10. Сомов Г.П., Покровский В.И., Беседнова Н.Н. Псевдотуберкулез. — М.: Медицина, 1990.
11. Юзвик Л.Н., Агапов В.А., Ежинов И.П. // Науч.-производств. конф. «Медико-ветеринарные аспекты листериоза». — Покров, 1993. — С. 23—25.
12. Тартаковский И.С., Малеев В.В., Ермолаева С.А. Листерии: роль в инфекционной патологии человека и лабораторная диагностика. — М.: Медицина, 2002.
13. Farber J.M., Peterkin P.I. // *Microbiol. Rev.* - 1991. - Vol. 55, No. 3. - P. 476-511.
14. Vazquez-Boland J.A., Kuhn M., Berche P. et al. // *Clin. Microbiol. Rev.* - 2001. - Vol. 14. - P. 584-640.

Поступила в редакцию 14.05.2008.

DISTRIBUTION OF THE LISTERIA MONOCYTOGENES IN MICE IN TERRITORY OF PRIMORSKI KRAI
E.A. Zajitseva¹, S.A. Ermolaeva², G.P. Somov¹

¹ Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok), ² Scientific research institute of epidemiology and microbiology named by N.F. Gamalei, RAMS (Moscow)

Summary — Distribution of bacteria *Listeria* among mice rodents caught in territory of Primorsky Krai is investigated, and separate factors of pathogenicity of the activator, necessary infections at the certain stages and resulting in persisting it in an organism of rodents are revealed. It is marked, that among the surveyed rodents *Listeria* have been found out in the field mouse, it is East-Asian mice, red mice. Over the group of animals on a parameter of *Listeria* infection was dominated with the field mouse (*Apodemus agrarius*), living on flat territory of Primorsky Krai and among it — *L. monocytogenes* which is pathogenic for the human and animals was allocated. Researches have shown existence of epizootic process of *Listeria* in a population of mice rodents in territory of Primorsky Krai which under certain conditions can be a source of an infection.

Keywords: *Listeria*, rodents, factors of pathogenicity, internalin.

Pacific Medical Journal, 2008, No. 2, p. 65-69.

УДК616.61-008.6-085:[616.98:578.833.29

Ю.Г. Образцов¹, А.Ф. Попов², В.А. Иванис², Т.В. Кушнарeva³

¹ Военно-морской клинический госпиталь ТОФ (г. Владивосток), ² Владивостокский государственный медицинский университет, ³ НИИ эпидемиологии и микробиологии СО РАМН (г. Владивосток)

ЭТИОТРОПНАЯ ТЕРАПИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, рибавирин, лечение.

У 20 больных с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом применена ступенчатая методика терапии виразолом (внутривенное введение 16 мг/кг 4 раза в сутки) в течение 3 дней с последующим приемом верорибавирина внутрь (1000 мг в сутки — 5 дней). Начало терапии у всех больных приходилось на 4—5-й дни болезни. У пациентов, получавших виразол, быстрее нормализовалась температура тела, исчезали боли в животе и области поясницы, меньше была продолжительность олигурии, отсутствовал геморрагический синдром. Продолжительность обнаружения РНК хантавируса в крови 20 пациентов, получавших виразол и рибавирин, была меньше, чем у пациентов, не получавших противовирусные препараты. Установлено положительное влияние виразола на иммунопатогенез инфекции, что подтверждено данными уровня цитокинов.

В последние годы все большее признание завоевывает этиотропная терапия вирусных инфекций. Известный противовирусный препарат рибавирин, обладающий широким спектром активности против РНК- и ДНК-содержащих вирусов, используется в терапии острых и хронических рецидивирующих инфекций. Опыт применения рибавирина и его аналогов (виразол, рибамидил) у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом (ГЛПС), ассоциированной с серотипами Хантаан в Китае (1991—1994), Пуумала — в России (1991, 1993, 2000), и хантавирусным легочным синдромом, вызванным вирусом Син Номбре в США (1994), показал его эффективность в ранние сроки болезни. Высокую оценку получили рандомизированное плацебоконтролируемое лечение ГЛПС рибавирином в Китае в 1988—1994 гг., когда впервые было установлено быстрое снижение

вирусной нагрузки у 242 больных. Главным показателем эффективности в этом исследовании было статистически значимое снижение летальности (в 7 раз по сравнению с плацебо). Изучена клиническая эффективность препарата: на фоне приема рибавирина отмечалось уменьшение продолжительности лихорадки, олигурии, снижение риска развития геморрагического синдрома. Авторы показали более высокую эффективность при парентеральном введении рибавирина. J.W. Huggins et al. (1988), Y. Zhang et al. (1992), Z.O. Yang et al. (1992), участвуя в этой серии клинических испытаний, проанализировали динамику виремии методами изоляции вируса и определения иммуноглобулин М в непрямом методе флуоресцирующих антител и ELISA [4, 6, 7]. Терапевтический эффект рибавирина заключался в быстром прерывании репликации хантавируса при достижении нагрузочной дозы препарата (33 мг/кг). Подтверждение противовирусной эффективности рибавирина нашло отражение и в результатах недавних исследований W. Severson et al. [5], изучавших механизмы прекращения репликации хантавируса.

В отечественной клинической практике этиотропная терапия ГЛПС не укрепилась, учитывая неэффективность противовирусных препаратов в более поздние сроки болезни, когда госпитализируется большая часть пациентов с тяжелыми формами инфекции и ее исход определяет не вирусная нагрузка, а полиорганная недостаточность и неотложные состояния. Отрицательное отношение к этиотропной терапии подкреплялось мнением о коротком периоде виремии

при ГЛПС, трудностью дозирования рибавирина, невозможностью приема препарата внутрь у больных с тяжелым течением инфекции. В последнее десятилетие разработку методов генной диагностики позволило констатировать индикацию РНК хантавируса более продолжительное время (до 15–18-го дня болезни), что диктует необходимость применения противовирусных средств в период разгара болезни [1, 2, 3].

Целью настоящего исследования явился анализ эффективности рибавирина в лечении больных ГЛПС.

В наших исследованиях применена инфузионная форма рибавирина — виразол (ICN Pharmaceuticals, Швейцария) у 20 больных с тяжелой формой ГЛПС, ассоциированной с серотипами Хантаан (16 чел.) и Сеул (4 чел.), а также пероральная форма — вероривавирин (ЗАО «Верофарм», Россия).

Использовалась ступенчатая методика лечения виразолом (внутривенное введение 16 мг/кг 4 раза в сутки в течение 3 дней с последующим приемом вероривавирина внутрь 1000 мг в сутки — 5 дней). Начало лечения у всех больных приходилось на 4–5-й день болезни. Эффективность лечения оценивали при сравнении динамики клинических синдромов ГЛПС, качественной индикации РНК хантавируса и иммунологических тестов в группе из 20 больных. Контролем послужили 20 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу и тяжести ГЛПС, в комплекс традиционной патогенетической терапии которых не были включены препараты рибавирина.

Определение цитокинов в сыворотке крови: фактора некроза опухоли- α (TNF- α), интерлейкинов (IL) 8 и 10, γ -интерферона (IFN- γ) проводили с использованием специфических реактивов фирмы R&D. Diagnostics Inc. (США) методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа согласно прилагаемой инструкции. Учет результатов выполняли с помощью иммуноферментного анализатора Multiscan (Финляндия). Содержание цитокинов в сыворотке крови исследовалось двукратно — в раннюю и позднюю стадии заболевания — с интервалом в 7–10 дней. Расчеты количества цитокинов проводили путем построения калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл). Чувствительность применяемых реактивов составляла 1 пкг/мл.

При анализе клинических проявлений у пациентов, получавших виразол, отмечена достоверная позитивная динамика болезни. Гораздо быстрее нормализовалась температура тела, период лихорадки составил $3,3 \pm 1,8$ дня (в контрольной группе — $5,6 \pm 1,9$). Уменьшилась по сравнению с контролем и продолжительность некоторых ведущих симптомов: головной боли ($5,3 \pm 0,4$ против $7,9 \pm 0,2$ дня), рвоты ($3,3 \pm 1,2$ против $7,1 \pm 0,5$ дня). Быстрее исчезали боли в животе и области поясницы ($3,5 \pm 1,1$ против $5,5 \pm 1,0$ дня). Характерным было отсутствие прогрессирования геморрагического синдрома и угрожающих массивных кровотечений. Очевидной оказалась и динамика острой почечной

недостаточности. Так, в опытной группе не зарегистрирована анурия, меньше была продолжительность олигурии ($1,8 \pm 0,4$ против $3,4 \pm 0,6$ дня). Картина ультразвукового исследования почек через неделю после начала терапии показала более ускоренные темпы уменьшения отека паренхимы почек у пролеченных виразолом пациентов ($1,2 \pm 0,1$ и $0,5 \pm 0,3$ см), причем ни в одном случае не потребовался гемодиализ. Несмотря на почти одинаковую продолжительность нарастания азотемии, максимальные уровни мочевины и креатинина сыворотки крови были достоверно ниже у больных опытной группы (уровень мочевины — $16,5 \pm 1,2$ против $21,2 \pm 1,05$ ммоль/л в контроле). Характерно, что с началом терапии виразолом увеличение уровня креатинина (в отличие от мочевины) не наблюдалось ни у одного больного. Достоверные различия в величине показателей зарегистрированы в отношении аланиновой трансаминазы, характеризующей цитолитические процессы в печени ($40,8 \pm 1,2$ против $48,0 \pm 2,1$ ммоль/л в контроле). Уровень же аспаратаминотрансферазы не зависел от варианта лечения и был сходен в обеих группах пациентов. Данные гемостезиограммы, в том числе и по количеству тромбоцитов, существенных различий в показателях двух групп не выявили.

Продолжительность обнаружения РНК хантавируса у 20 пациентов, получавших виразол и рибавирин, была меньше, чем у пациентов без включения в комплекс терапии противовирусных средств. Так, на фоне парентерального введения виразола через 1–2 дня РНК вируса обнаруживалась у 12 из 20 больных (62%) в отличие от контрольной группы, в которой РНК выявлялась в 85% наблюдений — у 17 из 20 больных. В среднем РНК в опытной группе обнаруживалась до 4–5-го дня болезни, в контрольной группе до 8–9-го дня (табл. 1).

Наиболее впечатляющие доказательства влияния виразола на иммунопатогенез ГЛПС получены при исследовании уровня цитокинов, от профиля которых зависит тип иммунного ответа и, следовательно, функции активируемых эффекторных клеток (табл. 2). Уровни провоспалительных TNF- α и IFN- γ в обеих группах исходно (на 5–7-й дни болезни) отличались противоположными значениями. Так, уровень TNF- α превысил показатели нормы в 15 раз, предполагая процессы цитотоксичности, прокоагулянтности и активизации эндотелиальных клеток к адгезии. Содержание IFN- γ , главного активатора макрофагов, напротив, было снижено в 7 раз, что показывает преобладание преимущественно гуморального типа иммунного ответа.

Через 8 дней лечения данные показатели значительно отличались в опытной и контрольной группах. Так, уровень TNF- α на фоне этиотропной терапии снизился вдвое, а в контрольной сохранялся высоким. Это подтверждает значение вирусного фактора в патогенезе системных сосудистых эффектов TNF- α : повышения проницаемости клеточных мембран и цитотоксичности к инфицированному сосудистому эндотелию. Динамика IL-10 также была позитивной в опытной группе

Таблица 1

Обнаружение РНК хантавируса у больных ГЛПС с учетом противовирусной терапии

Сроки обнаружения РНК хантавируса, дни	Кол-во больных, абс.	
	опыт	контроль
Исходно	20	20
После 1–2	12	17
После 3–4	3	12
После 5–6	2	11
После 7–10	0	6
После 11–14	0	2
После 15–18	0	0
После 19–20	0	0

Таблица 2

Уровень цитокинов в сыворотке крови больных ГЛПС при противовирусной терапии ($M \pm m$), пг/мл

Цитокин	Норма	До лечения (обе группы)	После лечения	
			опыт	контроль
TNF- α	4,2 $\pm$ 1,2	61,5 $\pm$ 0,84 ¹	31,8 $\pm$ 2,9 ^{1,2}	48,1 $\pm$ 4,9 ^{1,2,3}
IFN- γ	14,3 $\pm$ 1,7	2,01 $\pm$ 0,50 ¹	3,1 $\pm$ 0,4 ¹	2,9 $\pm$ 0,2 ¹
IL-10	13,9 $\pm$ 0,7	118,6 $\pm$ 4,40 ¹	83,9 $\pm$ 0,91 ^{1,2}	105,6 $\pm$ 0,85 ^{1,2,3}
IL-10/ IFN- γ	0,9 $\pm$ 0,01	59,0 $\pm$ 0,03 ¹	27,06 $\pm$ 0,9 ^{1,2}	36,4 $\pm$ 0,5 ^{1,2,3}

¹ Разница по сравнению с нормой статистически значима.

² Разница до и после лечения статистически значима.

³ Разница с опытом после лечения статистически значима.

пациентов, где уровень цитокина после лечения снизился достоверно больше, чем в контроле.

Динамика очень низких уровней IFN- γ , напротив, в обеих группах наблюдения статистически не различалась, что свидетельствует о сохранении нарушений клеточного звена иммунного ответа на фоне этиотропной терапии, что, вероятно, связано со снижением функциональной активности Т-лимфоцитов — продуцентов IFN- γ . Иммунорегуляторный коэффициент IL-10/IFN- γ , благодаря усилению продукции IL-10, после лечения у больных опытной группы оказался вдвое ниже исходных значений в отличие от контрольной группы. Это демонстрирует реальный дефицит IFN- γ , несмотря на проведенное этиотропное лечение (табл. 2).

Таким образом, зарегистрирована эффективность виразола при тяжелом течении ГЛПС как по клиническим (уменьшение выраженности токсикоза и почечной недостаточности), так и вирусологическим (быстрое снижение виремии) показателям. Установлено также положительное влияние препарата на иммунологические показатели. Больные с легкими формами ГЛПС независимо от этиологического агента не нуждаются в противовирусной терапии, что согласуется с отсутствием выраженных изменений в клинико-лабораторных показателях и иммунном ответе. Больным со среднетяжелыми формами Сеул-инфекции также не показана противовирусная тера-

пия. В отношении больных с тяжелой формой Сеул-инфекции подход к противовирусной терапии должен быть индивидуальным, с учетом преморбидного фона и фазы течения. Пациенты со среднетяжелыми формами ГЛПС, ассоциированной с вирусом Хантаан, в ранней фазе заболевания нуждаются в противовирусной терапии при наличии критериев прогноза тяжелого течения и, безусловно, всем больным с тяжелыми формами болезни показана противовирусная терапия [1].

Литература

1. Иванис В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорригирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом в регионе циркуляции разных серотипов хантавирусов: дис.... д-р мед. наук. — Владивосток, 2004.
2. Образцов Ю.Г. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом у военнослужащих в Приморском крае (клинико-эпидемиологическая характеристика и возможность этиотропной терапии): дис.... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2005.
3. Слонова Р.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России (вирусологические и эколого-эпидемиологические аспекты): дис. ... д-р мед. наук. — М., 1993.
4. Huggins J. W., Kim G. R., Brand O. M. // *Proceedings of Int. Symp. on Hemorrhagic Fever with renal syndrome. — Hubei (China), 1988. — P. 74.*
5. Severson W. E., Schmaljohn C. S., Javadian A. et al. // *J. Virol. — 2003. — Vol. 77, No. 1. — P. 481–488.*
6. Yang W., Bai X., Zhang W. // *2nd Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: abstracts. — Beijing (China), 1992. — P. 48.*
7. Zhang T. M., Huggins J. W., Jang Z. Q., et al. // *2nd Int. Conf. on Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome: abstracts. — Beijing (China), 1992. — P. 157.*

Поступила в редакцию 14.05.2008.

ETHIOLOGIC THERAPY OF THE HEMORRHAGIC FEVER WITH NEPHRITIC SYNDROME

Yu. G. Obratsov¹, A. F. Popov², V. A. Ivanis², T. V. Kushnareva³
¹ Pacific Navy Hospital (Vladivostok), ² Vladivostok state medical university, ³ Scientific research institute of epidemiology and microbiology of the Siberian branch of the Russian Academy of Medical Science (Vladivostok)

Summary — At 20 patients with the hemorrhagic fever with nephritic syndrome the step technique of virazol therapy (intravenous introduction of 16 mg/kg 4 times day) within 3 days with the subsequent veroribavirin per os of (1000 mg day — 5 days) is applied. The beginning of therapy at all patients was in 4th–5th day of illness. At the patients receiving virazol, the body temperature was faster normalized, stomach pain disappeared, there was less oliguria duration, hemorrhagic syndrome was absent. Duration of RNA detection of hantavirus infection in blood of 20 patients receiving virazol and ribavirin, was less, than at patients not receiving antiviral medications. Positive influence of virazol on immuno-pathogenesis of the infections that is confirmed with the data of a cytokine level is found.

Keywords: the hemorrhagic fever with nephritic syndrome, ribavirin, treatment.