immunotherapy Practice Parameter reported on 3 studies using multiple [more than 2] allergens that showed efficacy [25—27] and 2 studies that did not demonstrate efficacy for multiple allergen SCIT, recommending that further research was needed [28, 29].

In the US, SCIT is administered almost exclusively in aqueous form, while in Europe it is usually used as a depot absorbed on aluminum hydroxide or tyrosine. Both forms of SCIT have been shown to be effective; however, in meta-analysis the aqueous form showed a slightly higher standardized mean difference (SMD) compared to placebo [3]. But, there have not been any head-to-head randomized DBPC trials comparing these two forms of treatment [16].

SUBLINGUAL ALLERGEN IMMUNOTHERAPY (SLIT)

Although available since the 1990's in Europe, SLIT was first approved by the FDA for use in the US in 2014. SLIT tablets are now available in the US for northern grasses, ragweed, and dust mite. SLIT for pollen allergies can be used pre- and co-seasonally, ideally starting 4 months prior to season, or year-

round. Both SLIT tablets and drops are approved for use in Europe but only SLIT tablets are approved in the US. While allergists and ENT physicians in the US are using SLIT drops made from aqueous extract (which has been FDA approved for SCIT) in an off-label manner, the efficacy of such treatment has not been established. Most US SLIT aqueous drops contain multiple allergens, which has yet to be proven to be effective. Administering these aqueous drops to include antigen doses equivalent to that found in SLIT tablets is both impractical (volume too great) and cost prohibitive. Furthermore, this treatment is not covered by third-party payers.

In Europe, where both SLIT tablets and drops are approved products, the superior efficacy of tablets is supported by higher quality research for short-term reduction of symptoms and rescue medications for SAR while only SLIT tablets have been shown to have convincing efficacy for perennial AR [16]. When deciding between pre/co-seasonal or year-round treatment, the only studies showing persistent benefit for 2 years following three years of grass pollen SLIT tablets, used year-round treatment [30, 31]. However, even in this study, the 40% improvement in symptoms reported at the end of the three years of active treatment had declined to 20% by the end of the 2nd year off treatment, losing statistical significance [31]. The two grass SLIT tablets available in the US have both been approved for pre- and co-seasonal use. One product is also approved for year-round treatment and has data that year-round treatment can provide at least one year of symptom reduction following discontinuation of 3 years of treatment. Therefore, most clinicians will likely recommend year-round pollen treatment for most patients.

Most of the high-quality SLIT research has been with pollen allergens. For dust mite SLIT, the EAACI guidelines recommend at least one year of SLIT for short term symptom reduction of AR in adults [16]. However, lower quality research suggests that at least 4 years of treatment is needed for best results [31, 32].

DURATION OF AIT

Questions still remain regarding recommended duration of AIT for both season and perennial allergens. For year-round SCIT, 3 years is generally accepted as the minimum [32], but the ideal duration of AIT for long-term benefit has not been determined, although longer e.g., 4—5 years vs. 3 years, has been reported to be superior in some but not all studies [33—35]. Comparing 3, 4 and 5 years of SLIT dust mite year-round treatment in a controlled but non-randomized study, long-term symptoms improvement for 7, 8, and 8 years, respectively, after discontinuing SLIT was demonstrated [31, 32]. The researchers, therefore, suggested that 4 years may be the ideal length of SLIT dust-mite treatment [31, 32]. Similar data for other perennial allergens have not been published.

ADHERENCE TO AIT

However, only a small proportion of appropriately selected candidates for AIT elect to initiate treatment. Of those who start AIT, a high percentage are non-adherent to the recommended treatment schedule, often discontinuing therapy before completion of the recommended 3 to 5 years needed to achieve sustained clinical benefit [36—38]. It is estimated that of the 24 million adults in the US with AR, 10 million are candidates for AIT, but only 3.5 million initiate AIT and up between 11% to 97% discontinue therapy before reaching 3 years of therapy [39—47].

DEFINITION AND PREVALENCE OF NON-ADHERENCE

Adherence and compliance are often used interchangeably, however, compliance implies following or yielding to the proposed treatment plan that has been prescribed by the physician. Adherence differs from compliance as adherence requires the patient's agreement to the recommendation; patients should be active, informed, participants in the decision, e.g., to start allergen immunotherapy [48]. The World Health Organization (WHO) defines adherence as ... the extent to which a person's behavior — taking

medication (including AIT), following a diet, and or executing lifestyle changes-corresponds with the agreed recommendations of a provider [49]. When the physician and patient have participated in shared decision-making, there is better patient engagement, the building of a stronger physician-patient trust, and usually better outcomes [50]. While the expectation is that shared-decision making improves adherence, it has proven to be only one component of a complex intervention strategy which involves many additional elements, e.g., incorporating structured education, often using a variety of patient decision aids, teaching self-management skills, and using a frequent and consistent reminder system [51]. The World Health Organization has reported that only about 50% of patients with chronic illnesses take their medication as prescribed, even for diseases such as cardiovascular disease and diabetes mellitus when the mortality rate is known to be nearly double for non-adherence [49, 52]. For children with asthma or adults with chronic obstructive pulmonary disease, long-term full adherence to prescribed medications does not exceed 25% [53, 54]. When looking broadly at adherence, it is felt that patients perceptions, beliefs, and attitudes toward taking the medication has more impact on their actions than age, cost, inconvenience, or adverse effects [55].

ECONOMIC IMPACT OF MEDICATION NON-ADHERENCE

The economic impact of medication non-adherence has been widely studied. It is estimated that in the US the annual cost for medication non-adherence ranges from \$100 to \$290 billion [56]. In a systematic review of 79 individual studies, the annual cost of “all causes” of non-adherence ranged from \$5271 to \$52,341 per person [57]. Unfortunately, the voluminous research assessing the economic impact of medication non-adherence has failed to affect healthcare policy, largely due, in Cutler's opinion, to the varying quality of the research and to the use of non-standardized methods of measuring adherence [57]. However, the impact of political and financial implications cannot be ignored. Non-

adherence itself is often treated as a disease, perhaps explaining the fact that policy makers in the US do not allow increased premiums to be charged by insurance companies or employees for non-adherence [58].

ALLERGEN IMMUNOTHERAPY ADHERENCE: PERSISTENCE AND CONSISTENCY

What constitutes adherence or nonadherence has not really been uniformly or operationally defined for most medical treatments and certainly not for AIT, either in research or in real life. To avoid confusion of these closely related terms, the term “adherence” will incorporate both “persistence” of AIT and “consistency” of AIT. “Persistence” will refer to the degree to which the patient adheres to a three-year minimum course of AIT. “Consistency” will refer to the degree to which all scheduled allergy injections or SLIT tablets or drops are taken, as prescribed.

LITERATURE REVIEW OF PERSISTENCE OF AIT

The most relevant studies to determine adherence to AIT in clinical practice are derived from “real-life” studies and not controlled studies. The most meaningful studies are those that compare SCIT and SLIT head-to-head in the same research protocol. Nine studies, comparing persistence of SCIT to that of SLIT for a minimum of three years, published 2001—2018 were reviewed [39—47]. A total of 105,302 patients were included in these 9 studies [SCIT:96,297; SLIT8913:8913: Local nasal immunotherapy (LNIT), 82]. For SCIT, the discontinuation rate varied from 11% to 95% and for SLIT from 22% to 97%. Not factoring in study size, the mean discontinuation rate was 54% for SCIT and 58% for SLIT for these 9 studies. However, perhaps the most accurate SLIT discontinuation rates derive from the sales data of 2 major SLIT manufacturers, accounting for approximately 60% of the Italian SLIT marketplace from 2006—2009 [59]. That study reports an 87% discontinuation over these three years [59]. In a US clinical setting without

any elements of an observational study, the best data for SCIT persistence, with a 12% discontinuation rate, was from a region with an homogenous population, served by a large multi-specialty medical clinic [60].

The reasons for discontinuation in many of the studies reviewed were not defined, often due to the study design, e.g., pharmacy databases, for 6 of 16 studies reviewed. When this information was reported, it was usually based upon a sampling, usually < 50% of the total patients studied. In three studies, the chart did not indicate the reason or over 50% of the patients studied were unwilling to state a reason for discontinuation of AIT. Based upon limited reporting, reasons given for discontinuation of SCIT (in overall descending order) included: 1) inconvenience and excessive time commitment; 2) medical comorbidities, especially psychiatric and pregnancy; 3) financial concerns; 4) relocation of residence; 5) symptom improvement; 6) family problems; and 7) adverse effects. Lack of efficacy was rarely mentioned. For SLIT, the reasons for discontinuation, (in overall descending order) were: 1) lack of efficacy; 2) adverse effects; 3) inability to be compliant; 4) financial concerns; 5) symptoms reduction; 6) excessive time commitment; and 7) family problems. Most of the US persistence studies were completed before 2011 with only one completed in 2014. Due to the changes in healthcare delivery over the past 7 years in the US, it is likely that patients’ direct financial burden for AIT is playing a much larger role in both failing to initiate AIT and in discontinuation of AIT.

Looking at demographic patterns for non-persistence of AIT, children, especially those 5—14 years of age, were the most persistent age group both for SCIT and SLIT. Adolescents and young adults had a high discontinuation rate, while adults over 40 were more persistent. Sex, socioeconomic status, and type of payment for AIT did not seem, overall, to be major factors in predicting discontinuation of AIT. Most non-persistence for both SCIT and SLIT occurs during the first year of treatment,

especially during the first 3 months. However, SLIT patients tended to discontinue AIT sooner than did SCIT patients. If patients continued into the 2nd year of AIT, they were more likely to complete the third year. Patients prescribed AIT and treated by allergists vs. non-allergists had lower discontinuation rates. Patients with more allergies vs. those with only a few allergies were more likely to initiate AIT and often selected SLIT over SCIT. Patients with asthma were more likely to select SLIT compared to SCIT. Patients were less likely to initiate and more likely to discontinue AIT if they had multiple medical comorbidities. Failure to initiate AIT that had been recommended, as reported by patients in an internet survey, was due to financial concerns (34%), practical constraints (31%), insufficient perceived benefit (25%), and fear of adverse events (22%) [48].

Consistency was defined as the percentage of the prescribed doses of SCIT that were actually received as injections or doses of SLIT taken as drops/tablets. In countries where SLIT and SCIT are dispensed as pharmacy products, the refill records were used to determine consistency. Some studies only reported consistency for the patients who had also been persistent with their AIT. Unfortunately, only 3 of the 9 studies comparing SCIT and SLIT reviewed for persistence also reported on consistency [40, 43, 44], and these 3 studies all used different methods to determine consistency. Based upon a large German health disease database, of those who were persistent for 3 years, there was 83% and 81% consistency for SIT and SLIT, respectively, based upon the % of days for which prescribed doses were in the possession of the patients [40]. A Netherlands community pharmacy database study defined consistency as not being late for refilling any of the SLIT and SCIT treatment sets [43]. In this study, all non-persistent patients were considered non-consistent. Of the persistent patients (23% of all SCIT patients and 7% of all SLIT patients) who were treated with only one allergen (75% and 63% of patients of SCIT and SLIT, respectively), 56% were also consistent [no late pharmacy visits] and

44% had a mean of 1.4 late pharmacy visits [43]. The persistent SLIT group had an odds ratio of 2.8 of being late compared to the persistent SCIT group. Overall, 38% and 62% of the SCIT and SLIT group, respectively, as defined above, were non-consistent, meaning that they were late for picking up their treatment sets [43]. A US Otolaryngology (ENT) university clinic categorized consistency as excellent, good, fair, or poor based upon the number of 2-week breaks in scheduled treatments per year [44]. They found that consistency for SCIT patients was excellent or good, 62% and 22% of the time, respectively. For SLIT patients, the consistency was excellent or good 31% and 35% of the time, respectively [44].

TYPES OF NONADHERENCE

Clinicians must recognize that nonadherence comes in many different forms that can be categorized, in general, as 1) erratic nonadherence, 2) unwitting nonadherence, and 3) intelligent nonadherence [49]. While often described for the management of other chronic diseases, e.g., asthma, they also can be applied to AIT.

The **erratic nonadherence** is likely to be the most common, easily identified by patients and physicians, and is often due to forgetfulness and complex and/or chaotic life styles. Patients understand the reasons for adherence and ideally want to be adherent but have not prioritized AIT within their busy schedules. Simplified and convenient treatment regimens, behavior modification, and reminder aids may be offered.

Unwitting nonadherence is described when patients fail to fully understand the specifics or the necessity of the recommended treatment regimen. With AIT, patients are often unaware or forget that consistency and persistence with AIT are required for immunological changes that can provide long-term benefit after cessation of treatment; adherence is required even when current symptoms are under excellent control. Each office visit, including AIT injections, is an opportunity for on-going education and discussion of the long-term benefits of AIT.

Intelligent nonadherence is seen when the patient completes allergy testing but fails to initiate treatment after having agreed to do so. Additionally, patients may alter the treatment regimen or even discontinue therapy, deliberately, and for personal reasons. Patients may reach this decision as they start to feel better and no longer feel the need to take the treatment, dislike or fear short or long-term side effects of AIT, are encouraged by family members to stop, cannot afford the treatment, are unwilling to devote the time required, or prefer to use pharmacotherapy. The patient has already made, at least informally, a risk-benefit assessment. Many of these patients may be reluctant to provide the reason that they stopped AIT, if asked. To address this type of nonadherence, the physician must spend time with the patient engaging in an open-ended, non-judgmental conversation, attempt to provide alternative solutions to the patient's individual barriers and concerns, and be prepared to accept the patient's final decision of continuation or discontinuation of AIT.

RESEARCH STUDIES ON IMPROVING AIT ADHERENCE: KEY FINDINGS

◆ The first 3—12 months, when most non-persistence occurs with both SLIT and SCIT, are crucial for patient education, patient engagement, and follow-up [43, 45, 48, 61, 62].

◆ Directly questioning the patient about adherence is of little value as patients overestimate their degree of consistency.

◆ A multi-faceted approach of education, frequent contacts (phone, text) and strictly scheduled office visits totally at least 5 contacts, and 1 1/2 hours of professional/personnel time over the first year of SLIT, reduced the discontinuation rate from 35% (control group) to 12% (intervention group) [63].

◆ SLIT local side effects result in a high discontinuation rate at 10 days thru 4 months. Frequent phone calls, office visits, and reeducation can re-enroll patients who have stopped their treatment [63].

◆ Follow-up visits during the first year of AIT should be a minimum of 4x/year which can decrease

the discontinuation rate from 29% to 8% over the first year [64].

◆ Using a minimum of dose reductions, e.g., seasonal peak or missed appointment, can improve adherence without an increase in adverse events [65, 66].

◆ Using alternative SCIT build-up schedules, e.g., RUSH or cluster, may improve adherence in some but not all patients [67—71].

◆ Avoidance of all beta-blockers and ACE inhibitor/receptor blockers is a relative but not absolute contraindication for AIT [72, 73].

◆ Try alternative dosing schedules in children to prevent local and mild systemic reactions [74, 75].

◆ For SLIT local reactions, consider pretreatment with antihistamines, split tablet administration, moving tablet to other parts of vestibulum, and avoiding swallowing of the tablet [16, 61].

◆ Consider night-time dosing for SLIT based on consistency with asthma medications being better in the evening [76].

◆ Engage your local pharmacists in patient education and adherence. Allergists and pharmacists should ideally develop and actively participate in a personalized adherence plan for every patient on SLIT [77, 78].

◆ Consider engaging patient ambassadors for patient support groups.

◆ When patients admit to being non-adherent, this is usually truly the case, although even then they overestimate their degree of adherence by 17% [79]. When they report being adherent, this is true about 50% of the time [79].

◆ Developing a clinical impression of adherence based upon the patient's socioeconomic status, educational level, perceived motivation, and other patient characteristics is perhaps the most inaccurate assessment of adherence [80].

◆ Assuming that a patient who remains symptomatic is non-adherent can be detrimental for the clinician-patient relationship and also may prevent a modification of treatment course that can benefit the patient. Thus, health outcomes can never serve

as a proxy for a measurement of adherence [81]. Furthermore, this method offers no insight into patterns of behavior that contribute to nonadherence.

- ◆ Become proficient in conducting a shared-decision making discussion with the patient and extended family [82]. Use the ACAAI's on-line educational tool that reinforces AIT shared-decision making [83].

- ◆ Use motivational interviewing (MI) incorporating the four key components of MI, 1) open-ended questions, 2) affirmations, 3) reflective listening, and 4) summary statements, as this has been shown to increase patient satisfaction and treatment adherence [84].

- ◆ Use more objective measures for measuring adherence and disease control such as the RCAT, ACT, and the "Allergen Immunotherapy Adherence Questionnaire", based upon a modification of the Morisky MMAS-8.

- ◆ There are some barriers to AIT adherence in real-life and improvement strategies.

COST EFFECTIVENESS

There have been many studies exploring the pharmacoeconomics of both subcutaneous [SCIT] and sublingual (SLIT) in allergic disease, including several recent reviews, but interestingly, very few studies have been performed in the United States [85—88]. These studies almost universally demonstrate that there are cost savings of IT, with time to achieve this goal varying from 3 months to several years.

A series of studies examined resource utilization and costs of SCIT through examination of a Medicaid population. The first relied upon a retrospective analysis of Florida Medicaid claims data (1997—2004) analysis in children given a new diagnosis of AR, finding significantly reduced resource use, e.g., pharmacy claims, outpatient visits, and inpatient resources and resultant reduced costs comparing 6 months before versus 6 months after AIT [62]. Using the same database and reviewing claims 1997—2007 for children with newly diagnosed

asthma, The authors found that those children treated with SCIT had significantly lower 18-month median per-patient total health care costs (\$3,247 vs \$4,872), outpatient costs exclusive of immunotherapy-related care (\$1,107 vs \$2,626), and pharmacy costs (\$1,108 vs \$1,316) compared with matched controls ($P < 0.001$ for all) [89]. Using a similar Florida Medicaid claims database, a retrospective analysis of both children and adults found that that the group that received SCIT had a 38% (\$6,637 vs \$10,644, $P < 0.0001$) lower mean 18-month total health care cost compared to the matched control subjects, noting significant savings within 3 months of initiating SCIT [90].

A study using the Optum Research Database from January 2009 through February 2014 for adults and pediatric patients who remained on SCIT found reduced oral corticosteroid use, respiratory-related emergency visits, and in-hospital stays but had a greater mean total AR-related cost than those who discontinued SCIT (\$1918 vs. \$646, $p < 0.001$) [91]. However, when using unadjusted mean total respiratory-related costs, there was an advantage to continuing AIT.

Studies outside the US have looked at both SCIT and SLIT studies. Reviewing some of the studies completed after 2005, we see 5 very well-conducted studies. A 2006 prospective, randomized, open-label, parallel-group Italian study compared SLIT for parietaria pollen to standard treatment (ST) [92]. The cost savings were statistically significant after 3 yrs. and showed \$958 of savings after 6 years. The same year a Dutch retrospective administrative claims analysis looked at dust mite and/or pollen 4-year treatment with SVIT vs. ST in 235 adults with AR +/- asthma [93]. There was cost a saving of \$215, 1 year post-SCIT vs. 1 year pre-SCIT. However, for the entire 4 years of SCIT, there were no overall savings. A 2008 Czech Republic economic modeling study compared SCIT vs. SLIT vs. ST for allergic rhinoconjunctivitis in adults [94]. Medication costs were reduced after 2 years of AIT and the groups had 60% (SLIT) and (55% SCIT) cost savings vs. XT after 3 years.

Another 2008 economic modeling study in Germany compared 3 years of SCIT vs. ST over 15 years, showing a 10-year break-even point. At 15 years cost were less for SCIT (\$16392) vs. ST (\$17,826). The SCIT incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was \$4077/Quality Adjusted Life Year (QALY) demonstrating cost-effectiveness. A SLIT grass tablet was shown to be cost-effective for Northern European countries, based on QALY, as long as SLIT costs were \leq €2200 year [95].

Looking critically at all of the cost-effectiveness data, the 2017 EAACI AIT guidelines concluded that AIT was cost effectiveness after 6 years of treatment and reduced health-care expenditures from 12% to 80% [16]. Based upon 7 randomized controlled studies, using a calculated QALY, they found that SCIT and SLIT were cost-effective, based upon the National Institute for Health and Care excellence [NICE] cost effectiveness threshold of €24,616 per QALY. Taking all of the above information into consideration, it can be concluded that both SCIT and SLIT are cost-effective in both the US and outside the US but one is unable to say if one form of AIT is more cost-effective than another.

Several SLIT pharmacoeconomic studies have been published, but all outside the US, making comparisons with the US very difficult. One German study looked at SCIT vs. pharmacotherapy for the management of SAR and PAR, and created a model which incorporated a multifaceted assessment of AR with a ten-year follow-up, including the potential impact on asthma. They found that the break-even point was reached between 6 to 8 years after starting AIT, for a savings of \$380—\$693/patient after 10 years [96].

Overall, studies examining the pharmacoeconomics of allergy immunotherapy demonstrate a cost savings. Studies have varied regarding the break-even point, with some as little as 3 months, while others have demonstrated a lag of 6—8 years to see this achieved. One thing is for sure, the paucity of patients achieving the recommended 3—5 years of treatment duration, makes it unlikely that the cost effectiveness of AIT is maximized.

CONCLUSION

We need to support, not blame, the patient for nonadherence as it is the responsibility of the patient, the physician, and the health-care system to create an environment in which the patient can be adherent. Nonadherence is multifactorial in most every patient and the physician must address all of the factors if adherence is to be improved. Perhaps the greatest challenge is taking the time to create an individualized patient-tailored strategy to improve adherence, as one size does not fit all. Adherence is dynamic and selecting the best time to start AIT and assuring that there is close follow-up through AIT years of treatment is essential. The patient who is persistent and consistent in year one of AIT may not continue to be so in year three without added encouragement and support.

The health-care systems and professional organizations need to help train physicians and their staff both in efficient and accurate ways to assess non-adherence and in implementing interventions to optimize adherence. The multidisciplinary approach to treating this disease of nonadherence will require the involvement of all healthcare professionals, researchers, professional organizations, insurance companies, and policy-makers. If we can achieve good to excellent adherence to AIT, the cost-effective puzzle piece may fall into place. Ultimately, we as clinicians, need to respect the wishes of our patients and accept their decision on whether to start and to continue with AIT or to discontinue treatment, as long as it is a rational, informed decision based upon their personal experiences and values.

REFERENCES /

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81[5]:401—5.

2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma [ARIA] 2008 update [in collaboration with the World Health Organization, GA[2]LEN and AllerGen]. *Allergy*. 2008;63 Suppl 86:8—160.
3. Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72[11]:1597—631.
4. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102[4 Pt 1]:558—62.
5. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131[5]:1288—96 e3.
6. Ponda P, Mithani S, Kopyltsova Y, Sison C, Gupta P, Larenas D, et al. Allergen immunotherapy practice patterns: a worldwide survey. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;108[6]:454—9 e7.
7. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics*. 2013;131[6]:1155—67.
8. Lin SY, Erekosima N, Suarez-Cuervo C, Ramanathan M, Kim JM, Ward D, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Allergen-Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and/or Asthma: Comparative Effectiveness Review. Rockville [MD]: Agency for Healthcare Research and Quality [US]; 2013.
9. Senna G, Ridolo E, Calderon M, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. Evidence of adherence to allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009;9[6]:544—8.
10. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy*. 2009;64 Suppl 91:1—59.
11. Halken S, Larenas-Linnemann D, Roberts G, Calderon MA, Angier E, Pfaar O, et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Prevention of allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28[8]:728—45.
12. Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Jutel M, et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2017;72[12]:1825—48.
13. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:24.
14. Meadows A, Kaambwa B, Novielli N, Huissoon A, Fry-Smith A, Meads C, et al. A systematic review and economic evaluation of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy in adults and children with seasonal allergic rhinitis. *Health Technol Assess*. 2013;17[27]:vi, xi—xiv, 1—322.
15. Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Muraro A, Roberts G, et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28[1]:18—29.
16. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, Gerth van Wijk R, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*. 2018;73[4]:765—98.
17. Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of pre-seasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy*. 2006;61[2]:198—201.
18. Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon M, Canonica W, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardization, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137[2]:358—68.
19. Tworek D, Bochenska-Marciniak M, Kupryś-Lipinska I, Kupczyk M, Kuna P. Perennial is more effective than pre-seasonal subcutaneous immunotherapy in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27[4]:304—8.
20. Esch RE. Specific immunotherapy in the U.S.A.: general concept and recent initiatives. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*. 2003[94]:17—22; discussion 3.
21. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103[6]:451—59; quiz 9—61, 95.
22. Pfaar O, Biedermann T, Klimek L, Sager A, Robinson DS. Depigmented-polymerized mixed grass/birch pollen extract immunotherapy is effective in polysensitized patients. *Allergy*. 2013;68[10]:1306—13.
23. Swamy RS, Reshamwala N, Hunter T, Vissamsetti S, Santos CB, Baroody FM, et al. Epigenetic modifications and improved regulatory T-cell function in subjects undergoing dual sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130[1]:215—24 e7.

24. Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; 124[1]:150—6 e1—5.
25. Lowell FC, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med.* 1965;273[13]:675—9.
26. Franklin W, Lowell FC. Comparison of two dosages of ragweed extract in the treatment of pollenosis. *JAMA.* 1967;201[12]:915—7.
27. Johnstone DE, Dutton A. The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children — a 14-year study. *Pediatrics.* 1968;42[5]:793—802.
28. Bousquet J, Becker WM, Hejjaoui A, Chanal I, Lebel B, Dhivert H, et al. Differences in clinical and immunologic reactivity of patients allergic to grass pollens and to multiple-pollen species. II. Efficacy of a double-blind, placebo-controlled, specific immunotherapy with standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol.* 1991;88[1]:43—53.
29. Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schubert KC, Bacon JR, et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med.* 1997;336[5]:324—31.
30. Durham SR, investigators GT. Sustained effects of grass pollen AIT. *Allergy.* 2011;66 Suppl 95:50—2.
31. Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129[3]:717—25 e5.
32. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126[5]:969—75.
33. Frati F, Dell'Albani I, Incorvaia C. Long-term efficacy of allergen immunotherapy: what do we expect? *Immunotherapy.* 2013;5[2]:131—3.
34. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med.* 1999; 341[7]:468—75.
35. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. V. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy.* 1996;51[6]:430—3.
36. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Incorvaia S, Frati F. Sublingual immunotherapy in allergic asthma: Current evidence and needs to meet. *Ann Thorac Med.* 2010; 5[3]:128—32.
37. Cox L, Cohn JR. Duration of allergen immunotherapy in respiratory allergy: when is enough, enough? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98[5]:416—26.
38. Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110[9]:148—58.
39. Anolik R, Schwartz AM, Sajjan S, Allen-Ramey F. Patient initiation and persistence with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113[1]: 101—7.
40. Allam JP, Andreasen JN, Mette J, Serup-Hansen N, Wustenberg EG. Comparison of allergy immunotherapy medication persistence with a sublingual immunotherapy tablet versus subcutaneous immunotherapy in Germany. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141[5]:1898—901 e5.
41. Egert-Schmidt AM, Kolbe JM, Mussler S, Thum-Oltmer S. Patients' compliance with different administration routes for allergen immunotherapy in Germany. *Patient Prefer Adherence.* 2014;8:1475—81.
42. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2012;2[4]:280—4.
43. Kiel MA, Roder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; 132[2]:353—60 e2.
44. Leader BA, Rotella M, Stillman L, DelGaudio JM, Patel ZM, Wise SK. Immunotherapy compliance: comparison of subcutaneous versus sublingual immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6[5]:460—4.
45. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mosges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:63—70.
46. Pajno GB, Vita D, Caminiti L, Arrigo T, Lombardo F, Incorvaia C, et al. Children's compliance with allergen immunotherapy according to administration routes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116[6]:1380—1.
47. Sieber J, De Geest S, Shah-Hosseini K, Mosges R. Medication persistence with long-term, specific grass pollen immunotherapy measured by prescription renewal rates. *Curr Med Res Opin.* 2011;27[4]:855—61.
48. Calderon MA, Cox L, Casale TB, Mosges R, Pfaar O, Malling HJ, et al. The effect of a new communication template on anticipated willingness to initiate or resume allergen immunotherapy: an internet-based patient survey. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2015;11[1]:17.
49. Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland; 2003.

50. Denford S, Frost J, Dieppe P, Cooper C, Britten N. Individualisation of drug treatments for patients with long-term conditions: a review of concepts. *BMJ Open*. 2014;4[3]:e004172.
51. Costa E, Giardini A, Savin M, Menditto E, Lehane E, Laosa O, et al. Interventional tools to improve medication adherence: review of literature. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:1303—14.
52. Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, McClure DL, Rumsfeld JS. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2006;6:48.
53. Krishnan JA, Bender BG, Wamboldt FS, Szeffler SJ, Adkinson NF, Jr., Zeiger RS, et al. Adherence to inhaled corticosteroids: an ancillary study of the Childhood Asthma Management Program clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129[1]:112—8.
54. Huetsch JC, Uman JE, Udris EM, Au DH. Predictors of adherence to inhaled medications among Veterans with COPD 2012 [updated NovPMC3475808]. 2012/07/12: [1506—12]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22782274>.
55. Lamkin M, Elliott C. Curing the Disobedient Patient: Medication Adherence Programs as Pharmaceutical Marketing Tools 2014 [Available from: https://digitalcommons.law.utulsa.edu/fac_pub/475].
56. Institute NEH. Thinking outside the pillbox: a system-wide approach to improving patient medication adherence for chronic disease. 2009 [Available from: https://www.nehi.net/writable/publication_files/file/pa_issue_brief_final.pdf].
57. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8[1]:e016982.
58. Lamkin M, Elliott C. Curing the disobedient patient: medication adherence programs as pharmaceutical marketing tools. *J Law Med Ethics*. 2014;42[4]:492—500.
59. Senna G, Lombardi C, Canonica GW, Passalacqua G. How adherent to sublingual immunotherapy prescriptions are patients? The manufacturers' viewpoint. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126[3]:668—9.
60. Rhodes BJ. Patient dropouts before completion of optimal dose, multiple allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82[3]:281—6.
61. Kiotseridis H, Arvidsson P, Backer V, Braendholt V, Tunsater A. Adherence and quality of life in adults and children during 3-years of SLIT treatment with Grazax—a real life study. *NPJ primary care respiratory medicine*. 2018;28[1]:4.
62. Hankin CS, Cox L, Lang D, Levin A, Gross G, Eavy G, et al. Allergy immunotherapy among Medicaid-enrolled children with allergic rhinitis: patterns of care, resource use, and costs. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121[1]:227—32.
63. Savi E, Peveri S, Senna G, Passalacqua G. Causes of SLIT discontinuation and strategies to improve the adherence: a pragmatic approach. *Allergy*. 2013;68[9]:1193—5.
64. Vita D, Caminiti L, Ruggeri P, Pajno GB. Sublingual immunotherapy: adherence based on timing and monitoring control visits. *Allergy*. 2010;65[5]:668—9.
65. Epstein TE, Tankersley MS. Are Allergen Immunotherapy Dose Adjustments Needed for Local Reactions, Peaks of Season, or Gaps in Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5[5]:1227—33.
66. Wong PH, Quinn JM, Gomez RA, Webb CN. Systemic reactions to immunotherapy during mountain cedar season: implications for seasonal dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5[5]:1438—9 e1.
67. Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31[3]:e31—8.
68. Cardona R, Lopez E, Beltran J, Sanchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol [Madr]*. 2014;42[2]:90—5.
69. Casanovas M, Martin R, Jimenez C, Caballero R, Fernandez-Caldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy build-up schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol*. 2006;139[2]:153—8.
70. Pfaar O, Mosges R, Hormann K, Klimek L. Safety aspects of Cluster immunotherapy with semi-depot allergen extracts in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2010;267[2]:245—50.
71. More DR, Hagan LL. Factors affecting compliance with allergen immunotherapy at a military medical center. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;88[4]:391—4.
72. Carlson GS, Wong PH, White KM, Quinn JM. Evaluation of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker therapy in immunotherapy-associated systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5[5]:1430—2.
73. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127[1 Suppl]:S1—55.

74. Lim CE, Sison CP, Ponda P. Comparison of Pediatric and Adult Systemic Reactions to Subcutaneous Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5[5]:1241—7 e2.
75. Comberiat P, Marseglia GL, Barberi S, Passalacqua G, Peroni DG. Allergen-Specific Immunotherapy for Respiratory Allergy in Children: Unmet Needs and Future Goals. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5[4]:946—50.
76. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P. Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child.* 2000;83[4]:330—3.
77. Bousquet J, Hellings PW, Agache I, Bedbrook A, Bachert C, Bergmann KC, et al. ARIA 2016: Care pathways implementing emerging technologies for predictive medicine in rhinitis and asthma across the life cycle. *Clin Transl Allergy.* 2016;6:47.
78. May JR, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clin Ther.* 2017;39[12]:2410—9.
79. Jansen A, Andersen KF, Bruning H. Evaluation of a compliance device in a subgroup of adult patients receiving specific immunotherapy with grass allergen tablets [GRAZAX] in a randomized, open-label, controlled study: an a priori subgroup analysis. *Clin Ther.* 2009;31[2]:321—7.
80. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149[2 Pt 2]:S69—76; discussion S7—8.
81. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care.* 2004;42[3]:200—9.
82. Bender BG. Can health care organizations improve health behavior and treatment adherence? *Popul Health Manag.* 2014;17[2]:71—8.
83. ACAAI. New toolkit helps patients understand immunotherapy choices 2017 [cited 2018 Aug 19]. Available from: <https://college.acaai.org/publications/college-insider/new-toolkit-helps-patients-understand-immunotherapy-choices>.
84. Borrelli B, Riekert KA, Weinstein A, Rathier L. Brief motivational interviewing as a clinical strategy to promote asthma medication adherence. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120[5]:1023—30.
85. Lockey RF, Hankin CS. Health economics of allergen-specific immunotherapy in the United States. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127[1]:39—43.
86. Hankin CS, Cox L, Bronstone A. The health economics of allergen immunotherapy. *Immunology and allergy clinics of North America.* 2011;31[2]:325—41, x.
87. Hankin CS, Cox L. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2014;14[4]:363—70.
88. Canonica GW, Passalacqua G. Disease-modifying effect and economic implications of sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127[1]:44—5.
89. Hankin CS, Cox L, Lang D, Bronstone A, Fass P, Leatherman B, et al. Allergen immunotherapy and health care cost benefits for children with allergic rhinitis: a large-scale, retrospective, matched cohort study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104[1]:79—85.
90. Hankin CS, Cox L, Bronstone A, Wang Z. Allergy immunotherapy: reduced health care costs in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131[4]:1084—91.
91. Allen-Ramey F, Mao J, Blauer-Peterson C, Rock M, Nathan R, Halpern R. Healthcare costs for allergic rhinitis patients on allergy immunotherapy: a retrospective observational study. *Curr Med Res Opin.* 2017;33[11]:2039—47.
92. Ariano R, Berto P, Tracci D, Incorvaia C, Frati F. Pharmacoeconomics of allergen immunotherapy compared with symptomatic drug treatment in patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2006;27[2]:159—63.
93. Petersen KD, Gyrd-Hansen D, Dahl R. Health-economic analyses of subcutaneous specific immunotherapy for grass pollen and mite allergy. *Allergol Immunopathol [Madr].* 2005;33[6]:296—302.
94. Pokladnikova J, Krcmova I, Vlcek J. Economic evaluation of sublingual vs subcutaneous allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100[5]:482—9.
95. Bachert C, Vestenbaek U, Christensen J, Griffiths UK, Poulsen PB. Cost-effectiveness of grass allergen tablet [GRAZAX] for the prevention of seasonal grass pollen induced rhinoconjunctivitis — a Northern European perspective. *Clin Exp Allergy.* 2007;37[5]:772—9.
96. Schadlich PK, Brecht JG. Economic evaluation of specific immunotherapy versus symptomatic treatment of allergic rhinitis in Germany. *Pharmacoeconomics.* 2000;17[1]:37—52.

Received 03.09.2018

Accepted 14.09.2018

АЛЛЕРГЕН-СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ, МЕТОДЫ И ФАРМАКОЭКОНОМИКА

Д. Уоллес

Современная Школа медицины Юго-Восточного Университета,
Форт-Лодердейл, Флорида, США

Несмотря на то, что аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) более ста лет применяется для лечения аллергического ринита (АР), аллергического конъюнктивита, астмы, атопического дерматита и гиперчувствительности к укусам насекомых, она постепенно достигла всеобщего признания. С опубликованием в 1998 году «Позиционного документа Всемирной организации здравоохранения аллерген-специфической иммунотерапии», в котором обобщены научные данные об эффективности и долгосрочной пользе этого способа терапии, аллерген-специфическая иммунотерапия стала признанной и уважаемой формой лечения. В обзоре обсуждаются следующие темы аллерген-специфической иммунотерапии: причины рекомендации по терапии АСИТ, механизм действия, подкожные и сублингвальные методы применения, продолжительность лечения, соблюдение пациентом назначений врача и экономическая эффективность. Особое внимание уделяется необходимости поддерживать, а не обвинять пациента в несоблюдении назначений врача, поскольку пациент, врач и система здравоохранения в целом должны заботиться о создании среды, в которой пациент будет неукоснительно соблюдать назначения врача. Несоблюдение пациентом назначений врача является следствием большого количества факторов, и врач должен учитывать все факторы с целью обеспечения соблюдения пациентом всех рекомендаций. Желание пациента соблюдать назначения врача необходимо рассматривать в динамике с целью выбора наилучшего времени для начала АСИТ, также необходимо обеспечить наблюдение за пациентом в течение нескольких лет после проведенной АСИТ. Пациент, неукоснительно исполняющий назначения врача в первый год лечения, не сможет быть столь же последовательным на третьем году терапии без дополнительной поддержки. Система здравоохранения и профессиональные организации должны помочь в обучении врачей эффективным и точным способам оценки причин несоблюдения пациентами назначений врача и осуществления мер по оптимизации приверженности пациентов к лечению на протяжении длительного срока. Междисциплинарный подход к решению этой проблемы потребует участия медицинских работников, исследователей, профессиональных организаций, страховых компаний и лиц, определяющих политику в сфере здравоохранения.

Ключевые слова: аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ), подкожный и сублингвальный способы применения, несоблюдение назначений врача, экономическая эффективность

Ответственный за переписку:

Дана Уоллес доцент, Современная Школа медицины Юго-Восточного Университета, Форт-Лодердейл, Голливуд, FL 33019, Флорида, США. E-mail: drdanawallace@gmail.com

Поступила 03.09.2018

Принята 14.09.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307

ТЯЖЕЛАЯ БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА У ДЕТЕЙ

Т.Р. Стройкова¹, О.А. Башкина¹, Ю.Л. Мизерницкий², Е.Н. Селиверстова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», Астрахань, Россия

²Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва, Россия

Определение тяжелой БА основывается на критерии клинического контроля, получаемой терапии, а также на определении ответа на терапию, оценке будущего риска. При тяжелой бронхиальной астме контроль может быть достигнут только на максимально высоком уровне терапии, а именно на лечении, соответствующем 4-й или 5-й ступени. В статье освещены особенности клинического фенотипа тяжелой бронхиальной астмы у детей. Цель: выявить предикторы тяжелого фенотипа у детей, анализ клинико-anamnestических особенностей, изучить динамику контроля над заболеванием. Материалы и методы: изучена группа пациентов с различной степенью тяжести бронхиальной астмы в возрасте от 3-х до 12 лет, обоих полов. Изучены клинические аспекты заболевания, динамика контроля над бронхиальной астмой. Проведены функциональные тесты: исследование функции внешнего дыхания, пикфлоуметрия. Изучены данные специфической аллергической диагностики (кожные пробы с небактериальными аллергенами, определение специфических IgE-антител), тесты самоконтроля. Из статистических методов использован непараметрический метод, χ^2 -распределение, критерий Пирсона, с использованием таблиц сопряженности. Результаты и обсуждение: семейный женский фенотип является предиктором тяжелой бронхиальной астмы у пациентов данной группы. Тяжесть заболевания на фоне терапии в течение пяти лет у группы пациентов была пересмотрена лишь у трети детей. При данном фенотипе достигался частичный контроль над заболеванием. Неэффективность контроля связана с наличием коморбидного фона: патологии нервной системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринных нарушений. Тяжелый фенотип бронхиальной астмы независимо от возрастного дебюта достоверно являлся менее частым, чем при среднетяжелом течении заболевания.

Ключевые слова: астма, контроль над заболеванием, дети

Ответственный за переписку:

Стройкова Татьяна Равильевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет», ул. Бакинская, 121, Астрахань, Астраханская обл., 414024, Россия. E-mail: mega.astor@mail.ru SPIN-9411-8834

Для цитирования: Стройкова Т.Р., Башкина О.А., Мизерницкий Ю.Л., Селиверстова Е.Н. Тяжелая бронхиальная астма у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 302—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307.

For citation: Stroikova T.R., Bashkina O.A., Mizernitskiy Yu.L., Seliverstova E.N. (2018). Severe Asthma in Children. RUDN Journal of Medicine, 22 (3), 302—307. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бронхиальная астма остается по-прежнему актуальной проблемой детской пульмонологии, несмотря на многомасштабные и мультицентровые исследования, и многие вопросы остаются спорными, что связано с концепцией фенотипи-

рования. Благодаря этому удастся глубже изучить данную нозологию, усовершенствовать фармакотерапию и персонифицировать подход к диагностике и лечению [1—6]. Современное ведение БА требует глубокого анализа факторов, ответственных за прогрессирование заболевания и раз-

вите обострений, а также разработки целевой терапии БА с учетом клинических и биологических фенотипов болезни [7—10].

Понятие фенотипа на настоящий момент как совокупности стабильных и четких критериев остается сомнительным, что подтверждает неоднородность природы бронхиальной астмы. Остается важной проблемой неоднородность фенотипов их смешение, особую трудность в фармакотерапии представляет собой бронхиальная астма тяжелой степени [11—13].

Вопросы бронхиальной астмы детского возраста недостаточно исследованы в динамике с учетом фенотипов, коморбидности [14, 15]. Это многомерное явление, которое включает изменчивость в возрастной эволюции, клинических, физиологических и патологических параметрах. Систематизировать эти параметры в настоящее время затруднительно.

Цель исследования: анализ клинических особенностей, контроля над заболеванием у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами изучена группа 47 пациентов обоих полов, пациентов пульмонологического отделения областной детской клинической больницы

им. Н.Н. Силищевой г. Астрахани, с диагнозом бронхиальная астма тяжелой степени, в возрасте от 3-х до 12 лет. Получено согласие на обработку персональных данных у всех родителей пациентов.

Диагностика БА осуществлялась на основе анамнеза, клинических проявлений, функциональных тестов (ОФВ1, ЖЕЛ, ПСВ), специфической аллергической диагностики (кожные пробы с небактериальными аллергенами, определение специфических IgE-антител), изучены тесты самоконтроля. Дети данной группы были рандомизированы на две группы. Первая группа отнесена к раннему дебюту (средний возраст манифестации заболевания составил 2,5 года). По гендерной структуре мальчики составили 30 человек (63,8%), девочки 17 человек (37,2%). Вторая группа была отнесена к позднему возрастному фенотипу, когда клиника заболевания развилась в 6 лет и школьном возрастном периоде.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изученный спектр сенсibilизации пациентов установил, что достоверно реже встречается холодовая и эпидермальная сенсibilизация, доминирует пыльцевая и медикаментозная аллергия (рис. 1, табл. 1).

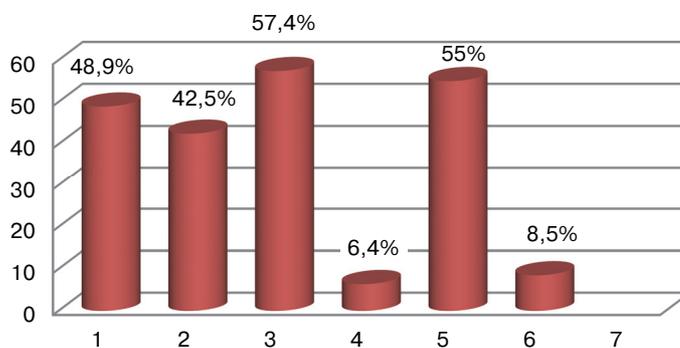


Рис. 1. Спектр сенсibilизации детей с тяжелой бронхиальной астмой:

1 — пищевая, 2 — бытовая, 3 — пыльцевая, 4 — холодовая, 5 — медикаментозная, 6 — эпидермальная /

Fig. 1. Spectrum of sensitization of children with severe bronchial asthma:

1 — nutrition, 2 — household, 3 — pollen, 4 — cold, 5 — drug, 6 — epidermal

Таблица 1 / Table 1

**Сравнительная характеристика пищевой сенсибилизации /
Comparative characteristics of food sensitization in children**

Вид сенсибилизации / Kind of sensitization	Статистические различия / Statistical differences
Бытовая / household	$\chi^2 = 0,7, p > 0,05$
Пыльцевая / pollen	$\chi^2 = 1,3, p > 0,05$
Холодовая / cold	$\chi^2 = 46, p < 0,01$
Медикаментозная / drug	$\chi^2 = 0,7, p > 0,05$
Эпидермальная / epidermal	$\chi^2 = 38,8, p < 0,01$

Таблица 2 / Table 2

**Структура семейной аллергопатологии детей с тяжелой БА /
Structure of family allergopathology in children with severe asthma**

Семейный атопический анамнез / Atopic anamnesis	Бронхиальная астма / Bronchial asthma n = 13	Экзема\крапивница / Eczema\urticaria N = 4	Сезонный риносинусит / Seasonal rhinitis N = 18	Различные виды сенсибилизаций / Different types of atopic N = 12
1. Атопия матери / atopical mother	8	4	14	Пищевая, медикамен- тозная
2. Атопия отца / atopical father	3		3	
3. Атопия брата (сестры) / atopical brother \ sister	2		1	
Статистические раз- личия 1 и 2 группы / Statistical differences between groups 1 and 2	$\chi^2 = 3,9$ $p < 0,05$		$\chi^2 = 13,8$ $p < 0,01$	
Статистические разли- чия 1 и 3 группы / Statistical differences between groups 1 and 3	$\chi^2 = 5,8$ $p < 0,05$		$\chi^2 = 19$ $p < 0,01$	

Таблица 3 / Table 3

**Сравнительная характеристика раннего фенотипа тяжелой БА /
Comparative characteristics of the early phenotype of severe asthma**

Всего пациентов / Number of patients n = 132	Легкая степень / Easy asthma n = 20 1	Средняя степень / Medium asthma n = 68 2	Тяжелая степень / Sever asthma n = 34 3	Статистическая значимость между группами по тяжести / Statistical differences
A. Мальчики / Boys n = 78	10 (12,8%)	40 (51,2%)	28 (26%)	$\chi^2 = 11,2 p_{1и3} < 0,001$ $\chi^2 = 26,4, p_{1и2} < 0,001$ $\chi^2 = 26,4 p_{3и2} < 0,05$
B. Girls / Девочки n = 54	10 (18,5%)	28 (51,8%)	16 (29,7%)	$\chi^2 = 9,2 p_{1и3} < 0,003$ $\chi^2 = 1,9 p_{1и2} = 0,1$ $\chi^2 = 5,9 p_{3и2} = 0,019$
Статистическая значи- мость между полами / Statistical differences A and B	$P > 0,05$	$\chi^2 = 4,2,$ $p = 0,04$	$\chi^2 = 6,5,$ $P = 0,01$	

**Сравнительная характеристика позднего фенотипа тяжелой БА /
Comparative characteristics of the late phenotype of severe asthma**

Всего пациентов / Number of patients n = 45	Легкая / Easy asthma n = 7 1	Средняя / Medium asthma n = 31 2	Тяжелая Sever asthma n = 7 3	Статистическая значимость между группами / Statistical differences
А. Мальчики Boys n = 29	6 (20,6%)	20 (68,9%)	3 (10,3%)	$\chi^2 = 13,6$, $p_{1и2} < 0,001$ $\chi^2 = 1,1$, $p_{1и3} = 0,02$ $\chi^2 = 20,8$, $p_{3и2} < 0,001$
В. Девочки Girls n = 16	1 (6,25%)	11 (68,7%)	4 (25%)	$\chi^2 = 13,3$, $p_{1и2} < 0,001$ $\chi^2 = 2$, $p_{1и3} = 0,1$ $\chi^2 = 6$, $p_{3и2} = 0,01$
Статистическая значи- мость между полами / Statistical differences between groups A, B	P < 0,01	P > 0,05	P > 0,05	

Таким образом, установлено, что достоверно реже у обследуемых пациентов отмечена холодовая и эпидермальная сенсibilизация. Общеизвестно, что наследственность является предиктором формирования бронхиальной астмы, особенно атопия женской линии (табл. 2).

При анализе структуры наследственной патологии установлено, что достоверно чаще у пациентов с тяжелой формой бронхиальной астмы регистрировался «женский» фенотип 1 и 2 линии родства при сравнении мужской линии и sibсов.

Тяжелая степень в группе мальчиков отмечена достоверно реже, чем среднетяжелая степень заболевания, но чаще, чем у пациентов женского пола ($\chi^2 = 6,5$, $P = 0,01$) (табл. 3, 4).

Прослежена динамика клинического фенотипа на протяжении пятилетнего периода. Отмечалась положительная динамика с пересмотром на менее тяжелую степень (ступень вниз) у 33,3% мальчиков, однако установлено, что достоверно чаще в 66,6% заболевание сохраняло тяжелую степень ($\chi^2 = 5,8$, $p < 0,05$). У девочек данная тенденция, где степень тяжести не менялась, носила недостоверный характер ($\chi^2 = 2,0$, $p > 0,05$).

У 26% пациентов заболевание в течение пятилетнего периода характеризовалось неэффективным контролем, с помощью Asthma Control Test БА была частично контролируемой (20—

22 балла), мониторинг за данной группой показал наличие фиксированного низкого показателя ОФВ1 $59,7 \pm 1,5$.

Достичь полного контроля (25 баллов) ни у одного пациента на фоне проводимой терапии не удалось. Неэффективный контроль данных пациентов был обусловлен наличием коморбидных состояний, связанных, в свою очередь, с наличием хронических неаллергических заболеваний у 40,4%: патологические состояния ЦНС — 26,3%, ожирение — 26,3%, хронические заболевания ЖКТ — 15,7%, ВСД — 21,1%, заболевания органов зрения — 10,5%.

Выводы: в спектре сенсibilизации у пациентов с тяжелой БА достоверно реже отмечена эпидермальная и холодовая чувствительность. Установлено, что семейный женский фенотип является предиктором тяжелой бронхиальной астмы у пациентов данной группы. Степень тяжести заболевания на фоне терапии в течение пяти лет у данной группы пациентов не менялась, бронхиальная астма являлась частично контролируемой. Тяжелый фенотип бронхиальной астмы независимо от возрастного дебюта достоверно являлся менее частым, чем при среднетяжелом течении, отмечался при раннем возрастном манифестировании и достоверно чаще регистрировался у мальчиков.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Вишинёва Е.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева А.А., Эфендиева К.Е., Левина Ю.Г., Вознесенская Н.И., Томилова А.Ю., Селимзянова Л.Р., Промыслова Е.А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе // Педиатрическая фармакология. 2013;10 (4):60—72.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е издание, перераб. и доп.. М.: Российское респираторное общество, 2017. 159 с.
3. Баранов А.А., Джумагазиев А.А., Безрукова Д.А. Патогенетические основы формирования атопической патологии у детей // Астраханский медицинский журнал. 2010. Т. 5. № 1. С. 7—11.
4. Ненашева Н.М. Фенотипы бронхиальной астмы и выбор терапии // Практическая пульмонология. 2014. № 2. С. 2—11.
5. Трофимов В.И., Минеев В.Н., Миронова Ж.А., Сорокина Л.Н., Коростовцев Д.С. Возрастные особенности тяжелой неконтролируемой бронхиальной астмы у детей и у взрослых // Медицинский совет. 2016. № 15. С. 28—32.
6. Мицкевич С.Э. Фенотипы бронхиальной астмы у детей и дифференцированная тактика и лечение // Вестник Челябинского государственного университета. 2014. № 4. С. 79—85.
7. Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease // Lancet, 2008;372:1107—19.
8. Камаев А.В., Паршуткина О.Ю. Факторы риска тяжелой бронхиальной астмы у детей // Аллергология. 2005. № 1. С. 3—7.
9. Федосеев Г.Б. Многоликая бронхиальная астма — фенотипы и клиничко-патогенетические варианты / Трофимов В.И., Шайлиева Л.О., Елисеева М.В., Крякунов К.Н. // Российский аллергологический журнал. 2012. № 1. С. 50—57.
10. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // Clinical and Experimental Allergy. 2012;42:650—658.
11. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Современный подход к выбору терапии бронхиальной астмы: от клинических фенотипов к практическим аспектам // Русский медицинский журнал. 2013. № 29. С. 1452.
12. Чучалин А.Г., Огородова Л.М., Петровский Ф.И., Жестков А.В. Базисная терапия тяжелой бронхиальной астмы. Данные национального исследования НАБАТ // Пульмонология. 2004. № 6. С. 32—37.
13. Ненашева Н.М. Возможности терапии тяжелой бронхиальной астмы: реальности и перспективы // Медицинский совет. 2013. № 6. С. 11—15.
14. Астафьева Н.Г., Гамова И.В., Кобзев Д.Ю. Трудности диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей первых пяти лет жизни // Лечащий врач. 2011. № 1. Спец. вып. С. 1—8.
15. Огородова Л.М., Петровский Ф.И. Фармакотерапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: внимание на ингаляционные стероиды // Педиатрическая фармакология. 2011. Т. 8. № 6. С. 40—48.

Поступила 18.06.2018

Принята 29.08.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-302-307

SEVERE ASTHMA IN CHILDREN

T.R. Stroikova¹, O.A. Bashkina¹, Yu.L. Mizernitskiy², E.N. Seliverstova¹

¹Astrakhan State Medical Univer, Astrakhan, Russia

²Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics. acad. Yu.E. Veltischeva, Astrakhan, Russia

Abstract. The definition of severe asthma is based on the criteria for clinical control, the treatment received, as well as the response to therapy, the assessment of future risk. In severe bronchial asthma, control can be achieved only at the highest possible level of therapy, namely, in treatment corresponding to the 4th or 5th stage. The article highlights the features of the clinical phenotype of severe bronchial asthma in children. Purpose: to identify the predictors of severe phenotype in children, the analysis of clinical and anamnestic features, to study the dynamics of disease control. Materials and methods: a group of patients with different degrees of severity of bronchial asthma aged 3 to 12 years, both sexes, was studied. The clinical aspects of the disease, the dynamics of control over bronchial asthma have been studied. Functional tests were carried out: examination

of the function of external respiration, pyclofometry. Data of a specific allergic diagnosis (skin tests with non-bacterial allergens, detection of specific IgE antibodies), self-monitoring tests were studied. Statistical methods used a nonparametric method, a χ^2 distribution, a Pearson test, using conjugacy tables. Results and discussion: the family female phenotype is a predictor of severe bronchial asthma in patients in this group. The severity of the disease on the background of therapy for five years in a group of patients was revised only in a third of children. With this phenotype, partial control over the disease was achieved. The ineffectiveness of control is associated with the presence of a comorbid background: the pathology of the nervous system, the gastrointestinal tract, endocrine disorders. The severe phenotype of bronchial asthma, independently of age debut, was significantly less frequent than in the case of moderate disease.

Key words: asthma, disease control, children

Correspondence Author

Stroikova Tatyana Ravilievna, MD, Associate Professor of the Department of Faculty Pediatrics, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Astrakhan State Medical University”, ul. Bakinskaya, 121, Astrakhan, Astrakhan region, 414024, Russia. E-mail: mega.astor@mail.ru SPIN-9411-8834

REFERENCES

- Vishnyova E.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva A.A., Ehfendieva K.E., Levina YU.G., Voznesenskaya N.I., Tomilova A.YU., Selimzyanova L.R., Promyslova E.A. Pediatric asthma: key principles of achieving control at the present stage. *Pediatric Pharmacology*. 2013;10(4):60—72.
- National program “Bronchial asthma in children. The strategy of treatment and prevention”. 5th edition, revised and supplemented. Moscow: Russian Respiratory Society, 2017. 159 p.
- Baranov A.A., Dzhumagaziev A.A., Bezrukova D.A. Pathogenetic foundations of atopic pathology in children. *Astrakhan Medical Journal*. 2010. T. 5. № 1. P. 7—11.
- Nenasheva N.M. Phenotypes of bronchial asthma and choice of therapy. *Practical pulmonology*. 2014. № 2. P. 2—11.
- Trofimov V.I., Mineev V.N., Mironova Zh.A., Sorokina L.N., Korostovtsev D.S. Age features of severe uncontrolled bronchial asthma in children and adults. *Medical Council*. 2016. № 15. P. 28—32.
- Miczkevich S.E. Phenotypes of bronchial asthma in children and differentiated tactics and Treatment. *Bulletin of the Chelyabinsk State University*. 2014. № 4. P. 79—85.
- Anderson G.P. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372:1107—19.
- Kamaev A.V., Parshutkina O.Y. Risk factors for severe bronchial asthma in children. *Allergology*. 2005. № 1. P. 3—7.
- Fedoseev G.B. Many-faced bronchial asthma — phenotypes and clinico-pathogenetic variants / Trofimov V.I., Shailieva L.O., Eliseeva M.V., Kryakunov K.N. *Russian Allergo-Logical Journal*. 2012. № 1. P. 50—57.
- Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42:650—658.
- Kurbacheva O.M, Pavlova K.S., Kozulina I.E. A Modern approach to the choice of therapy of bronchial asthma: from clinical phenotypes to practical aspects. *Russian Medical Journal*. 2013. № 29. P. 1452.
- Chuchalin A.G., Ogorodova L.M., Petrovsky F.I., Zhestkov A.V. Basic therapy of severe bronchial asthma. Data from the National Study of NABAT. *Pulmonology*. 2004. № 6. P. 32—37.
- Nenasheva N.M. Possibilities of therapy of severe bronchial asthma: reality and prospects. *Medical advice*. 2013. № 6. P. 11—15.
- Astafyeva N.G., Gamova I.V., Kobzev Y.U. Difficulties in diagnosing and treating bronchial asthma in children of the first five years of life. *Doctor in charge*. 2011. № 1. Spec. no. P. 1—8.
- Ogorodova L.M., Petrovsky F.I. Pharmacotherapy of severe bronchial asthma in children: attention to inhaled steroids. *Pediatric Pharmacology*. 2011. № 6. P. 40—48.

Received 18.06.2018

Accepted 29.08.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-308-313

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФРАКТАЛКИНА ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ У ДЕТЕЙ

М.М. Бен, Е.Ю. Янчевская, О.А. Меснянкина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Астрахань, Россия

В последние годы отмечается рост заболеваемости atopическим дерматитом у детей. Однако несмотря на проводимые многочисленные исследования по-прежнему актуальной остается проблема объективной лабораторной диагностики данного заболевания, а соответственно, и рациональной фармакотерапии. Цель исследования: совершенствование диагностики аллергических заболеваний кожи у детей. Материалы и методы: обследованы 135 детей с atopическим дерматитом и 29 детей контрольной группы. Клинико-лабораторное обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартами диагностики atopического дерматита. Дополнительно определяли уровень фракталкина в сыворотке крови с помощью иммуноферментного набора для количественного определения фракталкина в биологических жидкостях. Результаты. Для большинства больных с АтД оказалось характерным повышение уровня фракталкина в сыворотке крови, зависящее от степени тяжести заболевания. Наиболее высокие концентрации исследуемого хемокина свойственны тяжелой степени процесса. Выводы. Определение фракталкина в сыворотке крови может использоваться в качестве индикатора степени тяжести патологического процесса и прогнозирования его дальнейшего течения.

Ключевые слова: atopический дерматит, дети, фракталкин, хемокины

Ответственный за переписку:

Янчевская Елена Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Астраханский ГМУ Минздрава России, ул. М. Максаковой, 6, г. Астрахань, 414000, Россия; E-mail: apteca-111a@mail.ru; SPIN-код: 8004-3847, ORCID 0000-0002-3741-4528

Бен М.М. SPIN-код: 9941-5880, ORCID 0000-0001-9075-9325

Меснянкина О.А. SPIN-код: 7703-4137, ORCID 0000-0003-1599-301X

Для цитирования: Бен М.М., Янчевская Е.Ю., Меснянкина О.А. Клинико-диагностическое значение определения фракталкина при atopическом дерматите у детей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 308—313. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-308-313.

For citation: Ben M.M., Yanchevskaya E.Ya., Mesnyankina O.A. (2018). Clinical and Diagnostic Value of the Determination of Fractalkine in Atopic Dermatitis of Children. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 308—313. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-308-313.

Аллергические заболевания кожи у детей по-прежнему представляют одну из актуальных проблем современной дерматологии. Частота регистрации аллергодерматозов у детей составляет от 40% до 80%, а среди пациентов первых

лет жизни может достигать 60—90% [1, 2]. В педиатрической практике чаще всего встречается atopический дерматит (АтД), при этом наибольшую озабоченность вызывает рост заболеваемости по данной нозологии за последние 16 лет,

более чем в 2 раза [3]. Многочисленные исследования, проводимые в последнее десятилетие, раскрывая тонкие патогенетические механизмы заболевания, по-прежнему оставляют открытыми ряд вопросов: отсутствуют объективные, основанные на патогенетических и иммунологических механизмах патологического процесса, лабораторные тесты, диагноз часто выставляется клинически с учетом в основном субъективных диагностических признаков, что и приводит к назначению нерационального лечения [4, 5]. Все это обуславливает необходимость дальнейшего поиска достоверных маркеров активности воспалительной реакции при аллергодерматозах у детей для использования в практике с целью оценки степени тяжести заболевания, обоснования дифференцированного и обоснованного подхода к персонализированной терапии и прогнозирования дальнейшего течения патологического процесса [6, 7].

В последнее время наблюдается исключительно быстрое расширение сферы использования хемокинов, в частности фракталкина (ФК), в клинической практике [8—15]. Тем не менее, несмотря на доказанную информативность определения концентрации ФК в биологических жидкостях организма при различных иммунопатологических заболеваниях, в том числе при оценке состояния кожи, практически отсутствуют работы по изучению этого показателя при атопическом дерматите.

Цель исследования: совершенствование диагностики аллергических заболеваний кожи у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены дети с АТД в возрасте от 2-х до 6 лет, находившиеся на стационарном лечении в период обострения заболевания в кожно-венерологическом отделении Областного кожно-венерологического диспансера и отделении аллергологии Областной детской клини-

ческой больницы им. Н.Н. Силищевой. Родители или опекуны всех пациентов дали информированное согласие на обработку персональных данных. Всем пациентам диагноз АТД был установлен ранее в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями [16]. Лица с впервые выявленным АТД в группу наблюдения не включались.

Критерии включения: наличие АТД, подтвержденное медицинской документацией, стадия обострения заболевания, возраст обследуемых от 2-х до 6 лет, наличие информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: впервые установленный диагноз АТД, стадия ремиссии процесса, добровольный отказ от участия в исследовании.

При этом у 103 человек (основная группа) отмечалось неосложненное течение заболевания, 32 пациента были с осложнениями атопического дерматита в виде присоединения вторичной инфекции. Контрольную группу составили 29 условно здоровых детей в возрасте от 2 до 6 лет.

При этом эритематозно-сквамозная (ЭС) форма наблюдалась у 50 (49%) детей с неосложненным течением АТД и у 18 (56%) с присоединением вторичной инфекции, эритематозно-сквамозная формой с лихенификацией (ЭСЛ) 53 (51%) и 14 (44%) пациентов соответственно. Также все дети из основной группы были распределены на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести течения АТД: 1 — легкую, 2 — среднетяжелую и 3 — тяжелую. Распределение группы по данным критериям проводилось согласно Федеральным клиническим рекомендациям по ведению больных АТД [16].

В 1-ю подгруппу вошел 31 пациент основной группы, во 2-ю — 45 детей, в 3-ю — 27 детей. Из группы детей с осложненным течением в 1-ю и 2-ю группу никто не вошел, все дети с осложненным течением попали в 3-ю группу (табл. 1).

**Распределение детей с АД в зависимости от клинических проявлений /
The distribution of children with Ad depending on the clinical manifestations**

Степень тяжести АД / The severity of atopic dermatitis	Число (%) больных с указанными клиническими формами АД / Number (%) of patients with these clinical forms of atopic dermatitis		Всего / In total
	Эритематозно-сквамозная / Erythematous-squamous	Эритематозно-сквамозная с лихенификацией / Erythema- tous-squamous with lichenification	
Легкая / Mild disease severity	13 (9,6%)	18 (13,4%)	31 (23,%)
Среднетяжелая / Average severity of the disease	29 (21,5%)	16 (11,8%)	45 (33,3%)
Тяжелая (основная группа) / Severe course of the disease (main group)	8 (5,9%)	19 (14,1%)	27 (20%)
Тяжелая (группа с осложненным течением) / Severe course of the disease (with complications)	18 (13,3%)	14 (10,4%)	32 (23,7%)
Итого / In total	68 (50,3%)	67 (49,7%)	135 (100%)

Обследование пациентов проводилось в соответствии со стандартами диагностики АД с неосложненным течением заболевания и при наличии вторичного инфицирования, включало как клинические, так и лабораторно-инструментальные методы исследования. Дополнительно определяли уровень ФК в сыворотке крови иммуноферментным методом с применением тест-системы «RayBio® Human Fractalkine», США.

С целью оптимизации описания полученных результатов содержания ФК использовали следующие степени повышения полученных значений относительно данных контрольного исследования: незначительное — от 81 пг/мл до 150 пг/мл, умеренно выраженное — 151 пг/мл до 250 пг/мл и значительное — 251 пг/мл и выше.

Статистическую достоверность полученных результатов оценивали с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что концентрация ФК в сыворотке крови детей с АД, относящихся к основной группе, независимо от клинической формы, с тяжелым течением дерматоза, составила $300,3 \pm 27,41$ пг/мл ($p < 0,05$), значительно превысив значение контрольной группы ($40,2 \pm 5,7$ пг/мл). У пациентов со среднетяжелым течением АД

уровень ФК был достоверно ниже, чем в предыдущей группе ($200,30 \pm 22,60$ пг/мл, $p < 0,05$), но также превышал значения ФК в группе контроля. У детей с легким течением АД уровень ФК составил $127,5 \pm 25,3$ пг/мл ($p < 0,01$), снижаясь по сравнению с предыдущими группами, но явно превышая показатели в группе контроля.

При ЭС форме АД у всех 50 детей (100%) основной группы зарегистрирован высокий уровень ФК в сыворотке крови. Незначительное превышение отмечалось у 11 (22%) пациентов, умеренное — у 31 (62%), выраженное — у 8 (16%). При этом средняя концентрация сывороточного ФК при данной клинической форме АД составила $158,9 \pm 37,12$ пг/мл ($p < 0,05$), значительно превышая значение данного хемокина в группе здоровых детей ($40,2 \pm 5,7$ пг/мл).

Следует особо отметить, что у всех детей основной группы, у которых была диагностирована ЭСЛ форма заболевания, в 100% регистрировались показатели ФК, превышающие аналогичные в группе здоровых детей. При этом незначительное превышение отмечалось у 18 (34%) детей, составляя $125,01 \pm 18,71$ пг/мл ($p < 0,05$), умеренное — у 16 (30%) ($208,6 \pm 29,04$ пг/мл, $p < 0,05$), значительное — у 19 ($313,54 \pm 24,66$ пг/мл ($p < 0,05$)).

Анализируя полученные данные, следует заключить, что концентрация ФК у детей с различными клиническими формами АтД (с лихенификацией и без нее), не имеет значимых отличий, но в то же время существенно превосходит контрольные значения.

В группе детей с осложненным течением АтД ($n = 32$), независимо от формы, уровень исследуемого хемокина соответствовал тяжелому течению заболевания, существенно превосходя контрольные значения ($40,2 \pm 5,7$ пг/мл, $p < 0,05$), составив $300,2 \pm 30,5$ пг/мл. Полученные нами данные подтверждают неблагоприятную прогностическую роль вторичного инфицирования пораженных участков кожного покрова при АтД: в 100% случаев мы отмечали тяжелое течение дерматоза.

ВЫВОДЫ

Проведенное исследование демонстрирует выраженное влияние клинического симптомокомплекса, а также степени тяжести болезни на уровень сывороточного ФК при АтД у детей. Для большинства больных с АтД оказалось характерным повышение уровня исследуемого хемокина, зависящее от тяжести течения дерматоза. Наиболее высокие концентрации ФК свойственны тяжелой степени процесса. Высокие значения данного лабораторного маркера у детей с АтД подтверждают существующие представления о патогенезе дерматоза, свидетельствующие об активации моноцитов и Т-хелперов первого порядка. Определение ФК в сыворотке крови может использоваться в качестве индикатора степени тяжести патологического процесса и прогнозирования его дальнейшего течения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Батыршина С.В., Хаертдинова Л.А., Халилова Р.Г., Сабынина Е.Е. Микробиоценоз кожи у больных атопическим дерматитом и его коррекция // *Практическая медицина*. 2013. № 1—4 (73). С. 33—37.
2. Хаертдинова Л.А., Мингазова Э.Н., Глушко Н.И., Маланичева Т.Г. Анализ структуры микробиоценоза

- кожи у детей с атопическим дерматитом // *Казанский медицинский журнал*. 2005. Т. 86. № 6. С. 489—490.
3. Кубанова А.А., Кубанов А.А., Мелехина Л.Е., Богданова Е.В. Дерматовенерология в Российской Федерации. Успехи, достижения. Основные пути развития // *Вестн. дерматол. венерол.* 2015. № 4. С. 1326.
 4. Кочергин Н.Г. Атопический дерматит: современные аспекты патогенеза и терапии // *Русский медицинский журнал*. 2004. Т. 12. № 18. С. 1076—1083.
 5. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Кохан М.М. Атопический дерматит: типы течения, принципы терапии // Екатеринбург, 2000. 267 с.
 6. Маланичева Т.Г., Саломыков Д.В., Агафонова Е.В. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов при атопическом дерматите у детей, осложненном микотической инфекцией // *Аллергология и иммунология*. 2003. Т. 4. С. 162—163.
 7. Логунов О.В., Башкина О.А., Красилова Е.В. Оценка факторов риска осложненного течения атопического дерматита у детей // *Астраханский медицинский журнал*. 2011. Т. 6. № 3. С. 185—187.
 8. Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. Vol. 46. N 2. P. 168—73.
 9. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P., Durand-Gasselin I., Capel F., Bouchet-Delbos L. et al. CX3C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. Vol. 165. N 10. P. 1419—1425.
 10. Меснянкина О.А., Янчевская Е.Ю., Бен М.М. Фракталкин: патогенетическая роль и диагностические возможности // *Кубанский научный медицинский вестник*. 2017. № 2(163). С. 148—151.
 11. Полунина Е.А., Севостьянова И.В., Воронина Л.П., Полунина О.С., Митрохина Д.С. Взаимосвязь повышения уровня фракталкина и дисфункции сосудистого эндотелия при хронической сердечной недостаточности // *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т. 9. № 2. С. 69—74.
 12. Севостьянова И.В., Полунина О.С., Воронина Л.П., Перова Н.Ю., Белякова И.С., Полунина Е.А. Влияние цитокинов с хемотаксическими свойствами на состояние сосудистого эндотелия при бронхиальной астме // *Астраханский медицинский журнал*. 2014. Т. 9. № 3. С. 56—62.
 13. Журавлёва Л.В., Лопина Н.А. Уровень фракталкина и его значение в прогнозировании наличия и выраженности атеросклеротического поражения венечных сосудов // *Украинский кардиологический журнал*. 2016. № 4. С. 62—67.

14. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases // *Med Sci (Paris)*. 2016. Vol. 32. N 3. P. 260—266.
15. Kim J., Kim J., Cho D., Park H. Molecular mechanisms of cutaneous inflammatory disorder atopic dermatitis // *Int. J. of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. N 8. P.1234.
16. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. М.: Деловой экспресс, 2016.

Поступила 22.01.2018

Принята 25.03.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-308-313

CLINICAL AND DIAGNOSTIC VALUE OF THE DETERMINATION OF FRACTALKINE IN ATOPIC DERMATITIS OF CHILDREN

M.M. Ben, E.Ya. Yanchevskaya, O.A. Mesnyankina

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Abstract. In recent years there has been an increase in the incidence of atopic dermatitis in children. However, despite numerous studies, still remains the problem of objective laboratory diagnosis of this disease, and, respectively, rational pharmacotherapy. Aim. The aim of the study was to improve the diagnostics of allergic skin diseases in children. Materials and methods: the study included 135 children with atopic dermatitis and 29 children in the control group. Clinical and laboratory examination of patients was carried out in accordance with the standards of diagnosis of atopic dermatitis. Additionally, we determined the level fractalkine in blood serum using enzyme immunoassay kit for the quantitative determination fractalkine in biological fluids. Results. For most patients with Ad were a characteristic increase in the level fractalkine in blood serum depending on the severity of the disease. The highest concentrations of the studied CC chemokine is characteristic of severe process. Conclusions. Definition fractalkine in the serum can be used as an indicator of the severity of the pathological process and predicting its future course.

Key words: atopic dermatitis, fractalkine, chemokines

Correspondence Author:

Yanchevskaya E.Yu. Astrakhan State Medical University, Maksakova, 6, Astrakhan, 414000, Russia, E-mail: apteca-111a@mail.ru; ORCID 0000-0002-3741-4528

Ben M.M., ORCID 0000-0001-9075-9325

Mesnyankina O.A ORCID 0000-0003-1599-301X

REFERENCES

1. Batyrshina S.V., Haertdinova L.A., Halilova R.G., Saby-nina E.E. Microbiocenosis skin of patients with atopic dermatitis and its correction. *Prakticheskaja medicina*. 2013. 1—4 (73):33—37 (In Russ).
2. Haertdinova L.A., Mingazova Je.N., Glushko N.I., Malanicheva T.G. Analysis of the structure of the skin microbiocenosis in children with atopic dermatitis. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2005. 86 (6):489—490 (In Russ).
3. Kubanova A.A., Kubanov A.A., Melehina L.E., Bogdanova E.V. Dermatovenereology in the Russian Federation. Success, achievement. The main ways of development. *Vestn dermatol venerol*. 2015. 4:1326 (In Russ).
4. Kochergin N.G. Atopic dermatitis: modern aspects of pathogenesis and therapy. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2004. 12(18):1076—1083 (In Russ).
5. Kungurov N.V., Gerasimova N.M., Kohan M.M. Atopic dermatitis: types of flow, the principles of therapy. Ekaterinburg, 2000. 267 s. (In Russ).
6. Malanicheva T.G., Salomykov D.V., Agafonova E.V. The state of phagocytic activity of neutrophils in atopic dermatitis in children complicated by mycotic infection. *Allergologija i immunologija*. 2003. 4:162—163 (In Russ).
7. Logunov O.V., Bashkina O.A., Krasilova E.V. Evaluation of risk factors for complicated course of atopic dermatitis in children. *Astrahanskij medicinskij zhurnal*. 2011. Т. 6. № 3. S. 185—187 (In Russ).

8. Chong S., Lan H., Zeng K., Zhao X. Serum Fractalkine (CX3CL1) Concentration Correlates with Clinical Severity in Pediatric Atopic Dermatitis Patients. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. 46 (2):168—73.
9. Balabanian K., Fousat A., Dorfmuller P., Durand-Gas-selin I., Capel F., Bouchet-Delbos L. et al. CX3C chemo-kine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2002. 165 (10):1419—1425.
10. Mesnyankina O.A., Janchevskaja E.Ju., Ben M.M. Frac-talkine: pathogenic role and diagnostic capabilities. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2017. 2(163): 148—151 (In Russ).
11. Polunina E.A., Sevost'janova I.V., Voronina L.P., Polu-nina O.S., Mitrohina D.S. The relationship between enhanced level fractalkine and dysfunction of the vascular endothelium in chronic heart failure. *Astrahanskij medi-cinskij zhurnal.* 2014. 9(2):69—74 (In Russ).
12. Sevost'janova I.V., Polunina O.S., Voronina L.P., Pero-va N.Ju., Beljakova I.S., Polunina E.A. The effect of cytokines with chemotactic properties on the vascular endothelium in bronchial asthma. *Astrahanskij medicinskij zhurnal.* 2014. 9(3):56—62 (In Russ).
13. Zhuravljova L.V., Lopina N.A. The level of fractalkan and its significance in predicting the presence and severity of atherosclerotic lesion of coronary vessels. *Ukrainskij kardiologicheskij zhurnal.* 2016. № 4. C. 62—67 (In Russ).
14. Julia V., Staumont-Salle D., Dombrowicz D. Role of fractalkine/CX3CL1 and its receptor CX3CR1 in allergic diseases. *Med Sci (Paris).* 2016. 32(30):260—266.
15. Kim J., Cho D., Park H. Molecular mechanisms of cu-taneous inflammatory disorder atopic dermatitis. *Int. J. of Molecular Sciences.* 2016. 17(8):1234.
16. Federal clinical recommendations. Dermatology 2015: diseases of the skin. Of sexually transmitted infections. M.: Delovoj jekspress, 2016 (In Russ).

Received 22.01.2018

Accepted 25.03.2018



ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-314-321

КАТЕГОРИЯ МАРКЕТИНГА ОТНОШЕНИЙ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

А.Ю. Абрамов, Д.И. Кича, О.В. Рукодайнй

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Потребность в интенсификации деятельности здравоохранения ставит вопрос повышения эффективности работы медицинских организаций. В статье анализируется актуальная технология управления: «Маркетинг отношений в медицинских организациях». Целью исследования был поиск корректной «дефиниции понятия и профессиональной наполненности» содержания маркетинга отношений в медицинских организациях. Маркетинг отношений в медицинских организациях авторы определили как «отношения (взаимоотношения) субъектов медицинской помощи на уровне „врач — пациент“, „администрация — персонал“», «отношения между медицинскими организациями и контрагентами», с целью повышения эффективности деятельности и качества медицинской помощи, удовлетворения пациентов и медицинского персонала.

На основе результатов исследований показана роль индивидуальных характеристик пациентов (пол, возраст, род занятости, отношения к составу пациентов, транспортная доступность, организация приема) в формировании отношений потребителей и производителей медицинских услуг. В заключении по результатам проведенного исследования обоснованы направления развития маркетинга отношений на уровне медицинских организаций разных форм собственности и потребности в совершенствовании маркетинга коммуникаций, включая социальные сети и дистантные формы работы с потенциальными и реальными пациентами. Разработаны концептуальные основы концепции маркетинга отношений в медицинских организациях разных форм собственности.

Ключевые слова: маркетинг отношений, медицинские организации, потребители и производители медицинских услуг, пациенты, персонал, пол, возраст, занятость, контент-анализ, социологический метод, потребитель

Ответственный за переписку:

Кича Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Министерства образования и науки РФ, 117198, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, Россия. E-mail: d_kicha@mail.ru. ORCID 0000-0001-6529-372X.

Абрамов А.Ю. ORCID 0000-0001-7178-1260

Рукодайнй О.В. ORCID 0000-0001-9134-7189

Для цитирования: Абрамов А.Ю., Кича Д.И., Рукодайнй О.В. Категория маркетинга отношений в медицинских организациях // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 314–321. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-314-321.

For citation: Abramov A.Yu., Kicha D.I., Rukodainiy O.V. (2018). Category of marketing of relations in medical organizations. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 314–321. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-314-321.

В сфере здравоохранения ведутся дискуссии по вопросу повышения эффективности и качества медицинской (лечебно-профилактической) помощи населения [1—5]. Авторы рассматривают «маркетинг медицинских услуг как важный инструмент и механизм эффективности здравоохранения в современных рыночных условиях». Одним из малоизученных направлений маркетинга, требующих анализа, — это понятие «маркетинга отношений» в процессе оказания медицинской помощи. По праву его относят к корпоративной философии и бизнес-стратегии организаций [6—8].

Для повышения эффективности и качества медицинской помощи, в ходе реализации маркетинга отношений, приобретает значимость развитие коммуникаций между двумя ключевыми сторонами отношений — врачи—пациенты, корректируются базы данных пациентов, совершенствуется качественный потенциал сотрудников, внедряется внутренний и внешний мониторинг коммуникационных процессов. В следованиях других авторов [9—11] исследователи придают значение результатам дефиниций «отношений, которые возникают между ключевыми субъектами системы здравоохранения, а именно медицинским персоналом и пациентами». Именно эти субъекты медицинской помощи представляют наибольшую значимость проблемы отношений и взаимоотношений в медицинских организациях, с позиций маркетинга. Более того, на основании оценок коммуникаций и целевых потребностей — субъектов маркетинга отношений авторами «определено и обосновано приобретение маркетингом отношений роли координатора оказания медицинских услуг».

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Получены результаты на основе сравнительного анализа научных литературных данных и собственных исследований авторов. По специально разработанным анкетам опрошены врачи и администрация медицинских организаций

разных форм собственности в Москве (52 чел.) и пациенты при обращении за медицинской помощью (188 чел.: 60,6% женщин и 39,4% мужчин) в возрасте: группа до 30 лет — 24,5%, группа 31—40 лет — 30,9%, группа 41—50 лет — 21,3%, группа 51—60 лет — 19,1%, группа старше 60 лет — 4,3%. При постановке исследования использованы методы контент-анализа библиографических данных, социологический метод и собственный опыт авторов, а также «сигналы» лечащих врачей с рабочих мест. Применен анализ кросстабуляций (таблиц сопряженности), специальных статистических показателей, достоверность подтверждена обоснованными выборками и оценками критерия χ^2 ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общий опрос пациентов по их оценке отношения врачей коммерческих негосударственных медицинских организаций (НГМО) к пациентам в целом показал, что, по мнению пациентов, «с вниманием и участием» относятся 72% врачей НГМО (эти же опрошенные оценили государственных (ГМО) врачей только в 2%), «не очень внимательно относятся к пациентам» 36% врачей ГМО (эти же респонденты оценили врачей частных (НГМО) в 8%), 41% пациентов ГМО считают, что встречают «безразличное» отношение (эти же опрошенные отметили безразличное отношение врачей НГМО в 6%). «Раздражение и грубость», по мнению этих же опрошенных, они встречают при контактах с врачами ГМО в 17% (только 3% от врачей НГМО).

Анализ показал, что в выборе 72,9% респондентов в соотношении с 61,4% от участвующих в опросе пациенток-женщин содержатся утверждения, что врачи частных НГМО относятся к ним «с вниманием и участием», «не очень внимательные» отношения в ответах пациенток-женщин в выборе 50,0%, по отношению к 15,8% от участвующих в опросе, «безразличные» отношения врачей отмечены в выборе 16,7% пациенток-женщин.

Следует подчеркнуть зависимость частных НГМО от уровня удовлетворения спроса и ожиданий пациентов на внимание и качество медицинской помощи как гарантий повторных обращений и роста потребителей, стабильной работы и экономического благополучия частных медицинских организаций.

По результатам оценки ответов о «безразличном» отношении и проявлении «раздражения и грубости» в сравнении выбора ответов женщин и мужчин наблюдается практически прямо противоположная пропорция: 16,7% к 85,7% в выборе женщин-пациенток, 83,3% к 14,3% в выборе мужчин-пациентов. Также наблюдается более чем двукратное отличие в уровне мнений мужчин и женщин по вопросу отношений к ним врачей НГМО «с вниманием и участием»: 72,9% к 27,1% ($p < 0,05$).

Возрастная координата является чрезвычайно значимой при изучении любого фактора рынка здоровья и здравоохранения. Дифференциация контингентов на возрастные сегменты предоставляет большие возможности оценок ситуации на рынке спроса на медицинские услуги и принятия решений по изменению условий оказания медицинской помощи. В зависимости от возраста, т.е. личного опыта пациента, происходит выбор врача, МО, осуществляются оценки и принимаются решения по удовлетворению потребности в медицинской помощи.

По изучению преимущественных причин обращения в негосударственные медицинские организации опрошенных пациентов в зависимости от возраста были получены ответы в рейтинге: «обследование» (29%), «консультация» (27%), «болезнь» (16%) и «постоянное наблюдение» (11%). По анализу кросс-табуляций по таблицам сопряженности опрошенные пациенты всех возрастных групп с достоверной значимостью сделали выбор преимущественных причин обращения для «постоянного наблюдения» ($p < 0,05$). Установленная закономерность представляет большое значение для оценки положения на рынке здравоохранения НГМО в удовле-

творении спроса на приоритетные медицинские услуги в крупной городской агломерации. Обращение в НГМО не «по причине болезни», не «для обследования», не «с целью консультации», а «для постановки на постоянное наблюдение» может свидетельствовать о формировании стратегической тенденции «лояльности».

Это согласуется с данными авторов в отношении роли ГМО и НГМО в удовлетворении потребности жителей мегаполиса в квалифицированной медицинской помощи [12]. Имеют возможность получать качественную медицинскую помощь 22% респондентов, из них «в соответствии с потребностями» — 24%, «близко от места проживания» — 18%, «эффективно» — 17%, «быстро» — 10% и «комфортно» — 9% опрошенных пациентов, по сумме всех ответов.

Углубленная оценка этой тенденции должна осуществляться в плоскости того, что пациенты «лояльно» остаются под постоянным наблюдением в двух организационно-правовых службах медицинской помощи. Недостатки и преимущества каждой из них, государственной (ГМО) и негосударственной (НГМО), представляют значимость для разработки путей совершенствования медицинской помощи жителям мегаполиса.

Сравнительная оценка компетентности (профессионализма) врачей ГМО и НГМО в возрастном подходе может представить важную информацию, основанную на зрелости и опыте обращения пациентов, жителей Москвы, в медицинские организации разных форм собственности. Структура ответов пациентов в целом по сравнительной оценке компетентности (профессионализма) врачей ГМО и НГМО показала, что на первом месте стоит положение «одинаково высоко» — 1%, «одинаково удовлетворительно» — 4%, затруднились с ответом — 24%, выше компетентность врачей ГМО — 27%, выше компетентность врачей НГМО — 38%.

Анализ кросс-табуляций (таблиц сопряженности) определил выбор пациентов на уровне 36,7% в пользу более высокой компетентности врачей НГМО и 10,5% соответственно в пользу

врачей ГМО (47,8% к 8,7%) из возрастных указанных групп до 30 лет соответственно. Такая же пропорция наблюдается в возрастной группе 41—50-летних, более высоко оценивших врачей НГМО (выбор 20,0%) по отношению к врачам ГМО (выбор 5,3%), в удельном представительстве участвовавших в опросе по таблицам сопряженности 30,0% к 5,0% соответственно НГМО и ГМО.

Участники опроса в возрасте 51—60 лет сделали более высокий выбор 26,3% в пользу большей компетентности врачей ГМО и выбор 13,3% в пользу врачей НГМО, но по таблицам сопряженности возрастная группа представлена в 27,8% и 22,2% соответственно при оценке ГМО к НГМО.

Установленная закономерность влияния возраста на оценку необходимости установления взаимодействия ГМО и частных НГМО как условия квалифицированного и полного удовлетворения спроса на качественную своевременную медицинскую помощь имеет высокую значимость (при $p < 0,05$), подтверждена статистически.

Интересно мнение опрошенных пациентов в том, что при обращении в НГМО их «не устраивает особый состав пациентов и особенности их запросов». Это можно трактовать тем, что, вопреки сложившемуся мнению, что контингент в НГМО более обеспечен и социально однороден, следует подвергнуть сомнению однородность контингента НГМО или его поведенческий менталитет при обращении за медицинской помощью. При том что выбор этого ответа осуществлен из целого ряда предложенных вариантов по вопросу «что не устраивает при обращении НГМО», расположившихся в следующем рейтинге: отношение врачей — 2%, организация и интенсивность работы в МО — 0%, необходимость ждать в очереди — 0%, транспортные трудности добраться до МО — 0%, высокая стоимость и необходимость оплаты медицинской помощи — 1% и другие — 1%.

Содержание структуры ответов свидетельствует о небольшом интересе пациентов к этой

проблеме или его отсутствие, но в целом подтверждает лояльное отношение участвовавших в ответе пациентов к НГМО, включая ответ «не устраивает особый состав пациентов и особенности их запросов».

По таблицам сопряженности наиболее интенсивный выбор, в 70,0% случаев в том, что в НГМО опрошенных «не устраивает особый состав пациентов и особенности их запросов», сделали 38,9% обратившихся пациентов в возрасте 51—60 лет. На втором месте выбор в 20,0% случаев сделали опрошенные респонденты в возрасте 31—40 лет, но представительство которых по таблице сопряженности только 6,9%. На третьем месте по выбору на уровне 10,0% стоят 41—50-летние пациенты, которые представлены по таблицам сопряженности в объеме только в 5,0% ($p < 0,05$).

Следует подчеркнуть, что работники умственного труда проявили большую активность по сравнению с другими социальными группами и в выборе ответов по оценке своевременности решения проблем пациентов в ГМО или НГМО. Это подтверждено на основании кросс-табуляций по таблицам сопряженности, но сначала структура ответов по рейтингу в целом показала следующую ситуацию по оценке решения проблем пациентов в ГМО или НГМО: более своевременно в НГМО — 54%, недостаточно оперативно действуют как в ГМО, так и в НГМО — 18%, более своевременно решения осуществляются в ГМО — 7%, вообще практически нет положительных сдвигов ни в ГМО, ни в НГМО — 0%, затруднились с ответом — 21%. Результат анализа кросс-табуляций по таблицам сопряженности совпал с общей структурой ответов респондентов по пункту, что решения проблем пациентов более своевременно в НГМО ($p < 0,05$).

По этому же вопросу на основании таблиц сопряженности работники умственного труда сделали выбор в 79,3% в том, что более своевременно и оперативно решаются вопросы пациентов в НГМО, выбор в 72,7% сделали в том, что более своевременно и оперативно решаются вопросы

пациентов в ГМО, выбор 60,9% случаев работники умственного труда сделали по вопросу того, что недостаточно оперативно действуют как в государственной (ГМО), так и в частной (НГМО), соответственно, в практически одинаковом представительстве групп: 33,3%, 23,2% и 20,3%.

Работники физического труда в 18,2% случаев сделали выбор в том, что более своевременно и оперативно вопросы пациентов решаются в ГМО, но они не участвовали в других оценках. Не работающие респонденты в самом большом выборе 34,8% отметили, что недостаточно оперативно действует персонал как в государственных ГМО, так и в частных (НГМО). Это свидетельствует о неудовлетворительном состоянии рынка медицинских услуг: «уровень развития здравоохранения влияет на уровень развития рынка медицинских услуг» [13], и наоборот, «уровень развития рынка медицинских услуг отражает уровень развития здравоохранения». Ввиду этого требуется оценка и анализ сферы медицинских услуг для «выявления противоречий, существующих на рынке медицинских услуг».

Трудно согласиться с авторами публикаций в утверждении, что фактором противоречий как сдерживания, так и стимулирования развития рынка медицинских услуг является наличие «государственных медицинских организаций». По нашим оценкам, наличие нескольких форм собственности является стимулирующим фактором развития рынка медицинских услуг, при условии применения эффективной концепции маркетинга отношений. Системообразующей компонентной маркетинга отношений при этом является эффективная регулирующая роль государственных институтов.

В действительности в здравоохранении происходит процесс «складывающихся новых маркетинговых отношений в отечественной системе здравоохранения» [14]. Маркетинговые отношения подразумевают разработку концепции алгоритмов взаимосвязей элементов маркетинговых отношений в здравоохранении в целом: персонала и потребителей медицинских услуг, алгоритмов внутренних и внешних коммуникаций (рис. 1).



Рис. 1. Логическая структура концепции маркетинга отношений в системе первичной специализированной медицинской помощи (фигура в центре — символ суммирования) / **Fig. 1.** Logical structure of the concept of relationship marketing in the system of primary specialized medical care (the figure in the center is the summation symbol)

Регулярные социологические исследования среди пациентов, группировки областей их интересов, сопоставления с результатами контроля качества медицинской помощи, развитие информационных ресурсов для дистанционных связей с пациентами, освоение врачами социальных сетей, — это приоритетные категории развития маркетинговых отношений в медицинской организации.

Наиболее корректно суть понятия маркетинга отношений в организациях, разделяемая авторами статьи, выражена в более ранних публикациях. Следует подчеркнуть ключевую суть отношений: маркетинг взаимоотношений концентрируется не на том, что вы делаете «со своим клиентом», а на том, что вы делаете «для своего клиента» и что вы делаете «вместе со своим клиентом», чтобы повысить его удовлетворенность оказываемыми услугами [15—20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассматриваемый вопрос «отношений» в здравоохранении важен тем, что удовлетворенность, качество, результативность медицинской помощи решаются в зоне контакта «пациента и врача». В этом вопросе отношения двух сторон процесса оказания медицинской помощи выходят в сферу доверия и приверженности пациентов конкретной медицинской организации, одному персональному врачу. Проведенные результаты социологических и эмпирических исследований, содержание публикационных данных подтверждают выдвинутые гипотезы о высокой роли маркетинга отношений в достижении эффективных результатов деятельности медицинских организаций и персонала.

Разработка концепции маркетинга отношений в медицинской организации позволила выстроить более совершенные коммуникации в категориях «административный и врачебный персонал» и «пациенты», создание ситуации для наиболее продуктивного контакта в подсистеме «врачи—пациенты», введение системы мониторинга операционных процессов в медицинской

организации. Маркетинг отношений показывает значимость пола, возраста, правовой принадлежности медицинских организаций. Категории «внимание — невнимание», «грубость — раздражение», «компетентность — непрофессионализм» врачей представляются ключевыми компонентами формирования маркетинга отношений в медицинских организациях разной формы собственности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. *Тепляков М.Б.* Маркетинг медицинских услуг как неотъемлемый инструмент повышения эффективности функционирования учреждений здравоохранения // *Экономика здравоохранения*. 2011. № 2. С. 36—39.
2. *Robert W. Palmatier.* Relationship Marketing. Cambridge, Massachusetts. MSI. 2008. 140.
3. *Samiee Saeed, and Peter G.P. Walters.* Relationship Marketing in an International Context: A Literature Review // *International Business Review*. 2003. 12 (2). 193—214.
4. *Palmatier Robert W., Cheryl Burke Jarvis, Jennifer Beckhoff, and Frank R. Kardes.* Micro-Theory of Relationship Marketing, University of Washington Working Paper. Seattle. Washington. 2007, 2 (December), 1—33.
5. *Маругина Т.Л., Яркин А.К., Загородних Е.С.* Маркетинг отношений как основа повышения качества оказания услуг в стоматологической поликлинике КрасГМУ // *Современные исследования социальных проблем (электронный научный журнал)*. 2013. № 10 (30). С. 8.
6. Relationship Marketing-Background and theory. <https://www.managementstudyguide.com/relationship-marketing-background-and-theory.htm>. 2.06.2018.
7. *Mithas Sunil, Krishnan M.S., Fornell Claes.* Why Do Customer Relationship Management Applications Affect Customer Satisfaction? // *Journal of Marketing*. 2005. 69 (4):201—209. doi:10.1509/jmkg.2005.69.4.201.
8. *Lewicki Roy J., McAllister Daniel J., Bies Robert J.* Trust and Distrust: New Relationships and Realities // *Academy of Management Review*. 1998. 23 (3). 438—58.
9. *Иванюк И.А., Гвозденко А.Н.* Маркетинг отношений как координатор оказания профессиональных медицинских услуг в России // *Известия Волгоградского государственного технического университета*. 2012. Т. 14. № 16 (103). С. 132—137.
10. *Мамедова Г.Б., Шайматов М.Ж., Тешабаева М.Х., Исмаилова Н.М.* Эффективность применения маркетинга в медицинских учреждениях // *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2014. № 9—10. С. 80—83.

11. *Лядова А.В., Лядова М.В.* Особенности формирования взаимоотношений в системе врач—пациент в современных условиях // *Социология медицины.* 2016. Т. 15. № 2. С. 116—121.
12. *Федько В.П., Турджан Ю.Р.* Потребительская лояльность: сущностные черты и эволюция взглядов // *Управление экономическими системами. Электронный научный журнал.* 2015. 8 (80).
13. *Яковлева О.А.* Рынок медицинских услуг в России // *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* www.medconfer.com. 2014. Т. 4. № 11. С. 1119—1121.
14. *Кемалов Р.Ф.* Маркетинговая сущность отношений в медицинской деятельности // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2006. Т. 59. № 1. С. 86—90.
15. *Сергеева О.* Программы лояльности в частной медицине для привлечения новых клиентов и развития отношений с постоянными // *Dental Magazine.* 2016. № 1. С. 46—51.
16. *Морган Р.В., Хант Ш.Д.* Теория приверженности и доверия в маркетинге взаимоотношений // *Российский журнал менеджмента (пер. с англ.).* 2004. 2(2). С. 73—110.
17. *Арпентьева М.Р.* Конфликт интересов в доказательной медицине: основные проблемы отношений врача и пациента // *Материалы Всероссийской научной конференции «Экологическая стратегия развития прибрежных регионов: география, окружающая среда, население. Медико-экологические и социально-экономические проблемы прибрежных регионов».* ИАЗ ЮНЦ РАН, ЮНЦ РАН, ЮФУ. 2015. С. 255—268.
18. *Worthington S., Horne S.* A new relationship marketing model and its application in the affinity credit card market // *International Journal of Bank Marketing.* 1998. Vol. 16, 1. С. 39—44.
19. *Tavana Ali Feizbakhsh, Fili Saeed, Tohidy Alireza, Vaghari Reza, Kakouie Saed.* Theoretical Models of Customer Relationship Management in Organizations // *International Journal of Business and Behavioral Sciences.* 2013. 3 (11).
20. *MacKenzie Herbert F., Kenneth G. Hardy.* Manage Your Offering or Managing Your Relationship? // *Journal of Business & Industrial Marketing.* 1996. 11 (6), 20—37.

Поступила 21.09.2018

Принята 25.09.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-314-321

CATEGORY OF MARKETING OF RELATIONS IN MEDICAL ORGANIZATIONS

A.Yu. Abramov, D.I. Kicha, O.V. Rukodainiy

Federal State Autonomous Educational Institution
“Peoples’ Friendship University of Russia”, Moscow, Russia

Abstract. The need for intensification of health care, raises the issue of improving the efficiency of medical organizations. The article analyzes the current management technology: “marketing relationships in medical organizations”. The aim of the research was to find the correct “definition of the concept and professional fullness” of the content of relationship marketing in medical organizations. The authors defined the marketing of relations in medical organizations as “the relationship (mutual relation) of the subjects of medical care at the level of “doctor-patient”, “administration-personnel”, “relations between medical organizations and counterparts”, in order to improve the efficiency of activities and the quality of medical care, patients and medical personnel.

The results are obtained on the basis of a comparative analysis of scientific literature data and authors’ own research. In the formulation of the research, methods of content analysis of bibliographic data, the sociological method and the authors’ own experience were used. Based on the results of the research, the role of the individual characteristics of patients (gender, age, occupation, relationship to the composition of patients, transport accessibility, organization of admission) in the formation of relations between consumers and providers of medical services is shown. In conclusion, based on the results of the study, the development of marketing relationships at the level of medical organizations of different ownership forms and the need to improve marketing of communications, social networks and distant forms of work with potential and real patients are justified. Conceptual bases of the marketing relationship concept in medical organizations of different ownership forms have been developed.

Key words: marketing relationships, medical organizations, consumers and providers of medical services, patients, personnel, gender, age, employment, content analysis, sociological method, consumer

Correspondence Author:

Kicha D.I., MD, professor, Federal State Autonomous Educational Institution of the Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of the Russian Federation, RUDN University, 117198, ul. Miklukho-Maklaya, 6, Moscow, Russia. E-mail: d_kicha@mail.ru ORCID 0000-0001-6529-372X.

Aleksey Abramov ORCID 0000-0001-7178-1260

Rukodayniy O.V. ORCID 0000-0001-9134-7189

REFERENCES

1. Teplakov M.B. Marketing of medical services as an integral tool to improve the efficiency of health institutions. *Health Economics*. 2011. № 2. С. 36—39. (in Russian).
2. Robert W. Palmatier. Relationship Marketing. Cambridge. Massachusetts. MSI. 2008. 1—140.
3. Samiee Saeed, and Peter G.P. Walters. Relationship Marketing in an International Context: A Literature Review. *International Business Review*. 2003. 12 (2). 193—214.
4. Palmatier Robert W., Cheryl Burke Jarvis, Jennifer Beckhoff, and Frank R. Kardes. Micro-Theory of Relationship Marketing, *University of Washington Working Paper*. Seattle. Washington. 2007, 2 (December), 1—33.
5. Marugina T.L., Yarkin A.K., Zagorodnih E.S. Marketing relationships as the basis for improving the quality of service delivery in the dental polyclinic KrasGMU. *Modern research of social problems (electronic scientific journal)*. 2013. № 10 (30). С. 8. (in Russian).
6. Relationship Marketing-Background and theory. <https://www.managementstudyguide.com/relationship-marketing-background-and-theory.htm>. 2.06.2018.
7. Mithas Sunil, Krishnan M.S. & Fornell Claes. Why Do Customer Relationship Management Applications Affect Customer Satisfaction? *Journal of Marketing*. 2005. 69 (4):201—209. doi:10.1509/jmkg.2005.69.4.201.
8. Lewicki Roy J., Daniel J. McAllister, and Robert J. Bies. Trust and Distrust: New Relationships and Realities. *Academy of Management Review*. 1998. 23 (3). 438—58.
9. Ivanuk I.A., Gvozdenko A.N. Marketing relationship as the coordinator of the provision of professional medical services in Russia. *Izvestiya Volgograd State Technical University*. 2012. Т. 14. № 16 (103). С. 132—137. (in Russian).
10. Mamedova G.B., Shaymatov M.G., Teshabaeva M.X., Ismailova N.M. The effectiveness of marketing in medical institutions. *Austrian Journal of Technical and Natural Sciences*. 2014. № 9—10. С. 80—83.
11. Lyadova A.V., Lyadova M.V. Features of the formation of relationships in the doctor-patient system in modern conditions. *Социология медицины*. 2016. Т. 15. № 2. С. 116—121.
12. Fed'ko V.P., Turdgan U.R. Consumer loyalty: essential features and evolution of views. *Management of economic systems. Electronic scientific journal*. 2015. 8 (80). (in Russian).
13. Yakovleva O.A. The market of medical services in Russia. *Bulletin of medical Internet conferences*. www.medconfer.com. 2014. Том 4. № 11. С. 1119—1121. (in Russian).
14. Kemalov R.F. Marketing essence of relationships in medical activity. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2006. Т. 59. № 1. С. 86—90. (in Russian).
15. Sergeeva O. Loyalty programs in private medicine to attract new customers and develop relationships with permanent. *Dental Magazine*. 2016. № 1. С. 46—51. (in Russian).
16. Morgan R.V., Hant Sh.D. Theory of commitment and trust in the marketing of relationships. *Russian Management Journal (transl. from English)*. 2004. 2(2). 73—110.
17. Arpentyeva M.R. Conflict of interest in evidence-based medicine: the main problems of doctor-patient relations. *Materials of the All-Russian Scientific Conference: Environmental Strategy for Development of Coastal Regions: Geography, Environment, Population. Medicological and socio-economic problems of coastal regions*. IAZUNCRAN, UFO. 2015. С. 255—268. (in Russian).
18. Worthington S., Horne S. A new relationship marketing model and its application in the affinity credit card market. *International Journal of Bank Marketing*. 1998. Vol. 16, 1. С. 39—44.
19. Tavan, Ali Feizbakhsh, Fili Saeed, Tohid Alireza, Vaghari Reza, & Kakouie Saed. Theoretical Models of Customer Relationship Management in Organizations. *International Journal of Business and Behavioral Sciences*. 2013. 3 (11).
20. MacKenzie Herbert F., and Kenneth G. Hardy. Manage Your Offering or Managing Your Relationship? *Journal of Business & Industrial Marketing*. 1996. 11 (6), 20—37.

Received 25.04.2018

Accepted 31.05.2018

ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ АНАПЛАЗМОЗ ЧЕЛОВЕКА

Ю.А. Климова, Н.А. Половинкина, В.В. Коннов, Д.С. Коннов

Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Природно-очаговые трансмиссивные клещевые инфекции имеют широкое распространение в мире и характеризуются большим этиологическим разнообразием. Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) — трансмиссивное заболевание, также передающееся через укус клещей, стало актуальным с конца прошлого века после его выявления не только у животных, но и у человека. В данном обзоре представлена информация о заболеваемости ГАЧ в России и в мире, распространенности ареала обитания клещей-переносчиков, о разнообразии резервуаров и источников инфекции, механизмах и путях передачи возбудителя, биологических особенностях возбудителя заболевания *Anaplasma phagocytophilum*. Подробно рассмотрены звенья и стадии патогенеза болезни. Приведены научные данные об особенностях клинического течения заболевания, о частоте и разнообразии различных симптомов болезни. Обсуждаются вопросы лабораторной и дифференциальной диагностики анаплазмоза и его место в нозологической структуре у пациентов с лихорадкой неясного генеза. При выборе метода лабораторной диагностики нужно учитывать, что молекулярно-генетический метод (полимеразная цепная реакция ПЦР-диагностика) позволяет быстро подтвердить диагноз, а серологические методы исследования в большей степени — поставить ретроспективный диагноз. Представлены актуальные данные по лечению болезни и методам профилактики ГАЧ. В статье также приводятся результаты собственных наблюдений авторов на основе обследования 63 пациентов. Проведен анализ случаев обращения жителей г. Москвы по поводу присасывания клещей и обобщены показатели заболеваемости инфекциями, передающимися иксодовыми клещами. Для диагностики ГАЧ и других клещевых лихорадок использовали метод полимеразной цепной реакции.

Выявлено, что в г. Москве среди ассоциированных с клещами инфекций лидирующее место занимает Лайм-боррелиоз (60%), а доля гранулоцитарного анаплазмоза человека составляет только 5% больных. Вместе с тем выявлено, что исследование клещей на присутствие у них возбудителей ГАЧ и других природно-очаговых клещевых инфекций проводится в недостаточном объеме (менее 30%), что необходимо учитывать при клинической и лабораторной дифференциальной диагностике, а также проведении профилактических мероприятий.

Ключевые слова: Гранулоцитарный анаплазмоз человека, ГАЧ, возбудитель *Anaplasma phagocytophilum*, симптомы, диагностика

Ответственный за переписку:

Климова Юлия Александровна, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии Медицинского института Российского университета дружбы народов, 8-я улица Соколиной горы, 15, корпус 4, Москва, 105275, Россия, E-mail: klimova_yua@pfur.ru SPIN-код: 8821-5492 ORCID ID: 0000-0002-9285-645X.

Половинкина Надежда Александровна. ORCID ID: 0000-0003-3917-9549, SPIN-код: 1377-8985

Коннов Владислав Владиславович. ORCID ID: 0000-0002-4978-4139, SPIN-код: 6228-2241

Коннов Данила Сергеевич. ORCID ID 0000-0003-0140-1255, SPIN-код: 8642-8814

Для цитирования: Климова Ю.А., Половинкина Н.А., Коннов В.В., Коннов Д.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 322—331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331.

For citation: Klimova Y.A., Polovinkina N.A., Konnov V.V., Konnov D.S. (2018). Human Granulocytotropic Anaplasmosis. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 322—331. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ, англ. Human granulocytotropic anaplasmosis, HGA) — трансмиссивное заболевание, ставшее актуальным с конца прошлого века после его выявления не только у животных, но и у человека. Наибольшее число случаев отмечается в Соединенных Штатах Америки, однако с каждым годом зона выявления клещей-переносчиков расширяется, число зарегистрированных случаев болезни в различных странах мира растет.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ

В США с 1995 года зарегистрировано более 15 952 случаев этой болезни, число их неуклонно растет с каждым годом [1]. Анаплазмоз выявлен в Азии, в частности в Китае, Японии [2, 3]. Встречаются сообщения об этой инфекции в Австралии. В России первые данные об этой болезни появились в 2002 году [4]. На территории нашей страны ГАЧ выявляют практически повсеместно: Горном Алтае, Иркутской области, на Дальнем Востоке, Тюменской области, Омской и Томской, Воронежской, Тульской областях, в Красноярском крае и многих других территориях [5]. С января 2013 года приказом Росстата РФ от 20.12.2012 № 645 утверждена статистическая отчетность по форме № 1 дополнительно по ГАЧ. За 2016 год в Российской Федерации было выявлено 53 случая ГАЧ [6]. С 16 марта 2017 года во всех федеральных округах России проводится еженедельный мониторинг за инфекциями, передающимися клещами, в том числе ГАЧ. За неполный 2017 год сообщено о 21 случае ГАЧ в России.

ВОЗБУДИТЕЛЬ

Россия — один из самых больших в мире ареалов инфекционных заболеваний, передающихся клещами. Одно из них — гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ), возбудитель которого — *Anaplasma phagocytophilum* — был впервые описан у человека в 1990 году (ранее был известен в ветеринарии) и первоначально (до 2001 г.) был отнесен к эрлихиям (*E. phago-*

cytophila и *E. equi*), которые вызывают сходное по клиническим проявлениям трансмиссивное заболевание. Анаплазма относится к семейству *Anaplasmatacea*, отряду *Rickettsiales*, имеет округлую форму, темную окраску, размножается делением, размер составляет в диаметре от 0,2 до 1,2 мкм. Возбудитель анаплазмоза является облигатным внутриклеточным паразитом, который развивается внутри гранулоцитов человека и животных в вакуолях, связанных с клеточной мембраной.

МЕХАНИЗМ ЗАРАЖЕНИЯ

Анаплазмоз является трансмиссивным заболеванием, в то же время возможна передача инфекции при реализации вертикального и контактного механизмов, при гемотрансфузиях. *A. phagocytophilum* сохраняет жизнеспособность в замороженной крови до 18 дней [1, 7—9]. Сезонность заболеваемости связана с периодами активности клещей-переносчиков.

Зона выявления клещей-переносчиков анаплазмоза постоянно расширяется. Многочисленные публикации свидетельствуют об обнаружении возбудителя этой болезни в клещах многих видов во многих странах мира. В Северной Америке чаще анаплазмоз регистрируется в США, где основным его переносчиком являются клещи *Ixodes scapularis* и *I. pacificus* [1]. На севере этой страны до 53,0% взрослых клещей *I. scapularis* и до 20,6% нимф инфицированы *A. phagocytophilum*. Возбудителя анаплазмоза обнаруживают в клещах-переносчиках в Канаде. В Европе заболевание впервые было зарегистрировано в Словении в 1996 году. Основным переносчиком анаплазмоза на этой территории является *I. ricinus*, уровень зараженности которого невысокий и варьирует от 1 до 5%. А на территории Италии этот показатель достигает 24,4% [1, 10]. В Эстонии, Белоруссии и Европейской части России носительство возбудителя анаплазмоза также было выявлено только у клещей вида *I. ricinus*. Уровень инфицированности клещей достигает 13,4% в европейской части России, 4,2% — в Белоруссии и 2,6% в Эстонии.

Для возбудителя анаплазмоза доказана транс-фазовая, но не трансвариальная передача, что, в свою очередь, доказывает важную роль резервуара инфекции в сохранении и распространении анаплазмы в мире. Персистенция *A. phagocytophilum* выявлена у многих млекопитающих: овец, собак, крупного рогатого скота, лошадей, оленей, лесных мышей, рыжих полевок, косулей в различных странах Европы от Норвегии до Италии [10]. Основным резервуаром возбудителя в США являются белоногие мыши и белохвостые олени. В Японии анаплазм выявляют у оленей и кабанов. В Африке резервуаром ГАЧ являются лошади. В России основным резервуаром является рыжая полевка [11].

ПАТОГЕНЕЗ

Начальная стадия заболевания обусловлена внедрением возбудителя в организм человека через кожу, при этом первичный аффект, как правило, отсутствует. В клеще-переносчике возбудитель размножается в слюнных железах и клетках кишечника. Со слюной клеща возбудитель проникает в подлежащие ткани кожи и распространяется гематогенным путем по всему организму. Анаплазмы инфицируют гранулоциты, в первую очередь зрелые нейтрофилы. Внутри цитозоля лейкоцитов формируются морулы — колонии зрелых бактерий, обладающие способностью избегать действия лизосом клетки [12]. После размножения в цитоплазматической вакуоли происходит выход возбудителя с разрушением клетки. В инфекционный процесс вовлекаются также макрофаги селезенки, печени, лимфатических узлов, костного мозга и других органов, вызывая в них воспалительные изменения.

Наибольшее значение в развитии патологического процесса имеет белок msp2, который обеспечивает прикрепление паразита к мембране клетки, а также отвечает за его изменчивость. Другой белок возбудителя ГАЧ, ankA, является единственным известным белком бактерии, обладающим способностью проникать через мем-

браны вакуоли и ядра, что позволяет ему располагаться около хроматина в ядре зараженного гранулоцита. Однако влияние его на транскрипцию генов хозяина требует дальнейшего изучения.

Имеются различия этого белка у возбудителей в зависимости от географической зоны распространения. Предполагают, что с ним связаны различия в тяжести течения болезни между североамериканским и европейским анаплазмозом [2].

Отличия в тяжести клинической картины ГАЧ также связывают с развитием иммунопатологического ответа на стимуляцию IFN- γ клеток-эффекторов и недостаточное регуляторное воздействие IL-10 [13].

При изучении механизмов инфекции у клещей-переносчиков и резервуаров заболевания было выявлено, что *A. Phagocytophilum* поддерживает длительность инфекции с помощью регуляции экспрессии генов хозяина, например, повышая способность к выживанию у клещей при низких температурах и подавляя апоптоз клеток желудочно-кишечного тракта у них. А у животных-резервуаров *A. Phagocytophilum* увеличивает потребление холестерина инфицированными клетками и направляет транспорт питательных веществ внутри клетки свою пользу [12, 14, 15].

КЛИНИКА И ОСЛОЖНЕНИЯ

Клинические проявления анаплазмоза в европейском регионе сходны с таковыми в США, но тяжесть течения болезни менее выражена, что, возможно, связано со степенью патогенности возбудителя [7]. Большинство описанных случаев заболевания регистрируется у взрослых. Тяжесть болезни варьирует от легких до тяжелых форм. При этом у пожилых людей и пациентов с иммунодепрессией (ВИЧ и др.) болезнь протекает тяжелее. Инкубационный период составляет около двух недель. Клиника характеризуется полиморфизмом и напрямую зависит от возраста пациента и сопутствующей патологии.

Среднетяжелое течение болезни отмечается у 36% пациентов, в 3—17% случаев требуется госпитализация. Острый период ГАЧ характеризуется наличием интоксикационного синдрома: лихорадкой (97—100%), слабостью (87%), потливостью, ознобом, головной болью (82%), мышечными (68—76%) и суставными болями (56%), снижением аппетита (66%). У ряда больных отмечаются явления фарингита (26%), кашель (26%), тошнота (48%) и рвота (37%), боли в животе (22%) и диарея (у 25%). У 25% пациентов выявляется генерализованная лимфаденопатия. Среди прочих проявлений может быть желтушный синдром, гепатомегалия, повышение уровня печеночных трансаминаз, а также поражение почек, с повышением уровня креатинина (49%), гипоизостенурией, протеинурией, гематурией.

Высыпания на коже различного характера (макулярные, макуло-папулезные, петехиальные) встречаются редко — лишь у 2,4% обследованных. Однако при обнаружении сыпи в первую очередь необходимо думать о сочетании ГАЧ с клещевым боррелиозом, клещевыми эндемическими риккетсиозами или даже менингококковой инфекцией [1, 7, 11, 16].

Анаплазмоз может протекать с явлениями менингизма, а также менингита и менингоэнцефалита. Так, по данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, с 2000 по 2007 год было зарегистрировано 5 таких пациентов из 2040 больных, что составило 0,2% [1].

У иммунокомпрометированных пациентов анаплазмоз протекает тяжело с развитием различных осложнений, хотя смертность составляет менее 1% [13]. У таких пациентов можно ожидать развитие инфекционно-токсического шока, острого респираторного дистресс-синдрома, проявлений различных инвазивных оппортунистических инфекций вирусной и грибковой этиологии, рабдомиолиза, панкреатита, развития острой почечной недостаточности, кровотечений, развития полинейропатии, а также острой транзиторной сенсоневральной тугоухости [1, 7].

В клиническом анализе крови в первые дни болезни отмечаются неспецифические изменения: лейкопения (55—60%) с палочкоядерным сдвигом влево на фоне нейтропении, лимфопения, тромбоцитопения (68—75%), которые исчезают к концу второй недели болезни, повышение СОЭ. Лимфопения затем сменяется лимфоцитозом, появляются атипичные лимфоциты. Следует учесть, что нормальное количество лейкоцитов и тромбоцитов не являются доказательством отсутствия анаплазмоза у пациентов, лихорадящих более недели. И наоборот, у пациента с лихорадкой менее недели, сопровождающейся лейкоцитозом или тромбоцитозом, вероятность ГАЧ низкая [1, 7].

В зарубежных публикациях имеются сведения о поражении легких при анаплазмозе у взрослых больных, а по данным отечественных авторов и у детей, больных ГАЧ, при рентгенологическом обследовании органов грудной клетки практически в половине случаев выявляются инфильтративные уплотнения легочной ткани.

Исследования, проведенные в Китае, свидетельствуют о высоком уровне заболеваемости ГАЧ в этой стране и особенностях клинических проявлений болезни с наличием явлений гастроэнтерита, выраженной лимфаденопатии, относительной брадикардии, отека синдрома и сопровождается более высокой смертностью по сравнению с таковой в странах Европы и Америки. Эти же данные доказывают возможность передачи возбудителя при непосредственном контакте с больным анаплазмозом. Кроме того, выявлен новый возбудитель болезни — *A. capra* [3].

ДИАГНОСТИКА

Диагноз анаплазмоза представляет значительные трудности, так как клиника болезни неспецифична. Легче всего заболевание диагностируют при среднетяжелом или тяжелом течении болезни с учетом данных эпидемиологического анамнеза. Наибольшее число больных регистрируют в теплое время года, что соответствует периоду активности клещей. 75% больных, об-

следованных на анаплазмоз, указывают на присасывание клеща, и только у 2% из них диагноз ГАЧ был подтвержден. Учитывая особенности клинических проявлений анаплазмоза, дифференциальный диагноз необходимо проводить с инфекциями, передаваемыми клещами: болезнью Лайма, инфекцией, вызываемой *Borrelia miyamotoi*, бабезиозом, эрлихиозом, инфекцией, вызываемой вирусом Повассан, возвратной клещевой лихорадкой, вызываемой *B. hermsii*, а также другими инфекциями, вызванными энтеровирусами, ЭБВ, ГВЧ 6 типа, парвовирусом В19, вирусными гепатитами, лихорадкой Западного Нила, Чикунгунья.

Нами проведен анализ 63 случаев обращений пациентов по поводу присасывания клеща на территории Московской области и г. Москвы. Все пациенты — мужчины в возрасте 35—39 лет, жители г. Москвы. Сезонность обращения совпала с периодом активности иксодовых клещей. Нападение клещей отмечалось не только в лесных массивах и на дачных участках в Московской области, но и в парках г. Москвы.

Признаки заболевания после укуса клеща наблюдались у 21 (33,3%) пациента, у 42 (66,7%) к моменту обращения к врачу они отсутствовали. У больных наблюдались слабо выраженные симптомы интоксикации и экзантема преимущественно по типу кольцевидной эритемы. Течение болезни было доброкачественным, симптомы быстро купировались после назначения антибиотиков группы тетрациклина. При первичном осмотре у всех больных заболевание расценивали как клещевой боррелиоз (КБ).

Исследование клещей методом ПЦР на наличие ДНК *Borrelia burgdorferi* и серологическими анализами диагноз боррелиоза был подтвержден у 19 больных (30,1%). В двух случаях в клещах обнаружена ДНК *Anaplasma phagocytophilum*. В случаях, где после укуса не было никаких клинических проявлений, в 29 (46%) исследованиях доставленных клещей обнаружены ДНК *B. burgdorferi*, а ДНК *A. phagocytophilum* — только в одном случае. Всего диагноз боррели-

оза был подтвержден у 38 (60,3%) обратившихся за медицинской помощью, гранулоцитарного анаплазмоза — у 3 (4,7%), в 22 (35%) случаях результаты исследования клещей были отрицательными.

Таким образом, анализ проведенных нами наблюдений показал, что инфицированность иксодовых клещей в Московском регионе высокая — в 41 (65%) случае зарегистрированы положительные результаты.

В Москве и Московской области среди ассоциированных с клещами инфекций лидирующее место занимает клещевой боррелиоз, на долю ГАЧ приходится 4,7%. Клинически выраженные проявления клещевых инфекций к моменту обращения наблюдались у 21 (33,3%) пациента: КБ — у 19 человек, ГАЧ — у двух.

Сочетание ГАЧ с болезнью Лайма в странах Европы и Северной Америки по различным источникам составляет от 2 до 11,7%, протекает тяжелее, чем моноинфекция [7]. В наших наблюдениях коинфекции ГАЧ с клещевым боррелиозом не установлено.

В дифференциальной диагностике анаплазмоза необходимо учитывать и другие бактериальные, протозойные и вирусные инфекции: гонококковую, менингококковую, микоплазменную инфекции, бактериальные эндокардиты, стрептококковую инфекцию группы А, вторичный сифилис, брюшной тиф, колорадскую клещевую лихорадку, МЭЧ, лептоспироз, крысиный сыпной тиф, Q лихорадку, содоку, лихорадку Скалистых гор, туляремию, лихорадку Денге, малярию, лептоспироз, клещевой энцефалит.

Из неинфекционных заболеваний сходные клинические симптомы имеют аллергические реакции, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, иммунокомплексные заболевания, болезнь Кавасаки, гемафагоцитарный синдром. Не следует забывать о лейкемии, лимфоме, особенно если выявлены внутрицитоплазматические структуры (тельца Ауэра), которые весьма сходны с морулами.

Лабораторная диагностика на ранних стадиях болезни проводится путем микроскопии мазка крови или ее лейкоцитарной фракции, окрашенной по Райту или Романовскому—Гимза. На первой неделе заболевания у 20—80% пациентов в периферической крови обнаруживаются морулы, представляющие собой скопления возбудителя в цитоплазме нейтрофилов. Идентифицировать возбудителя возможно только в специализированных лабораториях, однако метод микроскопии может быть использован в предварительной диагностике [7, 17].

Может быть использован бактериологический метод: возбудителя культивируют на средах из промиелоцитарных клеток, взятых у больных лейкоемией (HL-60).

С первых дней болезни более надежным методом диагностики является определение ДНК возбудителя в крови с помощью ПЦР, чувствительность которой составляет 60—70%. Однако даже при отрицательном результате этой реакции, при соответствующей клинической картине, не следует отказываться от диагноза и назначения специфического лечения. Чувствительность ПЦР резко снижается на фоне антибиотикотерапии.

Золотым стандартом лабораторного подтверждения диагноза анаплазмоза считается реакция непрямой иммунофлюоресценции (РНИФ), с помощью которой определяется не только наличие или отсутствие антител, но и определяется их титр. Диагноз подтверждается выявлением четырехкратного нарастания титра антител классов IgM и IgG к *A. phagocytophilum* в парных сыворотках с интервалом 2—4 недели. В течение первой недели болезни в сыворотке крови антитела обоих классов, как правило, не определяются или присутствуют в незначительном количестве, в дальнейшем титры IgM и IgG в течение болезни растут одновременно. Результат учитывается по динамике иммуноглобулинов обоих классов. IgM-антитела менее специфичны, оценка результата РНИФ только по иммуноглобулинам этого класса в некоторых случаях может приводить к ложноположительному результату. Иммуногло-

булины класса М начинают появляться с 9—11-го дня болезни и достигают максимума на 12—24-й день заболевания. Затем их концентрация постепенно снижается. Антитела класса IgG достигают максимума в сыворотке крови к 4—5-й неделе заболевания [11]. Далее титр их остается высоким длительное время, возбудитель в это время в крови не определяется [7]. Серологическую диагностику осложняет наличие перекрестных реакций на анаплазмоз с моноцитарным эрлихиозом. Вследствие этого необходимо определять наличие антител к обоим возбудителям. В то же время регистрируются случаи серонегативного течения анаплазмоза.

Использование высокочувствительного иммуноферментного анализа (ИФА) для диагностики анаплазмоза менее эффективно, с его помощью определяется только качественный показатель, количественные изменения антител в парных сыворотках существующие тест-системы не определяют.

Гранулоцитарный анаплазмоз человека возможно подтвердить методом иммуногистохимического исследования костного мозга, селезенки, лимфатических узлов, печени и легких [7].

При выборе метода лабораторной диагностики нужно учитывать, что ПЦР-диагностика позволяет быстро подтвердить диагноз, а серологические методы исследования в большей степени позволяют поставить ретроспективный диагноз. В связи с тем, что достаточно чувствительные и специфичные лабораторные тесты недоступны широкому кругу учреждений здравоохранения, лечение не стоит откладывать до лабораторного подтверждения диагноза. Дополнительные методы диагностики, такие как ультразвуковая и рентгенологическая, не играют ведущей роли, но позволяют определить вовлеченность тех или иных органов и тканей в инфекционный процесс.

Присасывание клещей и инфицирование может происходить в эндемичных зонах неоднократно, несмотря на это повторное заболевание встречается редко. Известно, что уровень сыво-

роточных антител к *A. phagocytophilum* у человека после выздоровления сохраняется повышенным в среднем около 12—18 месяцев, у некоторых — до 3 лет после инфекции. В эндемичных районах, проживание в которых является главным риском заражения, уровень серопозитивности населения прямо пропорционален возрасту обследованных. В литературе имеется сообщение о случае повторного заболевания спустя 2 года от первичного при снижении титра антител с 1 : 1280 до 1 : 80 [7]. Данных о персистенции или рецидивирующем течении анаплазмоза у человека в настоящее время нет [18].

ЛЕЧЕНИЕ

В связи с трудностями лабораторного подтверждения диагноза анаплазмоза в ранние сроки болезни при соответствующих эпидемиологических и клинических предпосылках таким больным назначается эмпирическая специфическая терапия. Препаратами выбора для лечения при подозрении на ГАЧ считаются препараты тетрациклинового ряда. Пациентам с подозрением на ГАЧ или с подтвержденным диагнозом анаплазмоза рекомендуется назначение доксициклина, который применяют перорально или внутривенно при отсутствии противопоказаний к использованию данного препарата. Доза доксициклина для взрослых при пероральном приеме составляет 100 мг каждые 12 часов. Дети старше 8 лет получают дозу в соответствии с весом из расчета 4,4 мг/кг/сутки, максимальная разовая доза — 100 мг. Детям весом более 45 кг назначают взрослую дозу препарата. Улучшение наступает в первые 24—48 часов лечения. У детей старше 8 лет и взрослых продолжительность лечения составляет 10 дней, однако при ко-инфекции с *B. burgdorferi* курс терапии продолжается до 14 дней. У детей младше 8 лет с тяжелым течением анаплазмоза курс доксициклина составляет 4—5 дней (или до 3 дня после нормализации температуры тела), а в случае ко-инфекции с боррелиозом лечение продолжается амоксициллином или цефуроксимом до 14 дней [1, 19].

Рифампицин также обладает активностью *in vitro* против *A. phagocytophilum*. В литературе есть сообщения успешного опыта лечения нескольких беременных и детей, больных анаплазмозом. Поэтому пациенты, у которых не может быть использован доксициклин, могут получать рифампицин в дозе 10 мг/кг/сутки, максимальная разовая доза 300 мг в течение 7—10 дней. Взрослым (старше 18 лет) рекомендуется прием рифампицина в дозе 300 мг 2 раза в день в течение 5—7 дней. Есть данные об эффективности левофлоксацина в лечении этой патологии [1, 7].

Прогноз заболевания и отдаленные последствия. После перенесенного заболевания рецидивов или хронического течения заболевания не регистрируется. Есть данные о возможности спонтанного выздоровления без антибактериальной терапии [20].

Летальность при ГАЧ по данным американских авторов составляет от 0,2% до 10%, при этом в госпитализации по тяжести течения нуждаются 36% заболевших, только у 3% наблюдается тяжелое течение заболевания. В Российской Федерации ГАЧ имеет в основном среднетяжелое течение, тяжелая форма регистрируется у 1,9% заболевших [17]. Молекулярно-генетическими методами исследования (ПЦР) было доказано, что бактериемия при отсутствии лечения может сохраняться до 1 месяца. Тем не менее длительный прогноз благоприятен. Выявление повышенного уровня антител должно расцениваться как свидетельство перенесенной инфекции, нежели доказательство неизлеченного заболевания.

ПРОФИЛАКТИКА

Вакцинация не разработана. Главным способом защиты от ГАЧ является профилактика присасывания клещей и их немедленное удаление. Защите от клещей способствует ношение светлой одежды, рубашек с длинным рукавом, брюк, закрытой обуви. Важно использование репеллентов (пикиридин, диэтилтолуамид, перметрин), а также обработка территории проживания акарицидными средствами.

Возможность превентивного лечения доксициклином для анаплазмоза пока достаточно не исследована. Считается, что химиопрофилактика доксициклином малоэффективна, профилактический прием этого препарата не предупреждает заболевание, а лишь удлиняет инкубационный период. В Великобритании тетрациклины пролонгированного действия используют для профилактики этого заболевания у животных.

ВЫВОДЫ

Таким образом, гранулоцитарный анаплазмоз человека (ГАЧ) является трансмиссивной широко распространенной инфекцией, в том числе и в России, недостаточно изученной, вызываемой *Anaplasma phagocytophilum*, одной из немногих бактерий, инфицирующих нейтрофилы. Относительно небольшой срок наблюдений со времени идентификации возбудителя и болезни и недостаточность достоверного фактического материала не позволяют в полной мере оценить роль гранулоцитарного анаплазмоза в патологии человека: распространении, эпидемическом процессе, патогенезе и иммунном ответе, способности вызывать клиническое течение болезни разной степени тяжести у человека и субклиническое состояние у животных-резервуаров. Остаются невыясненными патогенетические механизмы и последствия нейтрофильной инфекции, причины различий клинического течения и степени тяжести заболевания на разных территориях, особенности клинического течения ГАЧ у детей и беременных, подходы к их лечению.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis // *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Jun; 29(2): 341—355.
2. Волосач О.С. Гранулоцитарный анаплазмоз человека // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета.* 2015. № 2 (50). С. 151—154.
3. Zhang L., Liu H., Xu B., Zhang Z., Jin Y., Li W., Lu Q., Li L., Chang L., Zhang X., Fan D., Cao M., Bao M., Zhang Y., Guan Z., Cheng X., Tian L., Wang S., Yu H., Yu Q., Wang Y., Zhang Y., Tang X., Yin J., Lao S., Wu B., Li J., Li W., Xu Q., Shi Y., Huang F. Rural residents in China are at increased risk of exposure to tick-borne pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis* // *Biomed Res Int.* 2014;2014:313867. doi: 10.1155/2014/313867. Epub 2014 Apr 30.
4. Telford S.R. III, Коренберг Э.И., Goethert H.K. Выявление в России природных очагов бабезиоза и гранулоцитарного эрлихиоза // *Журн. микробиол.* 2002. № 6. С. 21—25.
5. Rar V.A., Livanova N.N., Panov V.V., Doroschenko E.K., Pukhovskaya N.M., Vysochina N.P., Ivanov L.I. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in the Asian part of Russia // *Ticks and tick-borne diseases.* 2010;1:57—65.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Письмо от 26 февраля 2014 года № 01/2079-14-32 «Об эпидемиологической ситуации по КВЭ и другим инфекциям, передающимся клещами, в 2013 году на территории Российской Федерации и прогнозе на 2014 год».
7. URL: <https://www.uptodate.com/contents/human-ehrlichiosis-and-anaplasmosis>.
8. Dugat T., Lagree A-C., Maillard R., Boulouis H-J. and Haddad N. (2015) Opening the black box of *Anaplasma phagocytophilum* diversity: current situation and future perspectives // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 5, 1—18.
9. Centers for Disease Control and Prevention; 2008. [September 19, 2014]. Ehrlichiosis and anaplasmosis 2008 case definition. 2014 URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/ehrlichiosis-and-anaplasmosis/case-definition/2008/>.
10. Blanco J.R., Oteo J.A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe // *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:763.
11. Афанасьева М.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика гранулоцитарного анаплазмоза в России: Афтореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2006. 129 с.
12. Rikihisa Y. Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum* // *Curr. Microbiol. Rev.* 2011. 24:469—489.
13. Dumler J.S. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012. 64, 13—20.
14. Pilar Alberdi, Pedro J. Espinosa, Alejandro Cabezas-Cruz, and José de la Fuente. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection // *Vet Sci.* 2016 Sep; 3(3):15.
15. Hilary K. Truchan, David Seidman, and Jason A. Carlyon. Breaking In and Grabbing A Meal: *Anaplasma phagocytophilum* Cellular Invasion, Nutrient Acquisition, and Promising Tools for Their Study // *Microbes Infect.* 2013 Dec; 15(0): 1017—1025.
16. Рудаков Н.В. Анаплазмы и анаплазмозы. Руководство для врачей. Омск, 2017.

17. Wormser G.P. Accuracy of Diagnosis of Human Granulocytic Anaplasmosis in China // *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct; 22(10): 1728—1731.
18. Тетерин В.Ю. Оптимизация лабораторной диагностики и клинические особенности иксодовых клещевых боррелиозов, гранулоцитарного анаплазмоза человека: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2013. 23 с.
19. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review // *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767—77.
20. Kocan K.M., de la Fuente J., Cabezas-Cruz A. The genus *Anaplasma*: new challenges after reclassification // *Rev Sci Tech*. 2015 Aug;34(2):577—86.

Поступила 12.04.2018

Принята 26.06.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-322-331

HUMAN GRANULOCYTOTROPIC ANAPLASMOSIS

Y.A. Klimova, N.A. Polovinkina, V.V. Konnov, D.S. Konnov

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University)

Abstract. Natural focal tick-borne infections are widespread in the world and are characterized by a great etiologic diversity. Human granulocytotropic anaplasmosis (HGA), also transmitted by the bite of ticks became relevant in the last century of detection not only in animals but also in humans. The review provides an overview of the incidence of HGA in Russia and in the world, the prevalence of the habitat of mites, the diversity of reservoirs and sources of infection, mechanisms and pathways of transmission of the pathogen *Anaplasma phagocytophilum* and its biological features. The links and stages of the disease pathogenesis are considered in detail. Scientific data on the clinical course of the disease, the frequency and diversity of various symptoms of the disease, the issues of laboratory and differential diagnosis of anaplasmosis and its place in the nosological structure in patients with fever of unknown origin are discussed. At the same time, choosing a method of laboratory diagnostics it is necessary to take into account that molecular-genetic method (polymerase chain reaction PCR-diagnosis) allows to confirm the diagnosis quickly, while serological methods of research in a greater degree — to put a retrospective diagnosis. The article presents current data on the treatment of disease and methods of HGA prevention and also presents the results of the authors' own observations based on the survey of 63 patients. The analysis of Moscow residents treatment about sucking mites is carried out and summarized the incidence of infections transmitted by ixode mites. For the diagnosis of HGA and other tick-borne fever used a technique called polymerase chain reaction.

It has been revealed that in Moscow, lime borreliosis occupies a leading place among mites associated with infections 60%, and the share of granulocytic anaplasmosis of a person is only 5% of patients. However, the study of ticks for the presence of HGA pathogens and other natural focal tick infections is carried out in insufficient volume (less than 30%), which should be considered in clinical and laboratory differential diagnosis, as well as preventive measures.

Key words: Human granulocytotropic anaplasmosis, HGA, *Anaplasma phagocytophilum*, symptoms, diagnosis

Correspondence Author:

Klimova Yuliia Aleksandrovna, MD, Assistant Professor at the Department of infectious diseases with courses of Epidemiology and Phthysiology of the Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, 8th Sokolinaya Gora street, building 4, floor 2, Moscow, 105275, Russia, E-mail: klimova_yua@pfur.ru, ORCID: 0000-0002-9285-645X.

N.A.Polovinkina. ORCID ID: 0000-0003-3917-9549

V.V.Konnov. ORCID ID: 0000-0002-4978-4139

D.S.Konnov. ORCID ID 0000-0003-0140-1255

REFERENCES

1. Bakken J.S., Dumler S. Human granulocytic anaplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2015 Jun; 29(2): 341—355.
2. Volosach O.S. Human granulocytic anaplasmosis. *Journal of Grodno State Medical University*. 2015. No. 2 (50): 151—154.
3. Zhang L., Liu H., Xu B., Zhang Z., Jin Y., Li W., Lu Q., Li L., Chang L., Zhang X., Fan D., Cao M., Bao M., Zhang Y., Guan Z., Cheng X., Tian L., Wang S., Yu H., Yu Q., Wang Y., Zhang Y., Tang X., Yin J., Lao S., Wu B., Li J., Li W., Xu Q., Shi Y., Huang F. Rural residents in China are at increased risk of exposure to tick-borne

- pathogens *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis*. *Biomed Res Int*. 2014;2014:313867. doi: 10.1155/2014/313867. Epub 2014 Apr 30
4. Telford S.R. III, Korenberg Э.И., Goethert H.K. Detection of natural foci of babesiosis and granulocytic ehrlichiosis in Russia. *Journal of Microbiology*. 2002. № 6. P. 21—25.
 5. Rar V.A., Livanova N.N., Panov V.V., Doroschenko E.K., Pukhovskaya N.M., Vysochina N.P., Ivanov L.I. Genetic diversity of *Anaplasma* and *Ehrlichia* in the Asian part of Russia. *Ticks and tick-borne diseases*. 2010;1:57—65.
 6. The Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Letter dated February, 26 2014 #01/2079-14-32. About the epidemiological situation on TBE and other infections transmitted by ticks in 2013 in the Russian Federation and the forecast for 2014.
 7. URL:<https://www.uptodate.com/contents/human-ehrlichiosis-and-anaplasmosis>.
 8. Dugat T., Lagree A-C., Maillard R., Boulouis H-J. and Haddad N. (2015) Opening the black box of *Anaplasma phagocytophilum* diversity: current situation and future perspectives. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 5, 1—18.
 9. Centers for Disease Control and Prevention; 2008. [September 19, 2014]. Ehrlichiosis and anaplasmosis 2008 case definition. 2014 URL: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/ehrlichiosis-and-anaplasmosis/case-definition/2008/>.
 10. Blanco J.R., Oteo J.A. Human granulocytic ehrlichiosis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8:763.
 11. Afanaseva M.V. Clinical and epidemiological characteristics of granulocytic anaplasmosis in Russia. Abstract of dissertation of the candidate of Medical Sciences. 14.00.10. Federal Budget Institute of Science “Central Research Institute for Epidemiology”. Moscow, 2006. 129.
 12. Rikihisa Y. Mechanisms of Obligatory Intracellular Infection with *Anaplasma phagocytophilum*. *Curr. Microbiol. Rev*. 2011. 24:469—489.
 13. Dumler J.S. The biological basis of severe outcomes in *Anaplasma phagocytophilum* infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 2012. 64, 13—20.
 14. Pilar Alberdi, Pedro J. Espinosa, Alejandro Cabezas-Cruz, and José de la Fuente. *Anaplasma phagocytophilum* Manipulates Host Cell Apoptosis by Different Mechanisms to Establish Infection. *Vet Sci*. 2016 Sep; 3(3): 15.
 15. Hilary K. Truchan, David Seidman, and Jason A. Carlyon Breaking In and Grabbing A Meal: *Anaplasma phagocytophilum* Cellular Invasion, Nutrient Acquisition, and Promising Tools for Their Study. *Microbes Infect*. 2013 Dec; 15(0): 1017—1025.
 16. Rudakov N.V. *Anaplasma* and anaplasmosis. A guide for physicians. Omsk, 2017.
 17. Wormser G.P. Accuracy of Diagnosis of Human Granulocytic Anaplasmosis in China. *Emerg Infect Dis*. 2016 Oct; 22(10): 1728—1731.
 18. Teterin V.Y. Optimization of laboratory diagnostics and clinical features of Lyme disease and human granulocytic anaplasmosis. MD Theses. Federal Budget Institute of Science “Central Research Institute for Epidemiology”. Moscow, 2013. 23 p.
 19. Sanchez E., Vannier E., Wormser G.P., Hu L.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Lyme Disease, Human Granulocytic Anaplasmosis, and Babesiosis: A Review. *JAMA*. 2016 Apr 26;315(16):1767—77.
 20. Kocan K.M., de la Fuente J., Cabezas-Cruz A. The genus *Anaplasma*: new challenges after reclassification. *Rev Sci Tech*. 2015 Aug;34(2):577—86.

Received 12.04.2018
Accepted 26.06 .2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-332-339

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСФОРМИРОВАННОГО ФЕНОТИПА НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ ПАЦИЕНТОВ С НЕТИПИЧНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В СИСТЕМЕ IN VITRO

Г.А. Чудилова¹, И.В. Нестерова^{1,2}, Л.В. Ломтатидзе¹,
С.В. Ковалева¹, Т.В. Русинова¹

¹Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

²Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Настоящими исследованиями показано, что представление о функциональном состоянии нейтрофильных гранулоцитов (НГ) может дать определение фенотипа субпопуляционного состава НГ при оценке одномоментной экспрессии CD16, CD32, CD11b мембранных маркеров с учетом плотности экспрессируемых молекул. Изменение фенотипа субпопуляций НГ свидетельствует об активном или дефектном включении НГ в иммунный ответ при воспалении. Различные индуцирующие стимулы эндо- и экзогенной природы активируют НГ и способствуют транслокации из цитоплазматических гранул и везикул или экспрессии на поверхностную цитоплазматическую мембрану рецепторных молекул. В связи с этим интерес представляло изучение особенностей экспрессии рецепторов CD16, CD32, CD11b НГ у больных с нетипично протекающими бактериальными инфекциями (хроническим гайморитом) и возможности ремоделирования фенотипа НГ под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) и IFN γ in vitro. Объектом исследования явились образцы крови больных хроническим гайморитом и условно-здоровых лиц. Методом проточной цитометрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) проводили оценку %НГ, экспрессирующих CD16, CD32, CD11b и интенсивности флуоресценции этих молекул (MFI) до и после инкубации с исследуемыми веществами. Проведенные исследования продемонстрировали наличие трансформированного фенотипа CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{br} субпопуляции CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у пациентов с ХГ упорно-рецидивирующего течения. Показано, что выявленные изменения уровня экспрессии триггерных мембранных рецепторов не позволяет НГ полноценно включиться в воспалительный процесс и реализовать эффекторные и регуляторные функции. Продемонстрирована высокая мобилизационная способность изучаемых НГ в отношении функционально-значимых мембранных рецепторов при реализации различных функций под воздействием регуляторных молекул ГМДП и IFN γ .

Ключевые слова: нейтрофильные гранулоциты, фенотип, субпопуляции, хронический гайморит

Ответственный за переписку:

Чудилова Галина Анатольевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, ул. Седина, 4, г. Краснодар, 350063, Россия. E-mail: chudilova2015@yandex.ru SPIN: 2092-6412, ORCID: 0000-0001-8005-9325

Нестерова И.В. SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Ломтатидзе Л.В. SPIN: 2060-9316, ORCID: 0000-0002-7041-7106

Ковалева С.В. SPIN: 8289-5342, ORCID: 0000-0002-9604-5806

Русинова Т.В. SPIN: 9591-0848, ORCID: 0000-0003-2962-3212

Для цитирования: Чудилова Г.А., Нестерова И.В., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Русинова Т.В. Ремоделирование трансформированного фенотипа нейтрофильных гранулоцитов CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ пациентов с нетипично протекающей хронической бактериальной инфекцией в системе in vitro // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 332—339. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-332-339.

For citation: Chudilova G.A., Nesterova I.V., Lomtadidze L.V., Kovaleva S.V., Rusinova T.V. (2018). Remodeling of the Transformed Phenotype of CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ Neutrophilic Granulocytes of Patients with Atypical Chronic Bacterial Infection in vitro. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 332—339. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-332-339.

Процесс развития иммунного ответа организма сопровождается динамическими изменениями субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток. В настоящее время показано, что существуют субпопуляции нейтрофильных гранулоцитов (НГ), обладающие регуляторными влияниями как активирующего, модулирующего, так и супрессирующего характера [1—4]. Пластичность НГ обуславливает вероятность изменения фенотипических особенностей их различных субпопуляций под влиянием про- и противовоспалительных цитокинов, хемокинов, гормонов, токсинов, микробных аггессоров и т.д. [5—10]. При этом множество негативных эндо- и экзогенных факторов могут изменять не только фенотип, но и свойства субпопуляций НГ и негативно менять характер течения инфекционно-воспалительного процесса [11—15]. Нормализация функционирования НГ на фоне модуляции фенотипа воспалительных субпопуляций НГ при нетипично протекающих инфекционно-воспалительных заболеваниях является актуальной задачей. Предопределяет функциональную полноценность и способность НГ включаться в эффекторные механизмы характер экспрессии функционально значимых триггеров CD16, CD32, CD11b.

Целью исследования являлось изучение возможности ремоделирования трансформированного фенотипа субпопуляции CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ под влиянием регуляторного пептида — глюкозаминилмурамилдипептида (ГМДП) и регуляторного цитокина IFN γ *in vitro* у пациентов с вторичным иммунодефицитом, ассоциированным с нетипично протекающим хроническим гайморитом (ХГ), упорно-рецидивирующего течения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошли 10 пациентов обоего пола 38—60 лет с ХГ в фазе обострения. При ХГ упорно-рецидивирующего течения (частота рецидивов до 4—6 раз в год), нуждающиеся в антибактериальной терапии не менее 4—6 раз

в год. При этом использование антибактериальной терапии не профилактирует последующих обострений ХГ. Контрольную группу составили 10 условно-здоровых добровольцев. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и забор крови согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013). Оценивали %НГ, экспрессирующих CD16, CD32, CD11b и интенсивность флуоресценции этих молекул (MFI) методом проточной цитометрии на CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, США) в крови и под влиянием *in vitro* ГМДП и IFN γ . Субпопуляционный состав НГ определялся методом последовательного гейтирования. Для исследования в системе *in vitro* был использован IFN γ (ООО «Имунофарм, Россия) в конечной концентрации 1 мкг/мл (время инкубации составило 1 час при температуре 37 °С), а также ГМДП (чистый продукт ГМДП синтезирован в ФГБУН ИБХ им. академиком М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, ЗАО «Пептек», г. Москва) в конечной концентрации 1 мкг/мл (время инкубации составило 1 час при температуре 37 °С). При статистической обработке данных различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS Statistic 20». Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе иммунофенотипирования НГ был выявлен факт различного распределения НГ на гистограммах у здоровых людей и больных ХГ, оценивающих клетки по показателям светорассеяния FS/SS, которые отражают морфологические особенности лейкоцитов, где FS (forward scatter) — малоугловое светорассеяние, SS (side scatter) — светорассеяние под углом 90°.

У здоровых людей на гистограмме отмечена высокая локализация зоны, характерной для гранулоцитов (UP_GRA), в сравнении с расположением гранулоцитарного облака у больных ХГ (LOW_GRA) (рис. 1a, b), а также особенность распределения НГ в анализируемых гейтах UP_GRA и LOW_GRA (рис. 1c, d). Изменение объема и плотности НГ у больных ХГ в остром периоде вероятно сопряжено с трансформацией функциональной направленности НГ.

Мультиплексный анализ фенотипа CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ, проведенный при многоэтапном гейтировании двухпараметрических гистограмм, позволил выявить особенности оснащения НГ изучаемыми рецепторами.

Установлено, что в периферической крови здоровых лиц и больных с ХГ 86,7—96,7% НГ

представлены популяцией CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ с различным уровнем экспрессии этих рецепторов (рис. 2).

В контрольной группе мажорная субпопуляция характеризуется более высоким оснащением по MFI FcRγII, FcRγIII и низким оснащением CR3 (CD16^{br}CD32^{br}CD11b^{dim}) по сравнению с мажорной субпопуляцией НГ у больных ХГ. В частности, при ХГ выявлены НГ с фенотипом CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{br}, демонстрирующие низкую оснащенность по CD16, недостаточную экспрессию CD32 на фоне высокого значения MFI CD11b, что позволило выявить нарушения функциональной активности НГ — отсутствие активации и адекватного ответа при обострении хронического бактериального процесса.

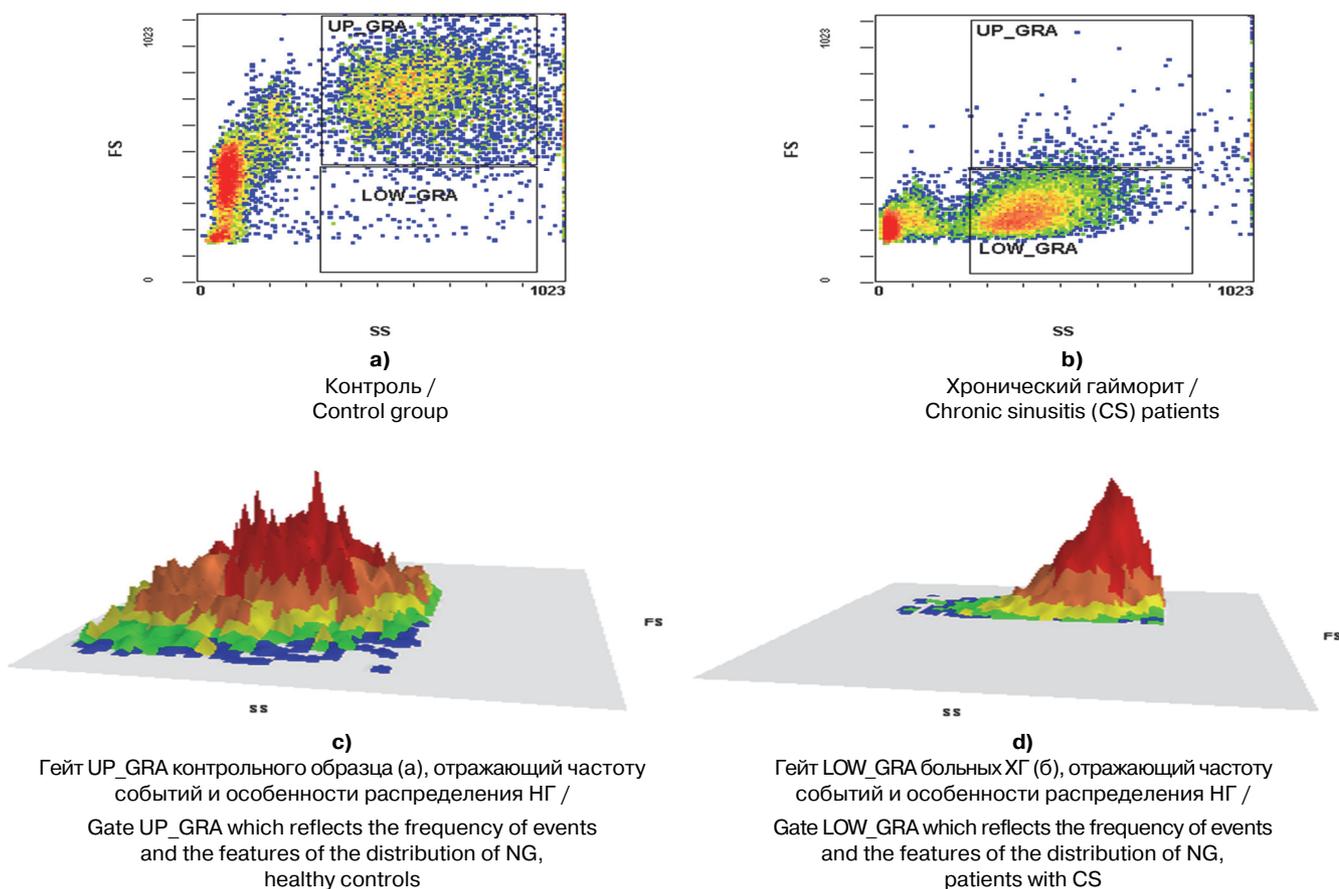


Рис. 1. Особенности распределения лейкоцитов периферической крови здорового контроля и больных хроническим гайморитом в стадии обострения /

Fig. 1. Features of the distribution of peripheral blood leukocytes in control group and in patients with chronic sinusitis in the acute phase

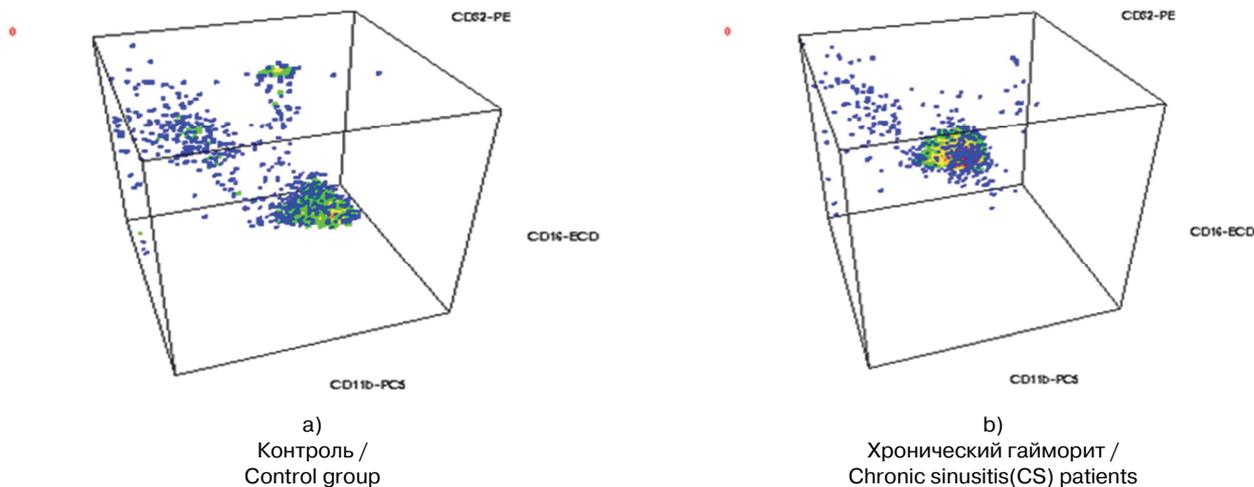


Рис. 2. Трехпараметрическая гистограмма оснащённости НГ CD16, CD32, CD11b у здорового контроля и больных хроническим гайморитом в стадии обострения /

Fig. 2. Three-parameter histogram of equipment NG with CD16, CD32, CD11b in healthy controls and patients with chronic sinusitis in the acute phase

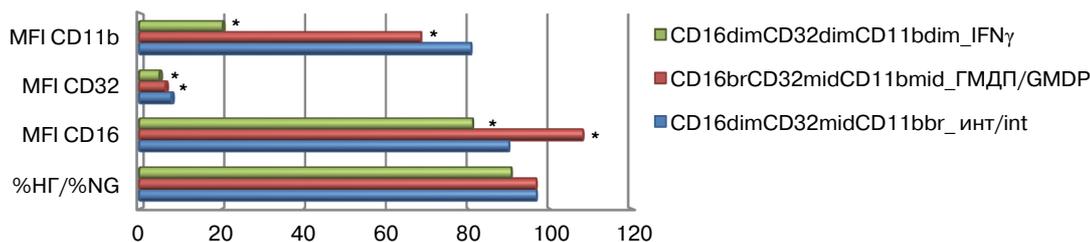


Рис. 3. Иммунотропные эффекты ГМДП и IFNγ на фенотип субпопуляции CD16^{dim}CD32^{dim}CD11b^{dim} НГ in vitro при хроническом гайморите /

Fig. 3. Immunotropic effects of GMDP and IFNγ on NG subset CD16^{dim}CD32^{dim}CD11b^{dim} phenotype in vitro in chronic sinusitis

В целях выявления возможности модуляции негативно трансформированного рецепторного оснащения НГ при хроническом гайморите была проведена в системе *in vitro* инкубация цельной периферической крови с регуляторным пептидом — глюкозаминилмурамилдипептидом и регуляторным цитокином IFNγ (рис. 3).

Выявлено иммуномодулирующее влияние ГМДП, проявляющееся достоверным изменением экспрессии рецепторов, обеспечивающих эффекторные свойства НГ. Отмечено повышение уровня мембранных CD16 на фоне снижения MFI CD11b при ХГ (CD16^{br}CD32^{mid}CD11b^{mid} НГ) (рис. 3), тогда как в контрольной группе инку-

бация с регуляторным пептидом привела к достоверному увеличению значения MFI CD11b (CD16^{br}CD32^{br}CD11b^{br} НГ).

Эффект IFNγ заключался в выраженном снижении MFI CD11b (в 3,9 раза) и достоверном уменьшении MFI CD16 и MFI CD32 у больных ХГ и появлением CD16^{dim}CD32^{dim}CD11b^{dim} НГ, что, вероятно, иллюстрирует включение регуляторных механизмов, направленных на регрессию воспалительной реакции при обострении ХГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Известно, что развитие адекватного иммунного ответа организма на инфекционные процессы сопровождается мощной мобилизацией нейт-

рофильных гранулоцитов. Это относится как к изменению абсолютного количества НГ, так и их субпопуляционного состава, а также к появлению на клеточной поверхности определенных рецепторных молекул, обеспечивающих их полноценное функционирование [8, 9, 16, 17]. НГ могут повышать экспрессию генов провоспалительных цитокинов, вовлекаемых в реализацию фагоцитарной функции, а также отвечать на воздействие провоспалительных цитокинов дифференцировкой, выражающейся изменением экспрессии рецепторов [18, 19].

Проведенные исследования демонстрируют наличие трансформированного фенотипа CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{br} субпопуляции CD16⁺CD32⁺CD11b⁺НГ у пациентов со вторичным иммунодефицитом ассоциированным с нетипично протекающим ХГ упорно-рецидивирующего течения. Очевидно, что выявленное изменение уровня экспрессии триггерных мембранных рецепторов не позволяет НГ полноценно включиться в воспалительный процесс и реализовать эффекторные и регуляторные функции [20]. Ранее нами было показано, что у больных ХГ в период обострения отмечается нарушение экспрессии генов некоторых провоспалительных цитокинов. Так, у здоровых людей и больных ХГ при индукции НГ в системе *in vitro* ГМДП и IFN γ происходило достоверное увеличение экспрессии генов IL-8, IL-1 β и TNF α относительно неиндуцированного контроля. При этом уровень индуцированной экспрессии генов изучаемых цитокинов был значительно ниже у больных с ХГ, чем соответствующий показатель в контрольной группе. Такой неадекватный ответ является одной из причин хронизации воспалительного бактериального процесса [18].

Таким образом, показана возможность ремоделирования негативно трансформированного фенотипа CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{br} субпопуляции CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ НГ при экспериментальном воздействии регуляторного пептида ГМДП и регуляторного цитокина IFN γ в системе *in vitro*. Отмечена способность НГ под воздействием

регуляторного пептида и цитокина пластично перестраиваться и отвечать изменением экспрессии тех или иных мембранных маркеров.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity // *Nat. Rev. Immunol.* V. 11. № 8. P. 519—531. DOI: 10.1038/nri3024 *Nat Rev Immunol.* 2011 Jul 25.
2. Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis // *Blood.* 2016. V. 127. № 18. P. 2173—2181. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688887.
3. Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions // *Immunol Rev.* 2016. V. 273. № 1. P. 48—60. DOI: 10.1111/imr.12448.
4. Mandruzzato S., Brandau S., Britten C.M., Bronte V., Damuzzo V., Gouttefangeas C., Maurer D., Ottensmeier C., van der Burg S.H., Welters M.J., Walter S. Toward harmonized phenotyping of human myeloid-derived suppressor cells by flow cytometry: results from an interim study // *Cancer Immunol Immunother.* 2016. V. 65. № 2. P. 161—169. DOI: 10.1007/s00262-015-1782-5.
5. Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity // *Open Biol.* 2012. V. 2. № 11. P. 120—134. DOI: 10.1098/rsob.120134.
6. Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Valar A.P., Koenderman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection // *Clinical immunology.* 2017. V. 176. P. 100—106. DOI: 10.1016/j.clim.2016.12.012.
7. Liefeld P.H., Wessels C.M., Leenen L.P., Koenderman L., Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation // *Crit. Care.* 2016. V. 20. P. 73. DOI: 10.1186/s13054-016-1250-4.
8. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 1) // *Инфекция и иммунитет.* 2017. Том 7. № 3. С. 219—230. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230
9. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Евглевский А.А., Нгуен Т.З.Л. Новый взгляд на нейтрофильные гранулоциты: переосмысление старых догм (Часть 2) // *Инфекция и иммунитет.* 2018. Том 8. № 1. С. 7—18. DOI: DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
10. Pillay J., Tak T., Kamp V.M., Koenderman L. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences //

- Cell. Mol. Life Sci. 2013. V. 70. № 20. P. 3813—3827. DOI: 10.1007/s00018-013-1286-4.
11. Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update // *EXCLI J*. 2015. V. 14. P. 220—227. DOI: 10.17179/excli2015-102. eCollection 2015.
 12. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M., Beale R., Lewis S.M., Chambers D.J., Brown K.A. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation // *Care*. 2015. V. 19. P. 57. DOI: 10.1186/s13054-015-0778-z.
 13. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond // *J. Exp. Med*. 2013. V. 210. № 7. P. 1283—1299. DOI: 10.1084/jem.20122220.
 14. Нестерова И.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Колесникова Н.В., Авдеева М.Г., Русинова Т.В. Дифференцированность вариантов субпопуляций трансформированного фенотипа CD16⁺CD11b⁺ нейтрофильных гранулоцитов при острой вирусной и острой бактериальной инфекциях // *Иммунология*. 2016. Том 37. № 4. С. 199—204. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-4-199-204.
 15. Савченко А., Борисов А.Г., Кудрявцев И. В., Гвоздев И.И., Мошев А.В., Черданцев Д.В., Первова О.В. Взаимосвязь фенотипа и метаболизма нейтрофилов крови у больных распространенным гнойным перитонитом в динамике послеоперационного периода // *Инфекция и иммунитет*. 2017. № 3. С. 259—270. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-259-270.
 16. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018. V. 66. № 1. P. 21—30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4.
 17. Kruger P., Saffarzadeh M., Weber A.N., Rieber N., Radzak M., von Bernuth H., Benarafa C., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury // *PLoS Pathog*. 2015. V. 11. № 3:e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
 18. Нестерова И.В., Евлевский А.А., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Ковалева С.В., Калашиников А.Е. Особенности реструктуризации хроматина и изменение уровня относительной экспрессии генов IL8, IL-1β и TNFα нейтрофильных гранулоцитов под влиянием глюкозаминилмурамилдипептида и интерферона-γ у больных хроническим гайморитом в системе in vitro // *Иммунология*. 2015. Том 36. № 6. С. 363—367.
 19. Grayson P.C., Carmona-Rivera C., Xu L., Lim N., Gao Z., Asare A.L., Specks U., Stone J.H., Seo P., Spiera R.F., Langford C.A., Hoffman G.S., Kallenberg C.G., St Clair E.W., Tchao N.K., Ytterberg S.R., Phippard D.J., Merkel P.A., Kaplan M.J., Monach P.A. Neutrophil-related gene expression and low-density granulocytes associated with disease activity and response to treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis // *Arthritis Rheumatol*. 2015. V. 67. № 7. P. 1922—1932. DOI: 10.1002/art.39153.
 20. Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L., Metzler K.D., Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease // *Annu. Rev. Immunol*. 2012. V. 30. P. 459—489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.

Поступила 04.06.2018

Принята 26.06.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-332-339

REMODELING OF THE TRANSFORMED PHENOTYPE OF CD16⁺CD32⁺CD11b⁺ NEUTROPHILIC GRANULOCYTES OF PATIENTS WITH ATYPICAL CHRONIC BACTERIAL INFECTION IN VITRO

G.A. Chudilova¹, I.V. Nesterova^{1,2}, L.V. Lomtadze¹,
S.V. Kovaleva¹, T.V. Rusinova¹

¹Kuban state medical University, Krasnodar, Russia

²The Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract. The research has shown that the functional state of neutrophilic granulocytes (NG) is determined by the state of NG subpopulation phenotype composition in evaluating the simultaneous expression of CD16, CD32, CD11b membrane markers with considering the density of expressed molecules. The change in NG subpopulations phenotype indicates active or defective inclusion of NG in the immune response in inflammation. Various inducers of endo- and exogenous nature activate NG and promote translocation from cytoplasmic granules and vesicles or expression to the surface cytoplasmic membrane of

receptor molecules. In this regard, our interest was in studying the expression peculiarities of CD16, CD32, CD11b NG receptors in patients with atypically occurring bacterial infections (chronic sinusitis) and the possibility of remodeling the NG phenotype under the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide (GMDP) and IFN γ in vitro. Subjects of this study were blood samples of patients with chronic sinusitis and conditionally healthy individuals. Flow rate cytometry at CYTOMICS FC500 (Beckman Coulter, USA) was used to evaluate the % NGs expressing CD16, CD32, CD11b, and the fluorescence intensity of these molecules (MFI) before and after incubation with the test substances. Flow cytometry (CYTOMICS FC500, Beckman Coulter, USA) were used to evaluate amount (%) of NGs expressing CD16, CD32, CD11b and mean fluorescence intensity of these molecules (MFI) before and after incubation with the test substances. The studies showed that in patients with chronic sinusitis with persistent recurrent course the presence is characterized by transformed phenotype CD16^{dim}CD32^{mid}CD11b^{br} of CD16⁺CD32⁺CD11b⁺NG subpopulation. We have shown that the revealed changes in the level of expression of trigger membrane receptors do not allow NG to fully engage in inflammatory process and to realize its effector and regulatory functions. Under the influence of GMDP and IFN γ regulatory molecules was demonstrated high mobilization capacity of the studied NGs for functionally significant membrane receptors in realization of various functions.

Key words: neutrophilic granulocytes, phenotype, subset, chronic sinusitis

Correspondence Author:

Chudilova Galina, PhD, MS, Associate Professor of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Laboratory Diagnostics, Kuban State Medical University, Sedin str., 4, Krasnodar, 350063, Russia, E-mail: chudilova2015@yandex.ru SPIN: 2092-6412, ORCID: 0000-0001-8005-9325

Nesterova I.V. SPIN: 4714-2488, ORCID: 0000-0002-5339-4504

Lomtatidze L.V. SPIN: 2060-9316, ORCID: 0000-0002-7041-7106

Kovaleva S.V. SPIN: 8289-5342, ORCID: 0000-0002-9604-5806

Rusinova T.V. SPIN: 9591-0848, ORCID: 0000-0003-2962-3212

REFERENCES

- Mantovani A., Cassatella M.A., Costantini C., Jaillon S. Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat. Rev. Immunol.* V. 11. № 8. P. 519—531. DOI: 10.1038/nri3024Nat Rev Immunol. 2011 Jul 25.
- Silvestre-Roig C., Hidalgo A., Soehnlein O. Neutrophil heterogeneity: implications for homeostasis and pathogenesis. *Blood.* 2016. V. 127. № 18. P. 2173—2181. DOI: 10.1182/blood-2016-01-688887.
- Scapini P., Marini O., Tecchio C., Cassatella M.A. Human neutrophils in the saga of cellular heterogeneity: insights and open questions. *Immunol Rev.* 2016. V. 273. № 1. P. 48—60. DOI: 10.1111/imr.12448.
- Mandruzzato S., Brandau S., Britten C.M., Bronte V., Damuzzo V., Gouttefangeas C., Maurer D., Ottensmeier C., van der Burg S.H., Welters M.J., Walter S. Toward harmonized phenotyping of human myeloid-derived suppressor cells by flow cytometry: results from an interim study. *Cancer Immunol Immunother.* 2016. V. 65. № 2. P. 161—169. DOI: 10.1007/s00262-015-1782-5.
- Beyrau M., Bodkin J.V., Nourshargh S. Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol.* 2012. V. 2. № 11. P. 120—134. DOI: 10.1098/rsob.120134.
- Cortjens B., Ingelse S.A., Calis J.C., Valar A.P., Koendelman L., Bem R.A., van Woensel J.B. Neutrophil subset responses in infants with severe viral respiratory infection. *Clinical immunology.* 2017. V. 176. P. 100—106. DOI: 10.1016/j.clim.2016.12.012.
- Liefeld P.H., Wessels C.M., Leenen L.P., Koenderman L., Pillay J. The role of neutrophils in immune dysfunction during severe inflammation. *Crit. Care.* 2016. V. 20. P. 73. DOI: 10.1186/s13054-016-1250-4.
- Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Yevlevsky A.A., Nguyen T.Z.L. A new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. *Infection and immunity.* 2017. V. 7. № 3. P. 219—230. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-219-230.
- Nesterova I.V., Kolesnikova N.V., Chudilova G.A., Lomtatidze L.V., Kovaleva S.V., Yevlevsky A.A., Nguyen T.Z.L. A new look at neutrophilic granulocytes: rethinking old dogmas. *Infection and immunity.* 2018. V. 8. № 1. P. 7—18. DOI: 10.15789/2220-7619-2018-1-7-18.
- Pillay J., Tak T., Kamp V.M., Koenderman L. Immune suppression by neutrophils and granulocytic myeloid-derived suppressor cells: similarities and differences. *Cell. Mol. Life Sci.* 2013. V. 70. № 20. P. 3813—3827. DOI: 10.1007/s00018-013-1286-4.
- Kobayashi Y. Neutrophil biology: an update. *EXCLI J.* 2015. V. 14. P. 220—227. DOI: 10.17179/excli2015-102. eCollection 2015.

12. Mare T.A., Treacher D.F., Shankar-Hari M., Beale R., Lewis S.M., Chambers D.J., Brown K.A. The diagnostic and prognostic significance of monitoring blood levels of immature neutrophils in patients with systemic inflammation. *Care*. 2015. V. 19. P. 57. DOI: 10.1186/s13054-015-0778-z.
13. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond. *J. Exp. Med.* 2013. V. 210. № 7. P. 1283—1299. DOI: 10.1084/jem.20122220.
14. Nesterova I.V., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kovaleva S.V., Kolesnikova N.V., Avdeeva M.G., Rusinova T.V. Differentiation of variants of subpopulations of the transformed cd16⁺cd11b⁺ phenotype of neutrophilic granulocytes in acute viral and acute bacterial infections. *Immunologija = Immunology*. 2016. V. 37. № 4. P. 199—204. DOI: 10.18821/0206-4952-2016-37-4-199-204.
15. Savchenko A.A., Borisov A.G., Kudryavtsev I.V., Gvozdev I.I., Moshev A.V., Cherdantsev D.V., Pervova O.V. Interrelation of the phenotype and metabolism of blood neutrophils in patients with advanced purulent peritonitis in the dynamics of the postoperative period. *Infection and Immunity*. 2017. V. 7. № 3. P. 259—270. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-3-259-270.
16. Garley M., Jabłońska E. Heterogeneity Among Neutrophils. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2018. V. 66. № 1. P. 21—30. DOI: 10.1007/s00005-017-0476-4.
17. Kruger P., Saffarzadeh M., Weber A.N., Rieber N., Radsak M., von Bernuth H., Benarafa C., Roos D., Skokowa J., Hartl D. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog*. 2015. V. 11. № 3:e1004651. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004651.
18. Nesterova I.V., Evglevskij A.A., Chudilova G.A., Lomtadze L.V., Kovaleva S.V., Kalashnikov A.E. Features of chromatin restructuring and changes in the level of relative expression of IL8, IL-1 β and TNF α genes of neutrophilic granulocytes under the influence of glucosaminylmuramyl dipeptide and interferon- γ in patients with chronic sinusitis in vitro. *Immunologija = Immunology*. 2015. V. 36. № 6. P. 363—367.
19. Grayson P.C., Carmona-Rivera C., Xu L., Lim N., Gao Z., Asare A.L., Specks U., Stone J.H., Seo P., Spiera R.F., Langford C.A., Hoffman G.S., Kallenberg C.G., St Clair E.W., Tchao N.K., Ytterberg S.R., Phippard D.J., Merkel P.A., Kaplan M.J., Monach P.A. Neutrophil-related gene expression and low-density granulocytes associated with disease activity and response to treatment in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015. V. 67. № 7. P. 1922—1932. DOI: 10.1002/art.39153.
20. Amulic B., Cazalet C., Hayes G.L., Metzler K.D., Zychlinsky A. Neutrophil function: from mechanisms to disease. *Annu. Rev. Immunol*. 2012. V. 30. P. 459—489. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074942.

Received 04.06.2018

Accepted 26.06.2018

DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-340-350

ЭКСТРЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕЛИОИДОЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ И ГЕТЕРОЛОГИЧНЫХ ВАКЦИН

И.А. Хабарова, С.И. Жукова, К.А. Ротов, Е.А. Снатенков,
А.В. Топорков, Д.В. Викторов

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт», Волгоград, Россия

Мелиоидоз относится к категории особо опасных бактериальных инфекций и против возбудителя мелиоидоза — *Burkholderia pseudomallei* — специфическая профилактика пока не разработана, хотя исследования в этом направлении (зарубежные и отечественные) продолжаются более 100 лет. В связи с этим разработка схем лечения и экстренной профилактики мелиоидоза является на сегодняшний день весьма актуальной задачей. Для повышения эффективности экстренной профилактики мелиоидоза в экспериментах на белых мышах были использованы препараты синтетических пептидов (бестим, имунофан) и тиопозитинового препарата глутоксим при их совместном применении с антибиотиком доксициклином. Кроме того, в опытах на белых мышах была оценена способность гетерологичных вакцин (чумной и туляремийной), примененных в режиме экстренной профилактики, повышать резистентность животных к мелиоидозной инфекции. Показано, что из трех синтетических иммуномодуляторов более эффективным оказался имунофан, который при совместном применении с доксициклином повышал на 20% выживаемость от заражения 5 ЛД₅₀ *Burkholderia pseudomallei* и существенно увеличивал среднюю продолжительность жизни мышей при заражении 5—12 ЛД₅₀ ($p < 0,05$). Показана эффективность использования для стимуляции неспецифической резистентности к мелиоидозу гетерологичной чумной вакцины EV, однократное введение которой за 1 сут. до заражения защищало 90% мышей от 6 ЛД₅₀ *Burkholderia pseudomallei* и 60% — при повышении заражающей дозы возбудителя мелиоидоза до 15 ЛД₅₀. Такой же уровень защиты от мелиоидоза обеспечивал и 3-дневный курс антибиотикотерапии доксициклином. Сделан вывод о нецелесообразности использования для иммуностимуляции при мелиоидозе туляремийной вакцины ввиду ее высокой остаточной вирулентности и реактогенности.

Ключевые слова: мелиоидоз, иммунитет, экстренная профилактика, синтетические иммуномодуляторы, имунофан, гетерологичные вакцины

Ответственный за переписку:

Жукова Светлана Ивановна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. 400131, г. Волгоград, ул. Голубинская, д. 7. E-mail: svetlana25.01@yandex.ru. SPIN 9447-2181, ORCID 0000-0001-6271-8390

Хабарова И.А. SPIN7269-3722, ORCID 0000-0003-1767-7790

Топорков А.В. SPIN 4097-8232, ORCID 0000-002-3449-4657

Викторов Д.В. SPIN 6356-5876, ORCID 0000-0002-2722-7948

Ротов К.А. SPIN 4852-5591

Снатенков Е.А. SPIN 6760-7478, ORCID 0000-0001-5692-1229

Для цитирования: Хабарова И.А., Жукова С.И., Ротов К.А., Снатенков Е.А., Топорков А.В., Викторов Д.В. Экстренная профилактика экспериментального мелиоидоза с использованием синтетических иммуномодуляторов и гетерологичных вакцин // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2018. Т. 22. № 3. С. 340—350. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-340-350.

For citation: Khabarova I.A., Zhukova S.I., Rotov K.A., Snatnikov E.A., Toporkov A.V., Viktorov D.V. (2018). Emergency Prophylaxis of Experimental Melioidosis Using Synthetic Immunomodulators and Heterologous Vaccines. *RUDN Journal of Medicine*, 22 (3), 340—350. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-3-340-350.

Мелиоидоз — особо опасное инфекционное заболевание, в отношении которого пока не создана вакцина. Учитывая это обстоятельство, борьба с мелиоидозной инфекцией на современном этапе включает в себя только применение антибактериальных препаратов, используемых в режимах экстренной профилактики или лечения уже развившейся инфекции. Однако тяжесть клинического течения мелиоидоза, склонность к хронизации инфекционного процесса, природная устойчивость возбудителя мелиоидоза к большинству антибактериальных препаратов обуславливают значительные трудности в лечении этого заболевания [1]. Применение антибактериальных препаратов не всегда защищает от развития хронических форм или летального исхода при мелиоидозе. Кроме того, лечение обычно делится на две фазы: в первой, или острой, фазе парентеральные антибактериальные препараты назначаются не менее чем на 10 дней с целью предотвращения часто развивающегося сепсиса с последующим летальным исходом; на втором этапе или этапе эрадикации, пероральные антибиотики, как правило, применяются в общей сложности 20 недель с целью недопущения рецидива, что практически неизбежно приводит к развитию разнообразных побочных эффектов от подобной массивной антибиотикотерапии [2, 3]. Таким образом, повышение эффективности и безопасности экстренной профилактики мелиоидоза является одной из актуальных задач в борьбе с этой инфекцией.

В настоящее время неотъемлемой частью экстренной профилактики многих инфекций является иммунокоррекция [4—6]. Целесообразность включения иммуномодуляторов (ИМ) в схему экстренной профилактики экспериментально доказана и при особо опасных инфекциях. Так, в опытах Т.А. Бондаревой с соавт. [7] показано увеличение продолжительности жизни и повышение выживаемости животных, зараженных возбудителем чумы, как при профилактическом, так и экстренном введении полиоксидония на фоне лечения антибиотиком. Использование О.И. Коготковой с соавт. [8] в схеме экстренной профилактики сибиреязвенной инфекции у лабо-

раторных животных совместно с антибиотиком синтетического иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида позволило не только увеличить выживаемость мышей, удлинить инкубационный период и продлить средний срок жизни павших животных, но и снизить суточную и курсовую дозу антибиотика в 3 раза. Применение С.Г. Канатбаевым с соавт. иммуномодулятора левамизола совместно с антибиотиками при бруцеллезе позволило повысить на 60—100% устойчивость животных к возбудителю и обеспечить оздоровление животноводческого хозяйства от бруцеллезной инфекции за короткий период [9].

Успехи современной фармакологии, внедрение новых технологий синтеза биологически активных веществ позволило получить большое число новых иммуностропных препаратов. Среди них — рекомбинантные цитокины, тиопоэтины, синтетические аналоги важнейших регуляторов иммунной системы. В частности, в клиническую практику вошли такие соединения, как глутоксим, бестим, имунофан. Бестим и имунофан представляют собой синтетические пептиды — аналоги тимических гормонов: бестим — γ -Д-глутамил-триптофан, имунофан — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин, глутоксим — химически синтезированный гексапептид (бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатриевая соль) — структурный аналог естественного метаболита — окисленного глутатиона (GSSG). Все три препарата применяются в лечении разнообразных заболеваний бактериальной и вирусной природы (туберкулез, хронический пиелонефрит, хламидиоз, респираторные болезни, гепатиты С и В, цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция, криптоспоридиоз, пневмоцистоз, листериоз и другие), а также успешно используются в комплексной терапии онкологических заболеваний [6, 10—12].

Известно, что некоторые микробные продукты, выделенные из различных бактерий (продигозан, сальмозан, пирогенал, бронхомунал и др.), при введении в макроорганизм повышают его неспецифическую резистентность к инфекциям. Такой же способностью обладают и цельные

микробные клетки в составе аттенуированных вакцин (например, вакцина БЦЖ [13, 14]. Иммуномодуляторы бактериальной природы могут иметь значимые отличия по составу, назначению, форме выпуска, однако все препараты этой группы объединяет общий механизм действия: специфический (вакцинирующий эффект) и неспецифический (иммуностимулирующий эффект). На протяжении последних 15—20 лет внимание исследователей привлекают гетерологичные вакцины в плане их использования для создания протективного иммунитета к мелиоидозу. Основанием для подобных работ является обнаружение перекрестно-реагирующих антигенов патогенных буркхольдерий и возбудителей некоторых опасных инфекционных заболеваний, в частности, возбудителей чумы, туляремии, сальмонеллеза, туберкулеза [15]. И.Н. Манзенюк с соавт. [16] на моделях морских свинок и белых мышей показали защитный эффект живых туляремийной, чумной и сальмонеллезной вакцин при экспериментальном сапе и мелиоидозе. Протективное действие туляремийной вакцины на моделях белых крыс и морских свинок описано также в работах Н.Г. Плехановой с соавт. [17], в опытах на морских свинках — в работе В.И. Илюхина с соавт. [18].

Цель исследования: испытание возможности повышения эффективности экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза за счет включения в схему антибиотикотерапии ИМ — глутоксима, бестима, имунофана, а также оценка возможности использования гетерологичных вакцин (чумной и туляремийной) в качестве неспецифических иммуномодуляторов в условиях применения в режиме экстренной профилактики мелиоидоза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты проведены на беспородных белых мышах. Использованы препараты синтетических пептидов: бестим (ГосНИИ ОЧП, Санкт-Петербург), имунофан (НПП «Бионокс», Москва), глутоксим (ЗАО «Фарма ВАМ», Санкт-Петербург). Препарат имунофан вводили животным в дозе 0,06 мкг внутривентриально (в 0,5 мл

физиологического раствора) по двум схемам: двукратно — за 1 сут. до и на следующие сутки после заражения (схема «–1, +1», день заражения — «0») и семикратно — за 1 сут. и в течение 6 сут. после заражения (схема «–1, +1, +2, +3, +4, +5, +6»). Препараты глутоксим (45 мкг) и бестим (0,6 мкг) вводили мышам внутривентриально в объеме 0,5 мл физиологического раствора по схеме «–1, +1». Синтетические иммуномодуляторы применяли в сочетании с антибиотиком доксициклином, который инъецировали подкожно один раз в сутки в дозе 2 мг в течение 3 сут. после заражения. При семидневном применении имунофана для лечения использовали небольшую дозу доксициклина: 3 дня по 30 мкг в сутки.

В опыте по изучению иммуностимулирующей активности имунофана, бестима и глутоксима в схеме экстренной профилактики мелиоидоза использовано 4 группы опытных животных и 1 контрольная (по 10 мышей в каждой группе). В опыте по оценке влияния продолжительности введения имунофана на эффективность экстренной профилактики инфекции использовано 3 группы опытных животных (по 12 мышей в каждой группе) и 1 контрольная группа (10 мышей).

Для моделирования экспериментальной инфекции использовали умеренно вирулентный штамм возбудителя мелиоидоза *Burkholderia pseudomallei C-141*, односуточную агаровую культуру которого вводили мышам подкожно в дозах 5—12 ЛД₅₀. За зараженными животными наблюдали 30 дней, после чего вычисляли показатели выживаемости: процент выживших и среднюю продолжительность жизни погибших животных (СПЖ).

Для стимуляции неспецифической резистентности животных к мелиоидозной инфекции использовали две гетерологичные вакцины: чумную вакцину EV и туляремийную вакцину *Francisella tularensis 15 НИИЭГ*. Культуру вакцинного штамма EV в дозе 10⁶ м. кл вводили мышам подкожно в объеме 0,2 мл физиологического раствора за 1, 2, 3 сут. до заражения, в день заражения и на 1, 2, 3 сут. после заражения вирулентной культурой возбудителя мелиоидоза (6—15 ЛД₅₀). Туляремийную вакцину в дозе 10² м. кл (в 0,2 мл фи-

зиологического раствора) вводили животным за 1 и 3 сут. до заражения 6 ЛД₅₀ *B. pseudomallei* C-141. Контрольная группа животных получала антибиотик доксициклин в дозе 2 мг в течение 3 сут. после заражения (схема «+1, +2, +3»). Экспериментальных животных, получавших гетерологичные вакцины в режиме экстренной профилактики, заражали *B. pseudomallei* C-141 в дозах 6—15 ЛД₅₀. В экспериментах по изучению эффективности чумной и туляреминой вакцин при экстренной профилактике мелиоидоза использовано 5 опытных групп беспородных белых мышей и 1 контрольная (по 10 мышей в каждой группе). В опыте по изучению влияния схемы применения чумной вакцины на ее защитные свойства при экстренной профилактике мелиоидоза использовано 7 опытных групп мышей и 1 — контрольная (в каждой группе по 10 животных). Спустя 30 сут. после заражения вычисляли показатели выживаемости животных. Статистический анализ результатов экспериментов осуществляли по Фишеру—Стьюденту [19]. Проведение экспериментов на беспородных белых мышках по данному направлению исследований было одобрено этическим комитетом Волгоградского научно-исследовательского противочумного института.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ранее проведенных исследованиях нами были испытаны препараты рекомбинантных цитокинов (ингарон, беталейкин, ронколейкин), тиопозтинов (глутоксим) и синтетических пептидов (имунофан, бестим) на предмет их способности повышать уровень природной резистентности животных к мелиоидозу. Было показано, что наиболее активными в этом отношении оказались препараты глутоксим, бестим и имунофан, которые обладали способностью повышать резистентность мышей к мелиоидозу (увеличение выживаемости и средней продолжительности жизни) в большинстве испытанных схем их применения [20]. Эти препараты были использованы нами для сочетанного применения с антибиотиком доксициклином, входящим в перечень антибактериальных препаратов, рекомендованных для экстренной профилактики мелиоидозной инфекции.

Результаты опыта по совместному использованию в схеме экстренной профилактики мелиоидозной инфекции доксициклина и иммуномодуляторов бестима, имунофана и глутоксима приведены в таблице 1.

Таблица 1 / Table 1

Влияние иммуномодуляторов на экстренную профилактику мелиоидоза у мышей / Influence of immunomodulators on emergency prophylaxis of melioidosis in mice

№	Препараты / Preparations	Доза ИМ (мкг) / The dose (mg)	Схема введения ИМ / Scheme of administration of immunomodulator	Схема введения антибиотика / The scheme of antibiotic administration	Выживаемость при заражении <i>B. pseudomallei</i> C-141 5 ЛД ₅₀ / Survival on infection <i>B. pseudomallei</i> C-141 5 LD ₅₀		
					выжило/взято / survived/taken	% выживших / % Survivors	СПЖ (сут.) / average life expectancy (days)
1	Доксициклин + имунофан / Doxycycline + imunofan	0,06	-1, +1	+1, +2, +3	7/10	70	28,3 ± 3,2*
2	Доксициклин + бестим / Doxycycline + bestim	0,6	-1, +1	+1, +2, +3	6/10	60	24,5 ± 2,7*
3	Доксициклин + глутоксим / Doxycycline + glutoxime	45	-1, +1	+1, +2, +3	5/10	50	22,6 ± 2,1*
4	Доксициклин / Doxycycline	—	—	+1, +2, +3	5/10	50	17,4 ± 1,6
5	Контроль (интактные) / Control (intact)	—	—	—	2/10	20	13,9 ± 1,7

Примечание: *различия достоверны по отношению к группе мышей, получавших доксициклин (p < 0,05) / Note: *The differences are significant in relation to the group of mice receiving doxycycline (p < 0.05).

Отмечено, что использование доксициклина в течение 3 дней после заражения защищало 50% мышей от 5 ЛД₅₀ *B. pseudomallei* C-141. Комбинация доксициклина с имунофаном повышала выживаемость мышей на 20% и достоверно увеличивала сроки СПЖ ($p < 0,05$). Менее эффективным было сочетанное действие доксициклина и бестима (повышение выживаемости на 10% и увеличение СПЖ, $p < 0,05$), доксициклина и глутоксима (только увеличение СПЖ, $p < 0,05$). Резюмируя полученные результаты, следует отметить, что в сравнительном плане из трех испытанных ИМ наиболее активным препаратом, улучшающим результаты антибиотикотерапии мелиоидоза, оказался имунофан.

В следующем опыте было оценено влияние длительности применения имунофана на результаты экстренной профилактики мелиоидоза доксициклином. Для выявления иммуномодулирующего эффекта имунофана лечебная доза антибиотика была существенно снижена (до 30 мкг в сутки). Полученные результаты отражены в таблице 2.

Как видно из приведенных данных, двукратное применение имунофана совместно с антибиотиком уступает по эффективности его семикратному применению. В условиях резкого снижения лекарственной дозы доксициклина с 2 мг в сутки до 30 мкг, а также более чем двукратного повышения заражающей дозы возбудителя мелиоидоза (с 5 до 12 ЛД₅₀), выживаемость в группе мышей, получавшей только антибиотик, была низкой (8%). При добавлении к этой лечебной схеме имунофана (двукратное применение) процент выживших животных увеличился до 25%, а при семикратном введении иммуномодулятора в сочетании с тем же 3-дневным курсом антибиотика выживаемость животных уже составляла 33%, и при этом отмечено существенное увеличение показателя СПЖ по сравнению с группой, получавшей только доксициклин ($p < 0,05$).

Таким образом, нами показана целесообразность семидневного применения синтетического аналога гормона тимуса имунофана в сочетании со стандартной терапией антибиотиком при экстренной профилактике мелиоидозной инфекции в экспериментальных условиях.

Таблица 2 / Table 2

**Эффективность экстренной профилактики мелиоидоза
в зависимости от продолжительности применения иммуномодулятора /
Effectiveness of emergency prevention of melioidosis
depending on the frequency of immunomodulatory application**

№	Препараты / Preparations	Схема введения иммуномодулятора / Scheme of administration of immunomodulator	Схема ведения антибиотика / Scheme of antibiotic management	Летальность при заражении <i>B. pseudomallei</i> C-141 12 ЛД ₅₀ / Mortality in case of <i>B. pseudomallei</i> C-141 infection 12 LD ₅₀		
				Пало/взято / died/taken	% павших / % of deaths	СПЖ (сут.) / average life expectancy (days)
1	Доксициклин+ имунофан / Doxycycline + imunofan	-1, +1	+1, +2, +3	9/12	75	15,4 ± 2,6
2	Доксициклин + имунофан / Doxycycline + imunofan	-1, +1, +2, +3, +4, +5, +6	+1, +2, +3	8/12	67	16,9 ± 2,1*
3	Доксициклин / Doxycycline	—	+1, +2, +3	11/12	92	11,2 ± 1,7
4	Контроль (интактные) / Control (intact)	—	—	10/10	100	9,1 ± 1,5

Примечание: суточная доза доксициклина — 30 мкг; *различия достоверны по сравнению с группой мышей, получавших только доксициклин ($p < 0,05$) /

Note: daily dose of doxycycline is 30 mg; *the differences are significant in comparison with the group of mice receiving only doxycycline ($p < 0.05$).

**Эффективность экстренной профилактики мелиоидоза при использовании гетерологичных вакцин /
Effectiveness of emergency prevention of melioidosis with heterologous vaccines**

№	Препараты / Preparations/	Схема введения вакцины / Scheme of vaccine introduction	Схема введения антибиотика / The scheme of antibiotic administration	Выживаемость при заражении <i>B. pseudomallei</i> C-141 6 ЛД ₅₀ / Survival on infection <i>B. pseudomallei</i> C-141 6 LD ₅₀		
				выжило/взято/ survived/taken	% выживших / % Survivors	СПЖ, сут. / average life expectancy (days)
1	Чумная вакцина / Plague vaccine	-1	—	9/10	90	5,0
2	Чумная вакцина / Plague vaccine	-3	—	6/10	60	17,0 ± 1,9
3	Туляремиальная вакцина / Tularemia vaccine	-1	—	5/10	50	18,8 ± 1,8
4	Туляремиальная вакцина / Tularemia vaccine	-3	—	8/10	80	17,5 ± 2,9
5	Доксициклин / Doxycycline	—	+1, +2, +3	9/10	90	18,0
6	Контроль (интактные) / Control (intact)	—	—	2/10	20	14,0 ± 2,6

Примечание. Дозы: чумной вакцины — 10^6 м. кл.; туляремиальной вакцины — 10^2 м. кл.; доксициклина 2 мг (суточная) /
Note. Doses: plague vaccine — 10^6 microbial cells, of tularemia vaccine — 10^2 microbial cells, of doxycycline 2 mg (daily).

Средняя продолжительность жизни, сут. /
average life expectancy (days)

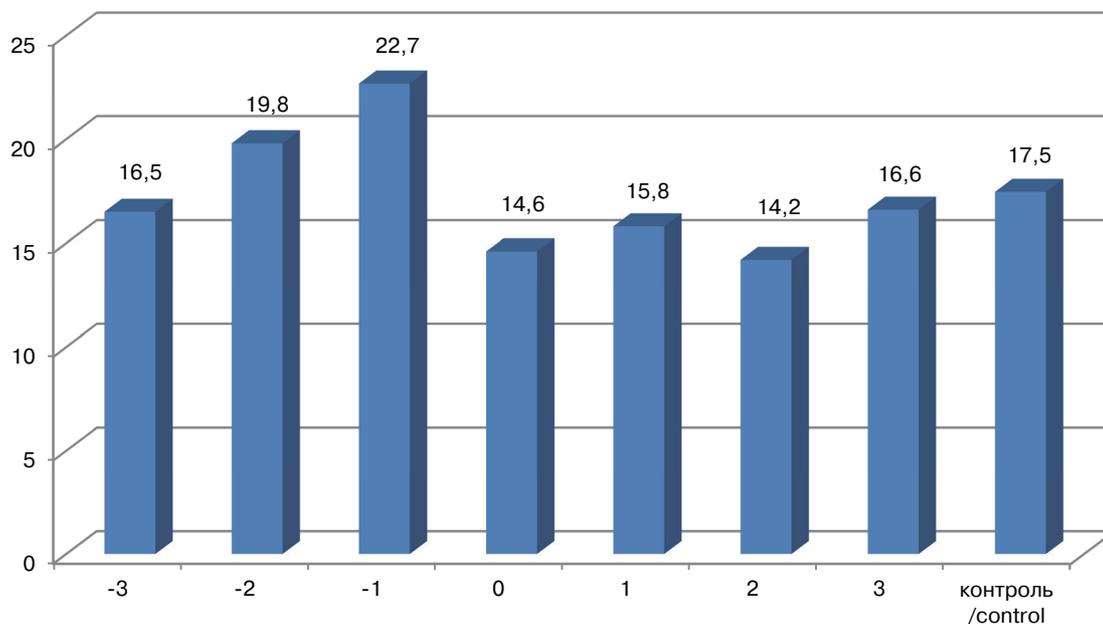


Рис. 1. Эффективность чумной вакцины при экстренной профилактике в зависимости от схемы ее применения
Примечание: по оси абсцисс — схема введения чумной вакцины относительно дня заражения («0»): (-3, -2, -1 — за 3, 2, 1 сут. до заражения, +1, +2, +3 — на 1, 2, 3 сут. после заражения), контроль (доксициклин, 2 мг/сут) /

Fig. 1. Effectiveness of plague vaccine in case of emergency prophylaxis depending on the regimen of its use
Note: on the abscissa axis is the scheme for administering the plague vaccine relative to the day of infection ("0"): (-3, -2, -1 — for 3, 2, 1 days before infection, +1, +2, +3 — 1, 2, 3 days after infection), control (doxycycline, 2mg/daily)

При испытании эффективности двух гетерологических вакцин (чумной и туляремийной), вводимых по двум схемам («-1» и «-3»), по сравнению с доксициклином, применявшимся в течение 3 сут. после заражения, было показано, что однократное введение чумной вакцины за 1 сут. до заражения (схема «-1») защищало 90% животных от 6 ЛД₅₀ вирулентной культуры возбудителя мелиоидоза (табл. 3).

Такой же уровень защиты обеспечивал и 3-дневный курс антибиотикотерапии доксициклином.

Введение мышам вакцины EV за 3 сут. до заражения (схема «-3») обеспечивало 60% защиту, применение туляремийной вакцины за 1—3 сут. до заражения защищало 50—80% животных. Использование туляремийной вакцины в качестве средства экстренной профилактики в последующих наших опытах не дало стабильных положительных результатов, что, скорее всего, связано с высокой остаточной вирулентностью и повышенной реактогенностью вакцинного штамма *F. tularensis* 15 НИИЭГ [21].

На белых мышах была оценена протективность вакцины EV в зависимости от сроков ее введения мышам относительно дня контрольного заражения мелиоидозом. Чумную вакцину вводили однократно за 1, 2, 3 сут. до заражения, в день заражения и на 1, 2, 3 сут. после заражения 15 ЛД₅₀ возбудителя мелиоидоза. Наиболее существенный защитный эффект чумной вакцины отмечен при ее введении за 1 сут. до заражения — 60% выживших, такой же уровень защиты зарегистрирован в группе животных, получавших в течение 3 дней доксициклин (2 мг в сут). Использование вакцины EV за 1 сут. до заражения приводило также к достоверному повышению сроков СПЖ ($p < 0,05$) (рис. 1).

Введение чумной вакцины за 2 сут. до заражения 15 ЛД₅₀ возбудителя мелиоидоза предотвращало гибель 40% мышей, 3 сут. до заражения — 30%, применение чумной вакцины в день заражения мелиоидозом защищало 30% животных. Если вакцина EV вводилась после заражения

возбудителем мелиоидоза, уровень защиты от мелиоидозной инфекции был низким — 10%.

Таким образом, проведенные эксперименты показали, во-первых, целесообразность включения имунофана в схему экстренной профилактики мелиоидоза, и, во-вторых, преимущества семикратного введения животным имунофана по сравнению с двукратным его применением.

Нами выявлена эффективность использования для стимуляции неспецифической резистентности к мелиоидозу гетерологичной чумной вакцины EV, наибольший защитный эффект которой отмечен при условии ее введения животным за 1 сут. до заражения возбудителем мелиоидоза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что способностью увеличивать резистентность к мелиоидозу в наших опытах обладали препараты, преимущественно воздействующие на Т-систему иммунитета. Доминирующая роль Т-клеток в иммунитете против мелиоидоза отмечена многими авторами. На самых ранних стадиях мелиоидозной инфекции зарегистрирована выраженная продукция ИФН- γ от НК-клеток и обычных Т-клеток при участии ИЛ-12 и ИЛ-18, а в антигениндуцированную фазу инфекции основную защитную роль играют CD4 Т-клетки, обеспечивающие специфический иммунный ответ клеточного типа [22]. По мнению P. Santanirand et al. [23], резистентность к острой мелиоидозной инфекции в определяющей степени зависит от степени продукции ИФН- γ , которая, в свою очередь, непосредственно связана с функциональным состоянием различных субпопуляций Т-клеток.

Использованные нами синтетические аналоги тимических гормонов бестим и имунофан усиливают дифференцировку и пролиферацию предшественников Т-лимфоцитов [24, 25]. Более высокая способность имунофана повышать резистентность к мелиоидозу у мышей по сравнению с бестимом и глутоксимом, по-видимому, связана с его более широким спектром неспецифического иммуностимулирующего действия.

Помимо стимуляции пролиферации предшественников Т-лимфоцитов имунофан в первые 3 сут. применения во время начальной, быстрой фазы своего действия, проявляет выраженный детоксикационный эффект: усиливает продукцию церулоплазмينا, лактоферрина, повышает активность каталазы, нормализует перекисное окисление липидов, ингибирует распад фосфолипидов клеточной мембраны и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением продукции медиаторов воспаления. При инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови.

Начиная с 2—3 сут. приема и до 7—10 сут. проявляется средняя фаза действия имунофана, характеризующаяся усилением реакций фагоцитоза и гибелью внутриклеточных бактерий и вирус. При этом имунофан способствует снижению уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-8, ФНО- α и восстановлению нормальной концентрации большинства белков острой фазы воспаления [11].

Выявленное нами протективное действие чумной вакцины, примененной в режиме экстренной профилактики экспериментального мелииоза, вероятно, является суммарным эффектом, включающим в себя прежде всего способность вакцины быстро мобилизовать неспецифические защитные механизмы иммунитета, а в более поздние сроки защитное действие вакцины, вероятно, дополняется специфическими компонентами за счет общих антигенов *Y. pestis* и *B. pseudomallei*. Во всех цитированных выше работах протективный эффект гетерологичных вакцин при мелииозе регистрировался по истечении довольно продолжительного вакцинального периода (2—3 недели) и ассоциировался с формированием иммунного ответа к перекрестно-реагирующим антигенам. Ни одна из этих вакцин не была применена в экспериментах на животных в режиме экстренной профилактики, т.е. непосредственно перед заражением мелииозом или в первые дни после него.

Таким образом, живая чумная вакцина при ее введении животным до заражения мелииозом способна выступать как самостоятельное средство экстренной профилактики мелииозной инфекции, сравнимое по эффективности с традиционной антибиотикотерапией. В данных условиях эксперимента протективное действие гетерологичной чумной вакцины основывается, главным образом, на ее способности стимулировать неспецифические факторы иммунитета, поскольку для специфического иммунного ответа (образование антител к перекрестно-реагирующим антигенам и накопление пула специфичных к этим антигенам Т-лимфоцитов-эффекторов) необходимо более длительное время (2—3 недели).

ВЫВОДЫ

1. Включение синтетического аналога гормонов тимуса имунофана в схему экстренной профилактики экспериментального мелииоза антибиотиком доксициклином повышает выживаемость и среднюю продолжительность жизни животных.

2. Использование для стимуляции неспецифической резистентности мышей к мелииозу гетерологичной чумной вакцины EV в режиме экстренной профилактики позволяет получить защитный эффект, сравнимый с курсом антибиотикотерапии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Илюхин В.И., Сенина Т.В., Трушкина М.Н., Шубникова Е.В., Антонов Ю.В., Андропова Н.В. Проблемы соответствия антибиотикочувствительности *in vitro* и эффективности химиотерапии инфекций, вызванных патогенными буркгольдериями // Антибиотики и химиотерапия. 2009. № 7—8. С. 19—23.
2. Экстренная профилактика и лечение опасных инфекционных болезней: Методические рекомендации / под общ. ред. В.В. Малеева. М., 2009. 128 с.
3. David Dance. Treatment and prophylaxis of melioidosis // Int J Antimicrob Agents. 2014. № 43(4). P. 310—318.
4. Батманов В.П., Илюхин В.И., Лозовая Н.А., Алексеев В.В. Экстренная профилактика заболеваний, вызванных вероятными бактериальными агентами биотерроризма // Санитарная охрана территорий государств-участников СНГ: проблемы биобезопасности и противодействия биотерроризму в современных условиях: Матер. IV межгосударственной науч.-практич. конф. государств-участников СНГ. Волгоград, 2005. С. 202—203.

5. Жукова С.И., Антонов В.А., Демьянова О.Б., Абдрахманова Р.О. Проблема экстренной профилактики инфекционных болезней (обзор) // *Волгоград научн-мед журн*. 2015. № 1 (45). С. 24—31.
6. Сенцова Т.Б. Современные иммуномодуляторы // *Справочник поликлинического врача*. 2004. № 5. С. 27.
7. Бондарева Т.А., Поярков А.Ю., Вахнов Е.Ю. Использование полиоксидония в комплексном лечении генерализованных форм экспериментальной чумы // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2009. № 99. С. 67—69.
8. Коготкова О.И., Буравцева Н.П., Юркевич Ю.В., Андропова Т.М. Способ экстренной профилактики сибиреязвенной инфекции у лабораторных животных. Патент № 2050857. 1995.
9. Канатбаев С.Г., Тен В.Б., Туяшев Е.К., Нысанов Е.С. Использование иммуномодуляторов при бруцеллезе животных // *Ветеринария сегодня*. 2013. № 3. С. 45—48.
10. Безпалько О.Р., Зиганин И.И., Долгушин В.Л., Рышков А.А., Колобов А.А., Симбирцев А.С. Бестим и беталейкин в комплексной терапии хронической гонококковой инфекции мочеполовых органов у женщин // *Цитокины и воспаление*. 2008. Т. 7. № 4. С. 58—62.
11. Кузник Б.И., Цыбиков М.Н., Лиханов И.Д., Борщевский В.С., Целев В.Л., Масло Е.Ю., Цыбиков Н.Н. Действие имунофана на уровень провоспалительных цитокинов и показатели системной воспалительной реакции у больных с острым гнойным перитонитом // *Анналы хирургии*. 2012. № 3. С. 30—33.
12. Островская П.Ю., Флак Г.А., Корсунская И.М., Сюч Н.И. Глутоксим в комплексной терапии урогенитальных инфекций у пациентов репродуктивного возраста // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. Серия: медицина. 2011. № 2. С. 139—146.
13. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В., Андропова Т.М. Отечественные иммуотропные лекарственные средства последнего поколения и стратегия их применения // *Фармакология*. 2002.
14. Немировская Т.И., Ковтун В.П., Абрамцева М.В., Александрова Н.В., Тарасов А.П., Салахова Р.Д., Волков В.А., Меркулов В.А. Иммуномодуляторы бактериальной природы, зарегистрированные в Российской Федерации // *Биопрепараты*. 2014. № 3. С. 19—26.
15. Илюхин В.И., Викторов Д.В., Пивень Н.Н., Абраменко А.В., Тимошин В.Б. Перекрестно-реагирующие антигены патогенных буркхольдерий и некоторых опасных возбудителей инфекционных болезней // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005. № 2. С. 14—19.
16. Манзенюк И.Н., Танина Е.А., Дорохин В.В., Калачев И.Я., Борзенков В.Н., Светоч Э.А. *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei*. Изучение иммунопатогенеза сапа и мелиоидоза. Гетерологичные вакцины // *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. № 6. С. 21—26.
17. Плеханова Н.Г., Алексеев В.В., Илюхин В.И., Сенина Т.В., Тихонов С.Н., Перепелицына С.В. Перспективы применения *Burkholderia thailandensis* и *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ для иммунизации при буркхольдериязах // *Проблемы особо опасных инфекций*. 2004. № 2. С. 56—57.
18. Илюхин В.И., Кисличкин Н.Н., Плеханова Н.Г., Сенина Т.В., Становая О.В. Экспериментальное обоснование возможности применения туляреминой живой вакцины для повышения резистентности к гетерологичным инфекционным заболеваниям // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005. № 2. С. 38—42.
19. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л., 1962. С. 180.
20. Лебедева И.А., Топорков А.В., Жукова С.И., Ротов К.А., Снатенков Е.А. Синтетические пептиды и рекомбинантные цитокины в схеме экстренной профилактики экспериментального мелиоидоза // *Цитокины и воспаление*. 2016. Том 15. № 2. С. 181—185.
21. Комбарова Т.И., Павлов В.М., Кравченко Т.Б., Титарева Г.М., Бахтеева И.В., Борзилов А.И., Коробова О.В., Вахрамеева Г.М., Миронова Р.И., Мокриевич А.Н. Сравнительная оценка реактивности туляреминой вакцины на различных биомоделях // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013. Т. 71. № 4. С. 54—62.
22. Haque A., Easton A., Smith D., O'Garra A., Van Rooijen N., Lertmemongkolchai G., Titball R.W., Bancroft G.J. Role of T-cells in innate and adaptive immunity against murine *Burkholderia pseudomallei* infection // *J. Infect. Dis*. 2006. Vol. 193. № 3. P. 370—379.
23. Santanirand P., Harley V.S., Dance D.A., Drasar B.S., Bancroft G.J. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with *Burkholderia pseudomallei* // *Infect. Immun*. 1999. Vol. 67. № 7. P. 3593—3600.
24. Караулов А.В. Клинико-иммунологическая эффективность применения имунофана при оппортунистических инфекциях // *Лечащий врач*. 2000. № 4. С. 52—55.
25. Петров А.В., Пигарева Н.В., Симбирцев А.С. Изучение действия иммуномодулятора бестима при пероральном введении на антигенспецифический иммунный ответ // *Матер. Межд. конгресса «Иммунитет и болезни: от теории к практике»* 3—7 окт. 2005. М., 2005. РАГС. С. 84—85.

Поступила 05.09.2018

Принята 14.09.2018

EMERGENCY PROPHYLAXIS OF EXPERIMENTAL MELIOIDOSIS USING SYNTHETIC IMMUNOMODULATORS AND HETEROLOGOUS VACCINES

**I.A. Khabarova, S.I. Zhukova, K.A. Rotov, E.A. Snatenkov,
A.V. Toporkov, D.V. Viktorov**

Volgograd Research Institute for Plague Control, Volgograd, Russia

Abstract. Melioidosis is a particularly dangerous infection caused by *Burkholderia pseudomallei*, against which a vaccine has not yet been created. In this regard, the development of effective treatment regimens and emergency prevention of melioidosis is very relevant. To improve the effectiveness of emergency prophylaxis of melioidosis, synthetic peptides (bestim, imunofan) and thiopoietin preparation glutoxim were used when combined with the antibiotic doxycycline. In addition, in experiments on white mice, the ability of heterologous vaccines (plague and tularemia), used in the emergency prevention mode, to increase the resistance of animals to melioidosis infection was assessed. It was shown that the most effective was imunofan, which, when combined with doxycycline, increased by 20% the survival rate of 5LD₅₀ *Burkholderia pseudomallei* infection and significantly increased the average life span of mice infected with 5—12 LD₅₀ ($p < 0.05$). The efficiency of use for stimulation of non-specific resistance to melioidosis of a heterologous plague vaccine EV, once administered 1 day prior to infection, protected 90% of mice from 6 LD₅₀ *Burkholderia pseudomallei* and 60% — with an increase in the infectious dose of the pathogen of melioidosis up to 15 LD₅₀. The same level of protection from melioidosis was provided by a 3 day course of antibiotic therapy with doxycycline. It was concluded that the tularemia vaccine is not suitable for immunostimulation in melioidosis due to its high residual virulence and reactogenicity.

Key words: melioidosis, immunity, emergency prophylaxis, synthetic immunomodulators, imunofan, heterologous vaccines

Correspondence Author:

Zhukova Svetlana Ivanovna, Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher. Volgograd Research Anti-Plague Institute. 400131, Volgograd, ul. Golubinskaya, 7. E-mail: svetlana25.01@yandex.ru SPIN 9447-2181, ORCID 0000-0001-6271-8390

Khabarova I.A. SPIN7269-3722, ORCID 0000-0003-1767-7790

Toporkov A.V. SPIN 4097-8232, ORCID 0000-002-3449-4657

Viktorov D.V. SPIN 6356-5876, ORCID 0000-0002-2722-7948

Rotov K.A. SPIN 4852-5591

Snatenkov E.A. SPIN 6760-7478, ORCID 0000-0001-5692-1229

REFERENCES

1. Ilyukhin V.I., Senina T.V., Trushkina M.N., Shubnikova E.V., Antonov Yu. V., Andronova N.V. Problems of the correspondence of antibiotic susceptibility in vitro and the effectiveness of chemotherapy of infections caused by pathogenic burkholderia. *Antibiotics and chemotherapy*. 2009. No. 7—8. P. 19—23.
2. Emergency prevention and treatment of dangerous infectious diseases. (Under the general editorship of academic RAMS Maleev V.V.) Methodical recommendations. M., 2009. 128 c.
3. David Dance. Treatment and prophylaxis of melioidosis. *Int J Antimicrob Agents*. 2014. No. 43 (4). P. 310—318.
4. Batmanov V.P., Ilyukhin V.I., Lozovaya N.A., Alekseev V.V. Emergency prevention of diseases caused by probable bacterial agents of bioterrorism. *Sanitary protection of the territories of the CIS member states: problems of biosafety and counteracting bioterrorism in modern conditions: Mater. IV interstate scientific-practical. Conf. of the CIS member states*. Volgograd, 2005. P. 202—203.
5. Zhukova S.I., Antonov V.A., Demyanova O.B., Abdrakhmanova R.O. The problem of emergency prophylaxis of infectious diseases (review). *Volgograd scientific-medical journal*. 2015. No. 1 (45). P. 24—31.
6. Sentsova T.B. Modern immunomodulators. *Handbook of a polyclinic*. 2004. No. 5. P. 27.
7. Bondareva T.A., Poyarkov A.Yu., Vakhnov E.Yu. The use of polyoxidonium in the complex treatment of generalized forms of experimental plague. *Problems of especially dangerous infections*. 2009. No. 99. P. 67—69.

8. Kogotkova O.I., Buravtseva N.P., Yurkevich Yu.V., Andronova T.M. A method for emergency prevention of anthrax infection in laboratory animals. Patent No. 2050857. 1995.
9. Kanatbaev S.G., Ten V.B., Tuyashev E.K., Nysanov E.S. The use of immunomodulators in animal brucellosis. *Veterinary Today*. 2013. № 3. P. 45—48.
10. Bezpalko O.R., Ziganshin I.I., Dolgushin V.L., Ryshkov A.A., Kolobov A.A., Simbirtsev A.S. Bestim and betaleukin in complex therapy of chronic gonococcal infection of the urogenital organs in a woman. *Cytokines and inflammation*. 2008. Т. 7. № 4. P. 58—62.
11. Kuznik B.I., Tsybikov M.N., Likhanov I.D., Borshchevsky V.S., Tsepelev V.L., Maslo E.Yu., Tsybikov N.N. Effect of imunofan on the level of proinflammatory cytokines and indices of systemic inflammatory reaction in patients with acute purulent peritonitis. *Annals of surgery*. 2012. № 3. P. 30—33.
12. Ostrovskaya P.Yu., Flax G.A., Korsunskaya I.M., Syuch N.I. Glutoxim in the complex therapy of urogenital infections in patients of reproductive age. *Bulletin of St. Petersburg University. Series: medicine*. 2011. № 2. P. 139—146.
13. Khaitov R.M., Pinegin B.V., Andronova T.M. Domestic immunotropic drugs of the latest generation and the strategy of their use. *Pharmacology*. 2002.
14. Nemirovskaya T.I., Kovtun V.P., Abramtseva M.V., Aleksandrova N.V., Tarasov A.P., Salakhova R.D., Volkov V.A., Merkulov V.A. Immunomodulators of bacterial nature registered in the Russian Federation. *Biopreparations*. 2014. № 3. P. 19—26.
15. Ilyukhin V.I., Viktorov D.V., Piven N.N., Abramenko A.V., Timoshin V.B. Cross-reacting antigens of pathogenic burkholderia and some dangerous pathogens of infectious diseases. *Journal of Microbiology, Epidemiologists and Immunobiology*. 2005. № 2. P. 14—19.
16. Manzenyuk I.N., Tanina E.A., Dorokhin V.V., Kalachev I.Ya., Borzenkov V.N. Svetoch E.A. Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei. The study of immunopathogenesis of glanders and melioidosis. Heterologous vaccines. *Antibiotics and chemotherapy*. 1999. № 6. P. 21—26.
17. Plekhanova N.G., Alekseev V.V., Ilyukhin V.I., Senina T.V., Tikhonov S.N., Perepelitsyna S.V. Prospects for the use of Burkholderia thailandensis and Francisella tularensis 15 NIIEG for immunization with burkchlderiosis. *Problems of especially dangerous infections*. 2004. № 2. P. 56—57.
18. Ilyukhin V.I., Kislichkin N.N., Plekhanova N.G., Senina T.V., Stanova O.V. Experimental substantiation of the possibility of using tularemia live vaccine to increase resistance to heterologous infectious diseases. *Journal of Microbiology, Epidemiologists and Immunobiology*. 2005. № 2. P. 38—42.
19. Ashmarin I.P., Vorobiev A.A. Statistical methods in microbiological studies. L., 1962. P. 180.
20. Lebedeva I.A., Toporkov A.V., Zhukova S.I., Rotov K.A., Snatenkov E.A. Synthetic peptides and recombinant cytokines in the scheme of emergency prophylaxis of experimental melioidosis. *Cytokines and inflammation*. 2016. Vol. 15. № 2. P. 181—185.
21. Kombarova T.I., Pavlov V.M., Kravchenko T.B., Titareva G.M., Bakhteeva I.V., Borzilov A.I., Korobova O.V., Vakhrameeva G.M., Mironova R.I., Mokrievidich A.N. Comparative evaluation of reactivity of tularemia vaccine on various biomodels. *Epidemiology and vaccine prevention*. 2013. Vol. 71. № 4. P. 54—62.
22. Haque A., Easton A., Smith D., O'Garra A., Van Rooijen N., Lertmemongkolchai G., Titball R.W., Bancroft G.J. Role of T-cells in innate and adaptive immunity against murine Burkholderia pseudomallei infection. *J. Infect. Dis.* 2006. Vol. 193. No. 3. P. 370—379.
23. Santanirand P., Harley V.S., Dance D.A., Drasar B.S., Bancroft G.J. Obligatory role of gamma interferon for host survival in a murine model of infection with Burkholderia pseudomallei. *Infect. Immun.* 1999. Vol. 67. No. 7. P. 3593—3600.
24. Karaulov A.V. Clinical and immunological efficacy of imunofan in opportunistic infections. *The attending physician*. 2000. № 4. P. 52—55.
25. Petrov A.V., Pigareva N.V., Simbirtsev A.S. The study of the action of the immunomodulator is topical when administered orally to an antigen-specific immune response. *Mater. Int. Congress "Immunity and Disease: from theory to practice" 3—7 Oct 2005*. 2005, RAGS. P. 84—85.

Received 05.09.2018

Accepted 14.09.2018



**ОБЪЯВЛЕНИЕ ОБ ОТЗЫВЕ СТАТЕЙ
научно-периодического журнала
«Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина»**

По просьбе авторов и на основании решения редакционной коллегии отзываются публикации:

1. *Протасов А.В., Каитова З.С.* Случаи из практики: выбор метода хирургического лечения гигантской пахово-мошоночной грыжи (клиническое наблюдение). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015. № 2. С. 113—118.
2. *Кондырев Н.М., Копенкин С.С., Скороглядов А.В.* Способ ранней диагностики повреждений вращающей манжеты плеча. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015. № 4. С. 69—74.

В связи с нарушением этики научных публикаций по решению редакционной коллегии отзываются следующие публикации:

3. *Афонина Н.А.* Оценка показателей здоровья подростков на примере Рязанской области. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016. № 3. С. 83—87.
4. *Егиев В.Н., Майорова Ю.Б., Мелешко А.В., Зорин Е.А.* Определение качества жизни пациентов с морбидным ожирением с одномоментным анализом трех опросников — SF-36, GIQLI и анкеты индекса качества жизни. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016. № 2. С. 189—196.
5. *Анашкина М.В., Измайлов Т.Р., Кунда М.А.* Современное состояние лечения первичных опухолей головного мозга 3 степени злокачественности (grade III). Молекулярно-генетические аспекты. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2015. № 4. С. 49—54.
6. *Глаголев Н.А., Сахно Ю.Ф., Блинов В.С.* Компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и плевры (ОБЗОР). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2016. № 1. С. 39—53.
7. *Огурцов П.П., Гармаш И.В., Гуцин А.Е., Тарасенко Е.В., Мяндина Г.И., Аришева О.С., Поликарпова Т.С.* Биологические факторы риска развития алкогольной зависимости и алкогольного цирроза печени. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2013. № 3. С. 5—10.
8. *Огурцов П.П., Поликарпова Т.С., Гармаш И.В., Аришева О.С., Гуцин А.Е., Тарасенко Е.В., Мяндина Г.И.* Биологические факторы риска развития алкогольной зависимости и алкогольного цирроза печени. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № 3. С. 26—30.
9. *Иржанов Ж.А., Чибисов С.М., Шастун С.А.* Анализ смертности на дому городского населения по данным муниципальной поликлиники. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2012. № 2. С. 129—132.
10. *Бицаева А.В., Попадюк В.И., Фомина А.В.* Оценка качества амбулаторной помощи больным с заболеваниями полости носа и околоносовых пазух (по данным социологического опроса). Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2014. № 1. С. 73—78.
11. *Глаголев Н.А., Сахно Ю.Ф., Блинов В.С.* Компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и плевры (обзор). 2016. № 1. С. 39—53.



ANNOUNCEMENT ON THE RETRACTION OF THE ARTICLES of scientific and periodic journal “Rudn journal of medicine”

At the request of the authors and on the basis of the decision of the editorial board, there are withdrawn the articles:

1. Protasov A.V., Kaitova Z.S. The Choice of Method of Surgical Treatment of a Giant Inguinal Scrotal Hernia (clinical case). RUDN Journal of Medicine. 2015;(2):113—118.
2. Kondirev N.M., Kopenkin S.S., Scoroglyadov A.V. Method for Early Diagnosis of Damage to the Rotator Cuff. RUDN Journal of Medicine. 2015;(4):69—74.

In connection with the violation of the ethics of scientific publications, the following publications are withdrawn on the basis of the decision of the editorial board:

3. Afonina N.A. Evaluation of Teenager’s Health Indicators (on example of Ryazan’ region). RUDN Journal of Medicine. 2016;(3):83—87.
4. Egiyev V.N., Mayorova Yu.B., Meleshko A.V., Zorin E.A. Determination of Quality of Life of Patients (Ikzh) Morbidny Obesity with the One Stage Analysis of Three Questionnaires — SF-36, GIQLI and questionnaires of IKZH. RUDN Journal of Medicine. 2016;(2):189—196.
5. Anashkina M.V., Izmailov T.R., Kunda M.A. The Modern State of Treatment for Primary Brain Tumors 3 Degree of Malignancy (Grade III). Molecular Genetic Aspects. RUDN Journal of Medicine. 2015;(4):49—54.
6. Glagolev N.A., Sakhno Yu.Ph., Blinov V.S. Computed Tomography in the Diagnosis of Diseases of the Lungs and Pleura. RUDN Journal of Medicine. 2016;(1):39—53.
7. Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Guschin A.E., Tarasenko E.V., Myandina G.I., Arisheva O.S., Polikarpova T.S. The biological factors influence alcoholic liver disease progression. RUDN Journal of Medicine. 2013;(3):5—10.
8. Ogurtsov P.P., Garmash I.V., Guschin A.E., Tarasenko E.V., Myandina G.I., Arisheva O.S., Polikarpova T.S. The biological factors influence alcoholic liver disease progression. RUDN Journal of Medicine. 2012;(3):26—30.
9. Irzhanov J.A., Chibisov S.M., Shastun S.A. Analysis of domiciliary deaths of urban population. RUDN Journal of Medicine. 2012;(2):129—132.
10. Bitsaeva A.V., Popadyuk V.I., Fomina A.V. Assessment of quality outpatient care of patients with diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses (according to a sociological survey). RUDN Journal of Medicine. 2014;(1):73—78.
11. Glagolev N.A., Sakhno Yu.Ph., Blinov V.S.. Computed tomography in the diagnosis of diseases of the lungs and pleura. RUDN Journal of Medicine. 2016;(1):39—53.



ОТКРЫТИЕ НАУЧНОГО ЦЕНТРА МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ В РУДН

Иммунология, как фундаментальная, так и клиническая, — важное направление современной медицинской науки. Это подтверждается тем, что в этом году Нобелевскую премию по физиологии и медицине получили иммунологи из США и Японии — Джеймс Аллисон и Тасуко Хондзе за разработку нового вида терапии рака — «блокады иммунных чек-поинтов», которая позволяет бороться с опухолями, используя иммунную систему.

Наш университет не отстает от современных тенденций в медицине. В конце 2017 года было принято решение о создании на базе кафедры иммунологии и аллергологии медицинского института РУДН Научного центра молекулярной аллергологии и иммунологии, открытие которого состоялось 18 октября 2018 года в корпусе АТИ. На этом важном инновационном мероприятии удалось побывать нашему корреспонденту.

Вступительную речь произнес директор медицинского института, доктор медицинских наук Алексей Юрьевич Абрамов: «Открытие Научного центра молекулярной аллергологии и иммунологии — это большой шаг для нашего университета. Успехи, достигнутые сотрудниками кафедры иммунологии и аллергологии медицинского института РУДН, возглавляемой академиком Р.И. Сепиашвили, известны далеко за пределами России и позволили сегодня собрать здесь ведущих российских и иностранных ученых».

Продолжил выступление заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии медицинского института и кафедры аллергологии и иммунологии факультета непрерывного медицинского образования член-корреспондент РАН, академик АН Грузии, президент Всемирной организации по иммунопатологии и Союза аллергологов и им-

мунологов СНГ Реваз Исмаилович Сепиашвили: «Сегодня мы собрались здесь, чтобы не только познакомиться с ведущими учеными мира, стоящими у истоков молекулярной и клинической аллергологии, но и провести мастер-класс для победителей первой Международной Олимпиады по аллергологии и иммунологии среди студентов и молодых ученых до 33 лет, сотрудников, аспирантов, докторантов и клинических ординаторов РУДН.

За последние годы во всем мире достигнуты революционные успехи в аллергологии. В настоящее время диагностика аллергии проводится на молекулярном уровне, где используют не аллергенные экстракты, а отдельные компоненты аллергенов. Новая молекулярная диагностика меняет порядок тестирования и начинается со сложного IgE-анализа с помощью микрочипов на приборе ImmunoCAP. Молекулярная диагностика в пробирке позволяет повысить точность диагностики аллергии, оценить риск развития тяжелой ее формы, идентифицировать пациентов для единственного патогенетически значимого лечения — аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ). Разработка рекомбинантных аллерговакцин на основе В-клеточных эпитопов является новым направлением для улучшения иммунотерапии и профилактики. Решением именно этих проблем займется наш Научный центр».

На открытии выступили также всемирно известные ученые из ведущих профильных научных организаций: президент Американского колледжа по аллергологии, астме и иммунологии профессор Брайан Мартин (Bryan Martin); президент Американской академии по аллергологии, астме и иммунологии, член Совета директоров

Всемирной организации по аллергии профессор Дана Валлас (Dana Wallace).

Заведующий отделом патофизиологии и молекулярной аллергологии Венского медицинского университета, патриарх и создатель совершенно нового научного направления — молекулярной аллергологии, ученый с мировым именем Рудольф Валента (Rudolf Valenta) не только выступил с приветственным словом, но и рассказал о новых тенденциях и перспективах молекулярной аллергологии для диагностики, профилактики и персонализированной медицины.

Заслуженный врач РФ, профессор международного уровня кафедры иммунологии и аллергологии МИ РУДН, доктор медицинских наук Татьяна Александровна Славянская в своем приветствии гостям и участникам мероприятия рассказала об исследованиях в области молекулярной иммунологии, которые проводятся на кафедре, в частности об изучении молекулярных механизмов противоопухолевого иммунитета и создании вакцины против уротелиального рака. Также она представила присутствующим победителей

I Международной олимпиады по аллергологии и иммунологии среди студентов и молодых ученых до 33 лет, в которой приняли участие более 300 человек из разных стран мира.

Мастер-класс по молекулярной аллергологии провела ученица профессора Р. Валента из Венского медицинского университета Юлия Дорофеева, победительница олимпиады, занявшая первое место среди молодых ученых до 33 лет в номинации «Аллергология».

Научный центр молекулярной аллергологии и иммунологии медицинского института РУДН планирует проводить научные исследования по изучению молекулярных механизмов иммуноопосредованных заболеваний и разработке инновационных методов/технологий в области молекулярной аллергологии и иммунологии, а также создавать и развивать новые междисциплинарные медицинские направления и программы, привлекая студентов, молодых ученых РУДН и ведущих зарубежных специалистов для реализации совместных научных проектов.

Заслуженный врач России,
профессор кафедры иммунологии и аллергологии
медицинского института РУДН **Т.А. Славянская**

ИТОГИ I МЕЖДУНАРОДНОЙ ОЛИМПИАДЫ ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ И МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ДО 33 ЛЕТ

В рамках XII Всемирного конгресса по астме, ХОБЛ и иммунопатологии, I Международного конгресса по молекулярной аллергологии и Всемирной школы по аллергии (WATS) 18 октября 2018 года состоялся МАСТЕР-КЛАСС ПО МОЛЕКУЛЯРНОЙ АЛЛЕРГОЛОГИИ при участии ведущих отечественных и зарубежных ученых: академика **Р.И. Сепиашвили**, профессоров **Т.А. Славянской** и **Rudolf Walenta** — руководителя отдела патофизиологии Венского медицинского университета, Past-Президентов Амери-

канского колледжа по аллергии, астме и иммунологии (АСААИ), профессоров **Dana Wallace** и **Bryan Martin** из США. 20 и 21 октября 2018 года был проведен второй тур Международной олимпиады по аллергологии и иммунологии среди студентов и молодых ученых до 33 лет, на котором выступили победители и призеры.

Всего в Олимпиаде приняли участие более 300 молодых ученых и студентов из разных стран мира. Международное жюри определило победителей в 4-х номинациях:

РАЗДЕЛ: АЛЛЕРГОЛОГИЯ		НОМИНАЦИЯ: СТУДЕНТЫ	
Быстрицкая Елизавета	Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия	Эпигенетика рецепторов врожденного иммунитета и их роль в патогенезе бронхиальной астмы	I
Агеева Ирина Викторовна	Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия	Анализ TLR9-индуцированного экспрессионного профиля цитокинов TGF-β и TNF-α в различных фенотипических группах больных бронхиальной астмой	II
Singh Akshay	New Vision University, Tbilisi, Georgia; India	Stratification and treatment of non type — 2 severe asthma	III
Пономарева Саина Иннокентьевна	Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия	Роль стафилококковой инфекции в течении атопического дерматита у детей	III
РАЗДЕЛ: АЛЛЕРГОЛОГИЯ		НОМИНАЦИЯ: МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ	
Dorofeeva Yulia	Medical University of Vienna, Vienna Austria	Molecular, structural and immunological characterization of the recombinant wild-type-like versions of the major Parietaria allergens, Par j 1 and Par j 2	I
Seme do Filipa	Hospital de São Bernardo, Centro Hospitalar de Setúbal, E.P.E, Portugal	Der p 1, Der p 2, Der p 23 -House Dust Mite major allergens sensitization profile in a Portuguese population	II
Витчук Александр Владимирович	Смоленский государственный медицинский университет, Смоленск, Россия	Разработка критериев включения витамина D в комплексную терапию больных хронической спонтанной крапивницей на основании изучения метаболизма витамина D	III
Levan Chelidze	Tbilisi State Medical University, M. Iashvili Central Pediatric Hospital, Tbilisi Georgia, Tskhaltubo Scientific Research Institute of Allergy, Asthma and Clinical Immunology Immunology, Tskhaltubo, Georgia	Allergic Rhinitis, Bronchial Asthma, Atopic Dermatitis in Children's Population.	III
Аляхнович Наталья Сергеевна	Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь	Влияние титана диоксида на иммунный ответ и развитие пищевой аллергии	III

РАЗДЕЛ: ИММУНОЛОГИЯ		НОМИНАЦИЯ: СТУДЕНТЫ	
Джуманиязова Энар Денисовна	Российский университет дружбы народов, Москва, Россия	Антигенные и молекулярно-генетические маркёры диагностики и прогнозирования при уротелиальном раке	I
Волошан Олег Александрович	Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия	Аптамеры — аналоги моноклональных антител	II
Миронова Ольга Борисовна	Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия	Анализ гомозиготных нонсенс-мутаций гена ZNF341 у лиц, страдающих аутосомно-рецессивной формой гипер-IgE-синдрома, и их роли в регуляции экспрессии гена STAT3	III
Джафаров Керим Физулиевич	Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия	Ассоциация экспрессии гена TLR9 с осложнениями при аллогенной трансплантации почки	III
РАЗДЕЛ: ИММУНОЛОГИЯ		НОМИНАЦИЯ: МОЛОДЫЕ УЧЕНЫЕ	
Филина Александра Борисовна	НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия	Изучение влияния TLR лигандов и CXCL12 на миграцию опухолевых клеток	I
Стёганцева Мария Владимировна	Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь	Иммунологическая эффективность ДНК-вакцинации против нейробластомы на основе гена PHOX2B в комбинации с полиэтиленимином и Salmonella Enterica	I
Янкелевич Ирина Алексеевна	Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия	Молекулярные факторы врожденного иммунитета в регуляции нейроэндокринных и иммунных реакций при стрессе	II
Понасенко Ольга Анатольевна	Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия	Анализ ассоциации полиморфного маркера A+1267G в гене HSP70-2 и его экспрессии у женщин с длительным стрессом	III
Павленко Валерия Николаевна	Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия	Дифференцированные эффекты рекомбинантного IFN γ 45:2b на мембранную экспрессию CD16, CD66b, CD33, CD11b нетрансформированных и экспериментально трансформированных in vitro нейтрофильных гранулоцитов здоровых детей	III
Нгуен ТхиЗеу Лена	Институт иммунофизиологии, Москва, Россия	Экспериментальное моделирование in vitro трансформированной при хронической герпес-вирусной инфекции субпопуляции IFN α / β R1+IFN γ R+TLR4+ нейтрофильных гранулоцитов	III
Mazmishvili Ketevan	Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia	Impact of Radiofrequency ablation on plasma cytokines in patients with unresectable liver cancer	III