

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 6, № 4, 2014

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор
Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.
академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Жебрун А.Б.
д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
академик РАН
д.м.н. профессор Киселев О.И.
д.м.н. профессор Климко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.м.н. профессор Огарков П.И.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)
д.м.н. профессор Мукомолов С.Л. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Рахманова А.Г. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Сологуб Т.В. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Сыздыков М.С. (Казakhstan)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностраный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy
of Sciences M.D. professor Zhebrun A.B.
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Kiselev O.I.
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelenov A.Yu.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Lioznov D.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. professor Nechaev V.V.
M.D. professor Ogarkov P.I.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Litova)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)
M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
Lvov D.K. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)
professor Malov I.V. (Irkutsk)
M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)
M.D. professor Mukomolov S.L. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)
M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Rachmanova A.G. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Sologub T.V. (Saint-Petersburg)
M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета – Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»
Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

«Журнал инфектологии» – периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Журнал входит в индекс научного цитирования www.elibrary.ru. Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Лекция

- В.А. Цинзерлинг*
Внутриутробные инфекции: современный взгляд
на проблему5

Обзор

- Ю.В. Лобзин, М.В. Авдеева, С.В. Сигоренко,
В.С. Лучкевич*
Дисбаланс кишечной микробиоты как фактор риска
кардиометаболических заболеваний12

Оригинальное исследование

- К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, В.С. Сукачев,
А.В. Шекуров, С.С. Жабров, Д.М. Шахманов, Д.В. Берг,
К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, Т.М. Зубик*
Взаимосвязь полиморфизмов гена ИЛ-28В,
клинико-лабораторных и вирусологических
показателей при хронической HCV-инфекции19

- О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова*
Постинфекционный синдром
у реконвалесцентов иксодовых клещевых
боррелиозов27

- А.Б. Конькова-Рейдман, О.Л. Рухтина, Ю.И. Буланьков,
М.В. Радзиховская*
Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционных
поражений центральной нервной системы
у ВИЧ-позитивных пациентов33

- В.И. Пустовойт, С.С. Козлов, С.Г. Григорьев,
Е.Я. Агоева, В.С. Турицин*
Прогноз тяжести течения трихинеллеза39

- Н.И. Романенкова, О.И. Канаева, М.А. Бичурина,
Н.Р. Розаева*
Детекция неполиомиелитных энтеровирусов у детей
с острыми вялыми параличами из организованных
коллективов и семей мигрантов43

- Д.А. Лиознов, С.К. Сайфуллина, А.О. Буверов,
И.В. Горбова, С.Л. Николаенко*
Инфекция *H. pylori* у больных острыми
кишечными инфекциями49

- С.В. Барашкова*
Морфометрическая оценка реактивности астроцитов
у недоношенных и доношенных детей
при инфекционной патологии53

- Е.А. Мурина, В.В. Васильев, З.А. Осипова, О.В. Голева,
Е.С. Романова, С.Х. Куюмчян*
Результаты вирусологического наблюдения
за внутриутробными инфекциями
в Санкт-Петербурге62

CONTENTS

Lecture

- V.A. Tsinzerling*
Intrauterine Infections: Modern View
upon the Problem5

Review

- Yu.V. Lobzin, M.V. Avdeeva, S.V. Sidorenko,
V.S. Luchkevich*
Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor
of cardiometabolic diseases12

Original Research

- K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, V.S. Sukachyov,
A.V. Shekurov, S.S. Zhabrov, D.M. Shakhmanov,
D.V. Berg, K.S. Ivanov, Yu.I. Lyashenko, T.M. Zubik*
Relationship between gene polymorphism of IL-28B
and clinical, laboratory, virologic parameters
in patients with chronic HCV-infection19

- O.N. Sumlivaya, N.N. Vorobyeva, Yu.V. Karakulova*
Postinfectious syndrome of convalescentsixodes
tick-borne borreliosis27

- A.B. Kon'kova-Rejdman, O. L. Rukhtina, Yu.I. Bulan'kov,
M.V. Radzikhovskaja*
Clinical and epidemiological aspects of infectious
lesions of the central nervous system in HIV-positive
patients33

- V.I. Pustovoit, S.S. Kozlov, S.G. Grigoriev, E.Ya. Adoeva,
V.S. Turitsin*
Forecast of the trichinosis severity39

- N.I. Romanenkova, O.I. Kanaeva, M.A. Bichurina,
N.R. Rozaeva*
Detection of Nonpolio Enteroviruses among children
with acute flaccid paralysis from institutions
and from migrants' families43

- D.A. Lioznov, S.K. Sajfullina, A.O. Bueverov, I.V. Gorbova,
S.L. Nikolaenko*
H. pylori infection in patients with food-borne
diseases49

- S.V. Barashkova*
Morphometric evaluation of the astrocytes reactivity
in preterm and term infants with infectious diseases53

- E.A. Murina, V.V. Vasiliev, Z.A. Osipova, O.V. Goleva,
E.S. Romanova, S.K. Kuyumchyan*
The results of virological surveillance for intrauterine
infections in Saint-Petersburg62

Организация здравоохранения

*И.Г. Техова, М.Г. Дарьина, К.Н. Мовчан,
Н.М. Хрусталева, Ю.В. Горелик, К.И. Русакевич*
Спорные вопросы медико-статистического учета
внутриутробных инфекций69

Фармакоэкономика

В.Е. Шумлянская, А.В. Рудакова
Эффективность затрат на различные варианты
диагностики туберкулеза у пациентов
с ВИЧ-инфекцией73

Клинический случай

*Г.П. Мартынова, Н.Ф. Кузнецова, Л.П. Алыева,
И.А. Кутисева*
К проблеме диагностики врожденного туберкулеза
(Клинический случай)82

*С.А. Сотников, Е.Ю. Крюков, А.С. Иова, Н.П. Шабалов,
С.В. Малкова*
Клинический случай генерализованного врожденного
токсоплазмоза87

*А.Ю. Туктарова, В.В. Васильев, И.А. Иващенко,
Г.М. Ушакова*
Врожденная цитомегаловирусная инфекция
(Клинический случай)93

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.В. Матюнина
Дифференциальная диагностика острого вялого
паралича у детей: клинический случай болезни Ли98

Хроника103

Правила для авторов109

Перечень статей за 2014 год113

Организация здравоохранения

*I.G. Tekhova, M.G. Dariina, K.N. Movchan,
N.M. Khrustaleva, Yu.V. Gorelik, K.I. Rusakevich*
Controversial questions of medical statistical registration
of congenital infections69

Pharmacoeconomics

V.E. Shumlyanskaya, A.V. Rudakova
The cost-effectiveness of different diagnostic options
of TB among HIV-infected patients.....73

Clinical Case

*G.P. Martynova, N.F. Kuznetsova, L.P. Alyeva,
I.A. Kutisheva*
The problem diagnosis of congenital tuberculosis
(Clinical report)82

*S.A. Sotnikov, E.Yu. Krjukov, A.S. Iova, N.P. Shabalov,
S.V. Malkova*
Clinical report of generalized congenital
toxoplasmosis87

*A.Yu. Tuktarova, V.V. Vasilev, I.A. Ivashchenko,
G.M. Ushakova*
Congenital cytomegalovirus infection (clinical report)93

N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, N.V. Matyunina
Differential diagnosis of Acute Flaccid Paralysis
in children: clinical case of Leigh disease98

Chronicle.....103

Instruction to autor109

List of Papers, 2014113

ДИСБАЛАНС КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ КАК ФАКТОР РИСКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Ю.В. Лобзин^{1,2}, М.В. Авдеева², С.В. Сидоренко¹, В.С. Лучкевич²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

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

Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor of cardiometabolic diseases

Yu.V. Lobzin^{1,2}, M.V. Avdeeva², S.V. Sidorenko¹, V.S. Luchkevich²

¹ Science Research Institution of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме. В обзоре подчеркивается роль кишечной микрофлоры в развитии атеросклероза, ишемической болезни сердца, избыточного веса /ожирения и сахарного диабета. Хорошо известно, что потребление продуктов, богатых насыщенными жирами и холестерином (мяса, яичного желтка и молочных продуктов с высоким содержанием жира), связано с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний. Новые исследования показывают, что атерогенные свойства этих продуктов также обусловлены высоким содержанием L-карнитина и его структурного аналога холина, которые после поступления в организм метаболизируются кишечными бактериями до триметиламина (ТМА), а затем преобразуются в печени до триметиламин-N-оксида (ТМАО), обладающего прямым атерогенным действием. Оказалось, что повышенный уровень ТМАО увеличивает риск развития инфаркта миокарда, инсульта, сердечной недостаточности и смерти, в том числе от общих причин. В центре мирового внимания также находится вопрос о роли дисбаланса кишечной микробиоты в развитии инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, нарастании адгезивных свойств макрофагов, появлении дислипидемии, повышении артериального давления, увеличении веса. Внимание врачей акцентируется на том, что для предотвращения кардиометаболических заболеваний, помимо реализации уже хорошо известных и общепринятых профилактических мероприятий, крайне важно поддержание нормального баланса микробиоты кишечника.

Ключевые слова: первичная профилактика, кардиометаболические заболевания, микробиота, микрофлора кишечника, инфекционный фактор риска.

Abstract. The review shows the role of the intestinal microflora in the development of atherosclerosis, coronary heart disease, overweight / obesity and diabetes. It is well known that consumption of foods rich in saturated fats and cholesterol (meat, egg yolk and milk products with high fat content) is associated with an increased risk of cardiovascular disease. However, new studies show that the atherogenic properties of these products are also due to the high content of L-carnitine and its structural analog choline, which, after entering the body is metabolized by intestinal bacteria up to trimethylamine (TMA), and then converted in the liver to trimethylamine-N-oxide (TMAO) having direct atherogenic action. It was found that elevated levels of TMAO increases the risk of myocardial infarction, stroke, cardiac failure and death, including the common causes. In the center of international attention is also the question of the role of the intestinal microbiota imbalance in the development of insulin resistance, endothelial dysfunction, increase of the adhesive properties of macrophages, the appearance of dyslipidemia, elevated blood pressure, overweight. Attention of the doctors is focused on the extremely importance of maintaining a normal balance of the intestinal microbiota to prevent cardiometabolic diseases apart from implementation of already well-known and generally accepted preventive measures.

Key words: primary prevention, cardiometabolic diseases, intestinal microflora, infectious risk factor.

Из всех болезней сердечно-сосудистые заболевания ежегодно уносят самое больше число человеческих жизней, что инициирует научный поиск наиболее значимых факторов риска их развития [1]. На протяжении многих десятилетий традиционно считается, что употребление мяса, яичного желтка, субпродуктов и жирных молочных продуктов увеличивает риск развития сердечно-со-

судистых заболеваний. Долгое время неблагоприятный эффект, вызываемый ежедневным употреблением красного мяса, объяснялся только одной версией — высоким содержанием насыщенных жиров и холестерина. Однако недавние исследования показали, что атерогенные свойства этих продуктов также обусловлены обильным содержанием L-карнитина [3, 4]. Доказательством тому

являются данные недавнего исследования, в котором проанализировано 23 926 смертей, из которых 5910 были обусловлены сердечно-сосудистыми причинами и 9464 — онкопатологией. После изучения образа жизни и пищевого поведения всех умерших было установлено, что ежедневное употребление 1 порции термически обработанного красного мяса увеличило относительный риск общей смертности в 1,2 раза, в 1,21 раза — риск смертности от сердечно-сосудистой патологии и в 1,16 раза — риск смертности от онкологии. Как оказалось, замещение красного мяса другими продуктами, в том числе рыбой, птицей, орехами, бобовыми, нежирными молочными продуктами и цельными зерновыми, снижает риск смерти на 7–19% [2].

Впервые L-карнитин (лат. *levocarnitinum*, англ. *levocarnitine*, также л-карнитин, левокарнитин, витамин ВТ, витамин В₁₁) был открыт в 1905 г. русскими учеными В.С. Гулевичем и Р.П. Кримбергом [5]. Более чем через 100 лет появившиеся в литературе сообщения о связи метаболизма холина (структурного аналога L-карнитина) с патогенезом сердечно-сосудистых заболеваний заставили ученых задуматься о возможной связи L-карнитина с развитием атеросклероза [6]. Оказалось, что главным источником холина для человека является молекула *фосфатидилхолина*, которая в больших количествах содержится в клеточных мембранах пищевых продуктов животного происхождения [7]. Холин метаболизируется кишечными микроорганизмами до триметиламина (ТМА), который, в свою

очередь, быстро абсорбируется из кишечника и с кровотоком поступает в печень, где окисляется ферментами семейства FMO (флавиномоноксигеназа, FMO3 — главный фермент процесса) до триметиламин-N-оксида (ТМАО), собственно, и вызывающего, по версии ученых-биохимиков, развитие атеросклероза [6–8] (рис.).

По некоторым данным, именно личные предпочтения человека в еде и определяют состав его кишечной микробиоты [9]. Изменение соотношения поступающих с пищей белков, липидов и углеводов приводит к существенному изменению состава кишечной микрофлоры [10]. Избыточное поступление карнитина с пищей стимулирует размножение бактерий, непосредственно участвующих в синтезе ТМАО. Напротив, сниженное потребление L-карнитина и холина замедляет размножение продуцирующих ТМАО бактерий, поэтому со временем их в кишечнике практически не остается [11]. Однако концентрация ТМАО в плазме крови и моче остается на низком уровне даже после включения L-карнитина в пищевой рацион людей, длительное время соблюдавших до этого строго растительную диету [12]. Недавно получены сведения о том, что, помимо рационального питания, благоприятное влияние на микрофлору кишечника оказывают и систематические физические нагрузки. Так, секвенирование ДНК образцов фекалий спортсменов, профессионально занимающихся игрой в регби, выявило значительно большее разнообразие бактерий кишечника, чем у лиц, ведущих пассивный образ жизни [13].

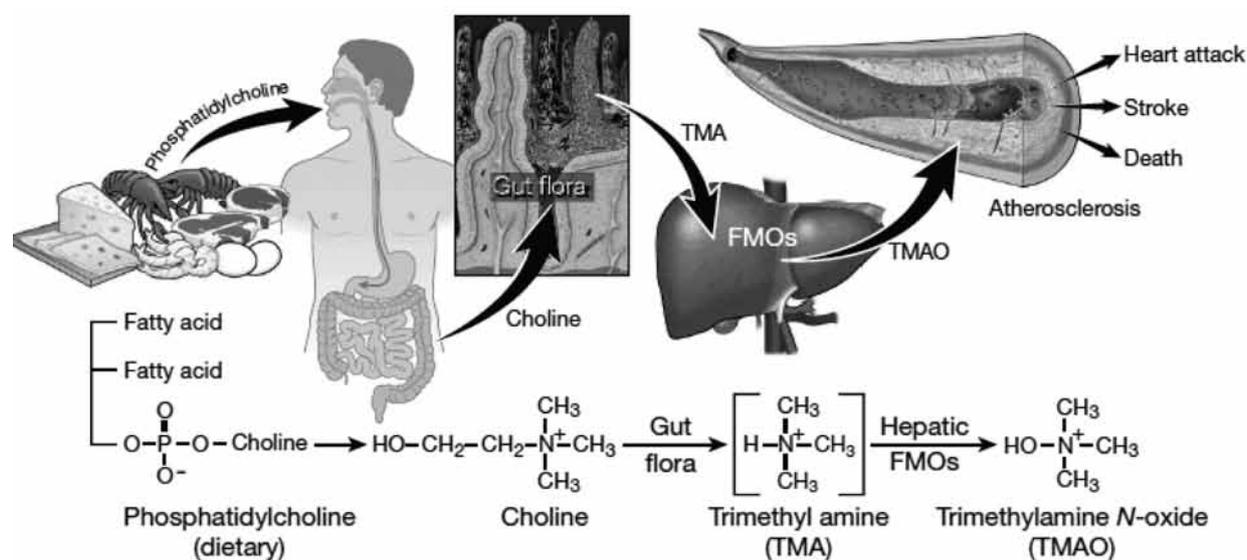


Рис. Схема синтеза кишечной флорой метаболита фосфатидилхолина, стимулирующего развитие атеросклероза [6]

Результаты последних исследований дали повод полагать, что интенсивность продукции кишечными бактериями ТМАО следует поставить в один ряд с уже давно известными традиционными факторами кардиоваскулярного и цереброваскулярного риска. В частности, два независимых клинических исследования показали связь повышенной плазменной концентрации ТМАО с ишемической болезнью сердца и развитием сердечно-сосудистых заболеваний в целом [2]. Помимо того, что повышенный плазменный уровень ТМАО оказывает прямое проатерогенное действие, также стало известно, что его повышенная плазменная концентрация является предиктором развития инфаркта миокарда, мозгового инсульта или смертельного исхода [6, 8]. Авторы также описывают результаты клинического исследования, в котором принимало участие 4007 пациентов, наблюдавшихся в течение 3 лет после коронарографии. Повышенный уровень ТМАО был связан с 2,54 увеличением относительного риска всех серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий ($p < 0,001$) по сравнению с лицами, не имевшими повышенной плазменной концентрации ТМАО (инфаркта миокарда, инсульта, реваскуляризации, смерти). Кроме того, повышенный уровень ТМАО ассоциирован с 3,37 увеличением относительного риска смерти и с 2,13 увеличением относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда или инсульта ($p < 0,001$). Повышенный риск сохранялся даже после учета традиционных факторов риска. Это свидетельствует о том, что неблагоприятный профиль кишечной микрофлоры, сопровождающийся гиперпродукцией ТМАО, может инициировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Неблагоприятные сердечно-сосудистые события, как правило, развивались у лиц с плазменной концентрацией ТМАО в пределах 5,0 мкм, что достоверно выше по сравнению с лицами без неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, имевших уровень ТМАО в пределах 3,5 мкм ($p < 0,001$).

Помимо этих фактов, появились первые данные, демонстрирующие связь между повышенным уровнем ТМАО в плазме крови и неблагоприятным прогнозом больных с сердечной недостаточностью [14]. При этом мощность ТМАО как предиктора неблагоприятного исхода сердечной недостаточности не зависит от традиционных факторов риска, функции почек и таких биомаркеров, как натрийуретические пептиды и высокочувствительный С-реактивный белок. В частности, относительный риск смертности от всех причин в течение 5 лет для больных сердечной недостаточностью, имевших повышенный уровень ТМАО, против

больных с низкой плазменной концентрацией ТМАО составил 3,42 в нескорректированной по другим факторам риска модели; 2,20 — в модели с поправкой на возраст, пол, систолическое артериальное давление, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности, курение, сахарный диабет и натрийуретический пептид; 1,85 — в модели, дополнительно скорректированной по скорости клубочковой фильтрации и уровню высокочувствительного С-реактивного белка. Повышенная плазменная концентрация ТМАО ассоциирована с 1,18 увеличением относительного риска смерти у больных с сердечной недостаточностью. Эти исследования опираются и на другие недавно опубликованные доказательства прямого патогенетического влияния ТМАО на развитие болезни системы кровообращения, полученные в клинических исследованиях с участием людей и в экспериментах на животных [15].

Предполагается, что патогенетическое влияние ТМАО на развитие атеросклероза заключается в активации как локального, так и системного воспалительного ответа. Одним из факторов, инициирующих воспаление, является ингибирующее действие ТМАО на флоро-зависимый механизм кишечного обратного транспорта холестерина и стимуляция экспрессии двух проатерогенных «рецепторов-мусорщиков» SRA и CD36 на поверхности мембран макрофагов, в результате чего в них накапливается большое количество холестерина, а затем макрофаги преобразуются в пенистые клетки [16–18]. Другой патологический процесс, активирующийся под влиянием ТМАО, — это ингибирование накопления желчи в печени и снижение экспрессии белков, ответственных за синтез и транспорт желчных кислот [19]. Как первый, так и второй механизм инициируют развитие атеросклероза, однако подробные детали того, как именно ТМАО влияет на обратный транспорт холестерина, синтез и транспорт жирных кислот, пока остаются неизвестными.

Учитывая появление научных доказательств роли кишечных бактерий в патогенезе атеросклероза, вполне актуальна дискуссия о возможности использования антибиотиков как нового способа предотвращения болезни системы кровообращения. Экспериментальным путем установлено, что увеличение ТМАО почти полностью подавляется после недельного курса лечения антибиотиками. В частности, в одном из исследований мышей с четырехнедельного возраста кормили разной едой: 1) обычной, 2) с повышенным содержанием карнитина, 3) без повышенного содержания карнитина, но с добавлением антибиотиков, 4) с повышен-

ным содержанием карнитина и добавлением антибиотиков. Сравнение ткани корней аорты у мышей по достижении 19-недельного возраста выявило двойное увеличение области атеросклеротического повреждения при добавлении L-карнитина в корм. У мышей, получающих L-карнитин в комплексе с антибиотиками, атеросклеротического повреждения не возникало. Первое исследование, выполненное с участием людей, включало наблюдение 40 здоровых взрослых, у которых были определены уровни метаболитов фосфатидилхолина, ТМАО, холина и бетаина в плазме и моче после употребления ими двух яиц вкрутую и ТМАО, меченного дейтерием. Для подавления кишечной флоры 6 участников в течение недели принимали оральные антибиотики широкого спектра действия, после чего у них вновь были измерены уровни метаболитов фосфатидилхолина, ТМАО, холина и бетаина. Оказалось, что терапия антибиотиками привела к снижению уровня ТМАО и меченого дейтерием ТМАО в плазме и моче. Однако уже через месяц уровень ТМАО и меченого радиоизотопом ТМАО повысился, что обусловлено восстановлением кишечной микрофлоры. Способность оральных антибиотиков широкого спектра действия временно снижать уровень ТМАО является прямым доказательством того, что кишечные микроорганизмы играют определенную роль в синтезе ТМАО из фосфатидилхолина. Следовательно, массовая колонизация кишечника бактериями, непосредственно участвующими в образовании ТМАО из пищевого L-карнитина, способствует развитию атеросклероза. Однако назначение антибиотиков не является решением проблемы, так как микроорганизмы могут приобрести резистентность. Следует также отметить, что холин является необходимым питательным веществом и не должен быть полностью исключен из пищевого рациона, так как это может привести к его дефициту. Поэтому наиболее рациональным является избегание чрезмерного потребления основных источников L-карнитина, а именно яичных желтков, печени, говядины, свинины, что должно помочь в сохранении низкого уровня ТМАО. Как для человека, так и для мышей уже определены роды бактерий, предположительно участвующих в синтезе ТМАО. И хотя полученных данных пока недостаточно для выявления общего таксона, ответственного за синтез ТМАО, дальнейшие исследования вскоре прояснят ситуацию [12].

В своем новом исследовании американские ученые предложили теорию, согласно которой кишечная микрофлора является частью сложной системы, поддерживающей уровень артериаль-

ного давления в организме. Они открыли специфические обонятельные белковые рецепторы Olfr78. Сначала считалось, что специфические белковые обонятельные рецепторы Olfr78 имеются только в полости носа. Однако позже было установлено, что рецепторы Olfr78 рассредоточены по всему организму, присутствуя в стенках мелких кровеносных сосудов, сердце, диафрагме, скелетных мышцах, коже и вокруг основных ветвей почечных артерий. Интересно то, что рецепторы Olfr78 в ответ на взаимодействие с короткоцепочечными жирными кислотами SCFAs, являющимися конечными продуктами брожения микрофлоры кишечника, опосредуют через юкстагломерулярный аппарат почек секрецию ренина. Кроме того, было обнаружено, что и другие рецепторы Gpr41, не связанные с обонянием, также играют определенную роль, так как связываются с короткоцепочечными жирными кислотами SCFAs, и, когда это происходит, уровень артериального давления снижается. Влияние двух противоположных механизмов проявляется так: связывание рецепторов Olfr78 с молекулой SCFAs провоцирует повышение артериального давления, а при связывании рецепторов Gpr41 с молекулой SCFAs артериальное давление снижается. Тем не менее, эффект связывания рецепторов Gpr41 с короткоцепочечными жирными кислотами более значимый, поэтому увеличение количества SCFAs приводит к общему снижению артериального давления [20]. Данная работа открывает перспективы для изучения последствий лечения антибиотиками, пробиотиками или изменения диеты на уровень артериального давления и его регуляцию.

Все больше фактов указывает на то, что кишечная микробиота регулирует обмен веществ, в том числе жировой и липидный. В экспериментах на мышах показано, что употребление пищи, богатой жирами животного происхождения, способствует изменению микрофлоры кишечника и приводит к значительному снижению количества кишечных бактерий типа Bacteroidetes, увеличению численности кишечных бактерий типа Firmicutes ($p < 0,05$) и повышению концентрации липидов крови. Вместе с тем, восстановление микрофлоры кишечника с помощью пробиотического штамма *Lactobacillus rhamnosus* hsrlyfm 1301 способствовало снижению уровня сывороточных липидов [21]. Интересными представляются данные о связи состава кишечной микробиоты в раннем детстве с последующим риском развития ожирения. Так, у 909 одномесечных младенцев были собраны образцы фекалий, проанализирован микробный спектр и общее число штаммов кишечных бактерий. На протяжении 10 лет родители регулярно сообщали медицин-

ским работникам показатели веса и роста своего ребенка. Оказалось, что у детей с измененной микрофлорой кишечника наблюдалось прогрессирующее повышение индекса массы тела [22]. Недавние исследования показали, что именно изменение соотношения между кишечными бактериями типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, являющимися двумя основными представителями кишечного микробиоценоза, приводит к ожирению и формированию метаболического синдрома. В частности, доказано, что в ответ на высокое потребление жиров в кишечнике наблюдается рост бактерий *Clostridium ramosum* и других представителей класса *Erysipelotrichi*. Предположительно именно колонизация кишечника бактериями *Clostridium ramosum* способствует набору веса и появлению метаболических нарушений, что связывают с улучшением поглощения энергетически богатых пищевых веществ [23]. Кишечная флора у тучных и худых людей несколько отличается. У лиц с избыточной массой тела соотношение микроорганизмов *Firmicutes*/*Bacteroidetes* составляет всего 1,2, в то время как у лиц с нормальным весом — 3,3. У тучных людей по сравнению со стройными наблюдается снижение метанопродукторов (*Methanobrevibacter*) с 8,0 до 6,2 и бифидобактерий с 8,7 до 8,3, при этом общий уровень короткоцепочечных жирных кислот возрастает до 103,9 ммоль/л против нормы в 84,6 ммоль/л [24].

В последние годы состав микрофлоры кишечника считается одним из причинных факторов развития метаболического синдрома и сахарного диабета, а также новой терапевтической мишенью [25–30]. Индуцированное нерациональным питанием увеличение условно-патогенных микроорганизмов уменьшает защитный барьер и приводит к повышению проницаемости стенки кишечника с увеличением адсорбции липополисахаридов, являющихся компонентом клеточной стенки грам-отрицательных бактерий [31]. Воздействие этого эндотоксина инициирует воспалительный ответ и окислительный стресс путем связывания с Toll-подобным рецептором-4 на эндотелиальных клетках, моноцитах или макрофагах, что приводит к активации факторов транскрипции NF-κB и AP-1. В свою очередь, это сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и активных форм кислорода, которые провоцируют воспалительный ответ, развитие эндотелиальной дисфункции и атерогенеза [32–34]. Одним из наиболее широко изученных метаболитов микробиоты является *p*-крезил сульфат, который легко проникает через мембрану эндотелиальных клеток, вызывает повреждение эндотелия и дисфункцию [35]. Другим широко

изученным токсином, порождаемым микрофлорой кишечника, является индоксил сульфат, который, как оказалось, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, активацию НАД (Ф) Н-оксидазы, продукцию активных форм кислорода и может привести к ухудшению заживления эндотелиального повреждения [36]. В условиях вялотекущего воспалительного ответа отмечается подавление инсулиновых сигнальных путей, что делает специфические рецепторы менее чувствительными к инсулину и повышает риск инсулинорезистентности [37, 38]. В связи с этим длительное наличие в организме вялотекущей воспалительной реакции рассматривается как фактор риска метаболического синдрома, что ставит новые цели в его профилактике и лечении. Другой причиной метаболических нарушений принято считать свободные жирные кислоты, образующиеся в результате брожения кишечной микрофлоры. Свободные жирные кислоты участвуют в регуляции энергетического метаболизма, опосредованной секреции инсулина, регуляции симпатической нервной системы, выборе вкусовых предпочтений, активизации гормональных систем и усилении воспалительного ответа и повышении инсулинорезистентности [39].

Считается, что изменение состава микробиоты кишечника с помощью специальной диеты становится все более перспективным способом профилактики и лечения кардиометаболических нарушений [40–42]. На роль кишечного микрорганισμού, на который возлагаются надежды по лечению метаболического синдрома, сахарного диабета и ожирения, предлагается *Akkermansia muciniphila*. В норме их удельный вес составляет всего 3–5% микрофлоры кишечника. *Akkermansia muciniphila* уже были использованы для лечения ожирения и сахарного диабета у животных, в том числе у мышей. Эксперименты с животными показали, что эти бактерии провоцируют увеличение толщины слизистого барьера в кишечнике, который не дает некоторым эндотоксинам всасываться и поступать в системный кровоток. Они также способны изменять химические сигналы, поступающие из пищеварительного тракта, что в итоге способствует замедлению всасывания жиров и подключению других путей их трансформации в организме [24]. Тем не менее, рутинная оценка качественных и количественных изменений кишечной микрофлоры до сих пор не всегда доступна в повседневной врачебной практике. Однако можно полагать, что в будущем, помимо традиционного биохимического анализа уровня липидов крови, также появится возможность определения уровня ТМАО, чтобы врач смог квалифицированно проконсультировать пациентов в вопросах пи-

тания и необходимости модификации микробиоты для профилактики заболеваний кардиометаболического профиля.

Литература

1. Авдеева, М.В. Патогенетические аспекты взаимосвязи инфекционных заболеваний ротовой полости с развитием и прогрессированием атеросклероза и возможности их комплексной профилактики / М.В. Авдеева, И.Г. Самойлова, Д.С. Щеглов // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 30–34.
2. Pan, A. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies / A. Pan [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2012. — V. 172. — P. 555–563.
3. Howitt, M.R. Gut microbiota and cardiovascular disease connectivity / M.R. Howitt, W.S. Garrett // Nat. Med. — 2012. — V. 18, № 8. — P. 1188–1189.
4. Brown, J.M. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease / J.M. Brown, S.L. Hazen // Curr. Opin. Lipidol. — 2014. — V. 25, № 1. — P. 48–53.
5. Löster, H. Carnitin and cardiovascular diseases / H. Löster. — Bochum.: Ponte Press Verlags-GmbH., 2003.
6. Wang, Z. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease / Z. Wang [et al.] // Nature. — 2011. — V. 472. — P. 57–63.
7. Loscalzo, J. Gut microbiota, the genome, and diet in atherogenesis / J. Loscalzo // N. Engl. J. Med. — 2013. — V. 368. — P. 1647–1649.
8. Tang, W.H.W. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W.H.W. Tang [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2013. — V. 368. — P. 575–584.
9. Ley, R.E. Evolution of mammals and their gut microbes / R.E. Ley [et al.] // Science. — 2008. — V. 320. — P. 1647–1651.
10. Scott, K.P. The influence of diet on the gut microbiota / K.P. Scott [et al.] // Pharmacol. Res. — 2012. — V. 69, № 1. — P. 52–60.
11. Kuka, J. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation / J. Kuka [et al.] // Life Sci. — 2014. — URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301199> (Дата обращения 04.11.14).
12. Koeth, R.A. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis / R.A. Koeth [et al.] // Nat. Med. — 2013. — № 19. — P. 576–585.
13. Clarke, S.F. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity / S.F. Clarke [et al.] // Gut. — 2014. — V. 63, № 12. — P. 1913–1920.
14. Cannon, J.A. Gut feelings about heart failure / J.A. Cannon, J.V. McMurray // J. Am. Coll. Cardiol. — 2014. — № 64. — P. 1915–1916.
15. Bennett, B.J. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation / B.J. Bennett [et al.] // Cell. Metab. — 2013. — № 17. — P. 49–60.
16. Suzuki, H. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection / H. Suzuki [et al.] // Nature. — 1997. — V. 386 — P. 292–296.
17. Kunjathoor, V.V. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages / V.V. Kunjathoor [et al.] // J. Biol. Chem. — 2002. — V. 277, № 51. — P. 49982–49988.
18. Febbraio, M. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice / M. Febbraio [et al.] // J. Clin. Invest. — 2000. — V. 105. — P. 1049–1056.
19. Trauner, M. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: a potentially dangerous liaison / M. Trauner, P. Fickert, H. Tilg // Gastroenterology. — 2013. — V. 144, № 4. — P. 844–846.
20. Pluznick, J.L. Olfactory receptor responding to gut microbiota derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation / J.L. Pluznick [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 2013. — V. 110, № 11. — P. 4410–4415.
21. Chen, D. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* Hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model / D. Chen [et al.] // BMC Complement Altern. Med. — 2014. — № 14. — P. 386.
22. Scheepers, L.E. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the koala birth cohort study / L.E. Scheepers [et al.] // Int. J. Obes. (Lond). — 2014 — № 11. — doi: 10.1038/ijo.2014.178.
23. Woting, A. Clostridium ramosum promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models / A. Woting [et al.] // MBio. — 2014 — № 5. — P. 14.
24. Лазебник, Л.Б. Новое понимание роли микробиоты в патогенезе метаболического синдрома / Л.Б. Лазебник, Ю.В. Конев // Consilium medicum. — 2014. — № 8. — С. 77–82.
25. Cani, P.D. The gut microbiome as therapeutic target / P.D. Cani, N.M. Delzenne // Pharmacol. Ther. — 2011. — V. 130. — P. 202–212.
26. Vrieze, A. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze [et al.] // Gastroenterology. — 2012. — V. 143. — P. 913–916.
27. Everard, A. Diabetes, obesity and gut microbiota / A. Everard, P.D. Cani // Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2013. — V. 27. — P. 73–83.
28. Kimura, I. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43 / I. Kimura [et al.] // Nat. Commun. — 2013. — № 4. — P. 1829.
29. Zhao, L. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare / L. Zhao, J. Shen // J. Biotechnol. — 2010. — V. 149. — P. 183–190.
30. Tilg, H. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship / H. Tilg, A.R. Moschen // Gut. — 2014. — V. 63, № 9. — P. 1513–1521.
31. Xiao, S. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation / S. Xiao, L. Zhao // FEMS Microbiology Ecology — 2014. — V. 87, № 2. — P. 303–314.
32. Muccioli, G.G. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis / G.G. Muccioli [et al.] // Mol. Syst. Biol. — 2010. — № 6. — P. 392.
33. Sivapalaratnam, S. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study / S. Sivapalaratnam [et al.] // BMC Med. Genomic. — 2011. — № 4. — P. 64.
34. Mafra, D. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease / D. Mafra [et al.] // Future Microbiol. — 2014 — V. 9, № 3. — P. 399–410.
35. Meijers, B.K. P-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease / B.K. Meijers [et al.] // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2010. — № 5. — P. 1182–1189.
36. Yamamoto, H. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells / H. Yamamoto [et al.] // Kidney Int. — 2006. — V. 69. — P. 1780–1785.
37. Xu, H. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance / H. Xu [et al.] // J. Clin. Invest. — 2003. — V. 112. — P. 1821–1830.

38. Cai, D. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B / D. Cai [et al.] // *Nat. Med.* — 2005. — № 11. — P. 183–190.

39. Hara, T. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism / T. Hara [et al.] // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* — 2013. — V. 164. — P. 77–116.

40. Cani, P.D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — № 15. — P. 1546–1558.

41. Cani, P.D. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Curr. Opin. Pharmacol.* — 2009. — № 9. — P. 737–743.

42. Kovatcheva-Datchary, P. Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome / P. Kovatcheva-Datchary, T. Aro-ra // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — V. 27. — P. 59–72.

References

1. Avdeeva M.V., Samojlova I.G., Shheglov D.S. Pathogenetics aspects of relationship mouth infectious diseases with development and progression atherosclerosis and possibility for their integrated prevention. *Zhurnal infektologii.* 2012; 4 (3): 30–34. (in Russian).

2. Pan A., Sun Q., Bernstein A.M. et al. Red meat consumption and mortality: results from 2 prospective cohort studies. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172: 555–63.

3. Howitt M.R., Garrett W.S. Gut microbiota and cardiovascular disease connectivity. *Nat. Med.* 2012; 18 (8): 1188–89.

4. Brown J.M., Hazen Brown S.L. Metaorganismal nutrient metabolism as a basis of cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol.* 2014; 25 (1): 48–53.

5. Löster H. Carnitin and cardiovascular diseases. Bochum.: Ponte Press Verlags-GmbH, 2003.

6. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472: 57–63.

7. Loscalzo J. Gut microbiota, the genome, and diet in atherogenesis. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1647–1649.

8. Tang W.H.W., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 1575–84.

9. Ley R.E., Hamady M., Lozupone C. et al. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008; 320: 1647–51.

10. Scott K.P., Gratz S.W., Sheridan P.O. et al. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacol. Res.* 2012; 69 (1): 52–60.

11. Kuka J., Liepinsh E., Makrecka-Kuka M. et al. Suppression of intestinal microbiota-dependent production of pro-atherogenic trimethylamine N-oxide by shifting L-carnitine microbial degradation. *Life Sci.* 2014. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25301199>.

12. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.* 2013; 19: 576–85.

13. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63 (12): 1913–20.

14. Cannon J.A., McMurray J.V. Gut feelings about heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64: 1915–16.

15. Bennett B.J., de Aguiar Vallim T.Q., Wang Z. et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell. Metab.* 2013; 17: 49–60.

16. Suzuki H., Kurihara Y., Takeya M. et al. A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. *Nature.* 1997; 386: 292–296.

17. Kunjathoor V.V., Febbraio M., Podrez E.A. et al. Scavenger receptors class A-I/II and CD36 are the principal receptors responsible for the uptake of modified low density lipoprotein leading to lipid loading in macrophages. *J. Biol. Chem.* 2002; 277 (51): 49982–88.

18. Febbraio M., Podrez E.A., Smith J.D. et al. Targeted disruption of the class B scavenger receptor CD36 protects against atherosclerotic lesion development in mice. *J. Clin. Invest.* 2000; 105: 1049–56.

19. Trauner M., Fickert P., Tilg H. Bile acids as modulators of gut microbiota linking dietary habits and inflammatory bowel disease: a potentially dangerous liaison. *Gastroenterology.* 2013; 144 (4): 844–46.

20. Pluznick J.L., Protzko R.J., Gevorgyan H. et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (11): 4410–15.

21. Chen D., Yang Z., Chen X. et al. The effect of *Lactobacillus rhamnosus* hsryfm 1301 on the intestinal microbiota of a hyperlipidemic rat model. *BMC Complement Altern. Med.* 2014; 14: 386.

22. Scheepers L.E., Penders J., Mbakwa C.A. et al. The intestinal microbiota composition and weight development in children: the koala birth cohort study. *Int. J. Obes. (Lond).* 2014; 11: doi: 10.1038/ijo.2014.178.

23. Woting A., Pfeiffer N., Loh G. et al. *Clostridium ramosum* promotes high-fat diet-induced obesity in gnotobiotic mouse models. *MBio.* 2014; 5: 14.

24. Lazebnik L.B., Konev Ju.V. New understanding of the role of the microbiota in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Consilium medicum.* 2014; 8: 77–82. (in Russian).

25. Cani P.D., Delzenne N.M. The gut microbiome as therapeutic target. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 202–12.

26. Vrieze A., Nood E.V., Holleman F. et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012; 143: 913–16.

27. Everard A., Cani P.D. Diabetes, obesity and gut microbiota. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 73–83.

28. Kimura I., Ozawa K., Inoue D. et al. The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nat. Commun.* 2013; 4: 1829.

29. Zhao L., Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. *J. Biotechnol.* 2010; 149: 183–190.

30. Tilg H., Moschen A.R. Microbiota and Diabetes: An Evolving Relationship. *Gut.* 2014; 63 (9): 1513–21.

31. Xiao S., Zhao L. Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS Microbiology Ecology.* 2014; 87 (2): 303–14.

32. Muccioli G.G., Naslain D., Bäckhed F. et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. *Mol. Syst. Biol.* 2010; 6: 392.

33. Sivapalaratnam S., Farrugia R., Nieuwdorp M. et al. Identification of candidate genes linking systemic inflammation to atherosclerosis; results of a human in vivo LPS infusion study. *BMC Med. Genomic.* 2011; 4: 64.

34. Mafra D., Lobo J.C., Barros A.F. et al. Role of altered intestinal microbiota in systemic inflammation and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Future Microbiol.* 2014; 9 (3): 399–410.

35. Meijers B.K., Claes K., Bammens B. et al. P-Cresol and cardiovascular risk in mild-to-moderate kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 1182–89.

36. Yamamoto H., Tsuruoka S., Ioka T. et al. Indoxyl sulfate stimulates proliferation of rat vascular smooth muscle cells. *Kidney Int.* 2006; 69: 1780–85.

37. Xu H., Barnes G.T., Yang Q. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821 – 30.

38. Cai D., Yuan M., Frantz D.F. et al. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B. *Nat. Med.* 2005; 11: 183 – 190.

39. Hara T., Kimura I., Inoue D. et al. Free fatty acid receptors and their role in regulation of energy metabolism. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 2013; 164: 77 – 116.

40. Cani P.D., Delzenne N.M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease. *Curr. Pharm. Des.* 2009; 15: 1546 – 58.

41. Cani P.D., Delzenne N.M. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2009; 9: 737 – 43.

42. Kovatcheva-Datchary P., Arora Nutrition T., Nutrition, the gut microbiome and the metabolic syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 59 – 72.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович – директор Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: niidi@niidi.ru

Авдеева Марина Владимировна – доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)543-02-32, факс 8(812)543-13-45, e-mail: Lensk69@mail.ru

Сигоренко Сергей Владимирович – руководитель отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: sidorserg@yandex.ru

Лучкевич Владимир Станиславович – заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-02-32, факс 8(812)543-13-45, e-mail: vladimir.luchkevich@spbmapo.ru

ВНУТРИУТРОБНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

В.А. Цинзерлинг

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия
 Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия
 Городской центр инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Intrauterine Infections: Modern View upon the Problem

V.A. Tsinzerling

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia
 Science Research Institute of Phtysiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia
 City's Center of Infectious Pathology at Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. В работе обобщаются как результаты многолетних исследований автора и его сотрудников, так и представления, имеющиеся в литературе. Разбираются принципы классификации внутриутробных инфекций (ВУИ), подходы к их лабораторной и морфологической диагностике. Приводятся оригинальные схемы различных вариантов инфицирования. Дается характеристика как наиболее известных, так и менее изученных этиологических форм ВУИ. Значительное внимание уделяется и разным клиническим последствиям внутриутробного инфицирования: от преждевременных родов с внутриутробной гибелью плода до рождения внешне здорового ребенка с латентно протекающей инфекцией, которая может через длительное время оказать неблагоприятное влияние на течение различных патологических процессов. Сформулированы вопросы, требующие дальнейшего комплексного изучения.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, этиология, патогенез, клиничко-морфологические сопоставления.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) в настоящее время являются одной из ведущих патологий детского возраста. Они не только приводят к высокому проценту летальности, особенно в перинатальном периоде, но и являются в ряде случаев причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями [1].

ВУИ в разных наблюдениях имеют различное значение. Прежде всего они могут сами по себе привести к летальному исходу. Наряду с этим, ВУИ резко нарушают компенсаторно-приспособительные механизмы плода — ребенка и в связи с этим способствуют наступлению летального исхода от других причин. Среди них в перинатальном периоде наибольшее значение имеет асфиксия. Кроме того, ВУИ нередко приводят к преждевремен-

Abstract. In the paper are discussed the long-term results of the author and his collaborators, as well as literary data. The questions of classification of intrauterine infections (IUI) are discussed and the principles of their laboratory and morphological diagnostics. Original charts of different variants of intrauterine infect are cited. Brief characteristics of well and less known etiological forms of IUI are presented. Special attention is devoted to different clinical outcomes of intrauterine infect: starting with preterm stillbirth till apparently healthy baby with latent infection which can unfavorable influence upon the course of different pathological processes much later. The questions which need further complex study are formulated.

Key words: Intrauterine infections, etiology, pathogenesis, clinico-pathological correlations.

ным родам, что имеет существенное значение как фоновое состояние для развития в неонатальном периоде и даже позднее новых инфекционных и неинфекционных заболеваний. Наконец, ВУИ, особенно вирусные, могут иметь тератогенное значение. Чаще всего при этом указывается на краснуху, с которой связывают возможность формирования врожденных пороков развития органов слуха, зрения и сердца. Можно с уверенностью говорить о существенном значении внутриутробного гепатита для развития атрезии желчевыводящих путей. Имеется значительное число публикаций, допускающих связь ВПР с другими вирусными и иными инфекционными заболеваниями, в том числе вызванными респираторными вирусами. Наиболее вероятно тератогенное действие тех ВУИ, для которых характерно хроническое течение.

Говоря о клинических проявлениях внутриутробных инфекций, необходимо отметить, что они довольно полиморфны, что зависит не столько от этиологии процесса, сколько от топографии поражений и степени их тяжести. В последнее время особое внимание многих клиницистов и морфологов привлекают перинатальные инфекционные поражения головного мозга различной этиологии, которые нередко определяют как гибель ребенка, так и его инвалидизацию [2]. В комплексном клинико-лабораторном исследовании 42 детей (в возрасте от 3 до 15 лет) с различными перинатальными поражениями головного мозга (астения, психоневрологические нарушения, стволовая симптоматика, экстрапирамидный, пирамидный, мозжечковый, эпилептический, дизэнцефальный синдромы, головная боль оболочечно-сосудистого характера) показано достоверное наличие инфекционного процесса с вероятным внутриутробным инфицированием у 39 человек (93%). Чаще всего диагностирован нейрохламидиоз (73%), нередко в составе смешанной инфекции. Целенаправленная этиотропная терапия привела к отчетливому клиническому эффекту в подавляющем большинстве наблюдений [3].

В последние годы прогресс, достигнутый в изучении общепатологических процессов, в частности, новые представления о болезни, сформулированные Д.С. Саркисовым, согласно которым в нее включают и доклиническую стадию, заставляет критически осмыслить и ряд терминов, относящихся к инфекционной патологии. Традиционное разграничение терминов «Инфекция», «Инфицирование», «Инфекционный процесс», «Инфекционная болезнь» связано с ориентированием на наличие или отсутствие клинических проявлений, что в настоящее время не может являться достаточным дифференцировочным критерием. С теоретической точки зрения, важнее было бы выявлять и оценивать степень повреждения, прямо или косвенно связанного с воздействием биологического возбудителя, и разнообразные ответные реакции макроорганизма. Очевидно, что в полной мере это возможно лишь при использовании самого широкого спектра электронно-микробиологических, биохимических, иммунологических, молекулярно-биологических методов и реально не осуществимо в практической работе.

Современные представления о взаимодействии микро- и макроорганизма подразумевают необходимость выделения «персистенции», «латентной», «острой», «хронической», а также «медленной» инфекции. К сожалению, дифференцировка между персистентной, латентной, а иногда и другими формами инфекции в практической работе как клиницистов, так и микробиологов, вирусологов и морфологов крайне затруднена, а иногда практически невозможна [4]. Анализ наших данных как прежних лет, так и последнего времени позволяет

говорить и о «завуалированной инфекции», при которой результаты лабораторных исследований (в том числе ПЦР) некоторое время могут являться ложноотрицательными [5].

Сказанное заставляет нас на практике не проводить разграничений между инфицированием и доклинической стадией инфекционной болезни и между терминами «Инфекция» и «Инфекционная болезнь». Значительно более важным, с нашей точки зрения, является представление о чрезвычайно широком спектре исходов взаимодействия между макро- и микроорганизмами, обусловленном очень большим количеством факторов с обеих сторон, а также возможности изменения проявлений болезни под влиянием разнообразных внешних воздействий.

В настоящее время в литературе высказываются разные точки зрения о достоверности этиологической верификации процесса. Довольно часто говорится об обязательности использования современных молекулярно-биологических методов (ПЦР, гибридизация *in situ*). Наш опыт позволяет с полной уверенностью утверждать, что получение совпадающих результатов с помощью хотя бы двух традиционных методов (гистология, ИФ-микроскопия, серология) дает достоверные результаты. Гистологические и цитологические методы (разумеется, при проведении квалифицированными специалистами) позволяют, особенно при скрининговых исследованиях, получить ценную для клиницистов информацию [6]. Вместе с тем, изолированное использование лишь одного молекулярно-биологического метода (например, качественной ПЦР для диагностики цитомегалии) может привести к гипердиагностике. Проблема взаимодействия микро- и макроорганизма на молекулярном уровне имеет исключительно большое теоретическое значение, однако выявление минимальных количеств возбудителя в тканях и жидкостях новорожденного не может служить достоверным основанием ни для постановки диагноза соответствующей инфекции, ни тем более для назначения этиотропного лечения, особенно современными цитотоксичными противовирусными препаратами.

Работы по инфекционной перинатологии тесно связаны с именем члена-корреспондента РАМН профессора А.В. Цинзерлинга (1923 – 1995) и его учеников. На протяжении многих лет школа А.В. Цинзерлинга широко изучала внутриутробные инфекции и плацентиты, в первую очередь вызванные различными видами микоплазм (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum*), вирусами герпеса (HSV 1 и 2 типов) и хламидиями (*C. trachomatis*) [7]. Морфологические изменения, обусловленные этими возбудителями, были изучены и подробно описаны Александром Всеволодовичем и его сотрудниками впервые в

мире. Установлено, что вызываемые ими изменения принципиально однотипны в различных тканях и имеют диагностическое значение. Выявлен ряд новых приоритетных фактов, доказана вероятная роль внутриутробных инфекций в возникновении части врожденных пороков развития, преждевременного рождения, недоношенности и незрелости. Получены важные данные о характере поражения последа и о процессах компенсации, происходящих в нем. В 1990-е гг. А.В. Цинзерлингу удалось разработать и внедрить в жизнь систему ширококомасштабных срочных исследований последа, направленных на выявление групп риска среди новорожденных и родильниц.

На валовом секционном материале детских стационаров Петербурга, где на протяжении многих лет проводилась целенаправленная диагностика ВУИ, частота их выявления колебалась в пределах 20–30%. Те же прозекторы, которые ставят диагноз ВУИ по данным лишь рутинного морфологического исследования, определяют данную патологию значительно реже, обнаруживая в основном токсоплазмоз, цитомегалию, листериоз и изредка некоторые другие с частотой около 2%.

Поражения зародыша могут быть вызваны различными микроорганизмами: вирусами, микоплазмами, хламидиями, бактериями, грибами и простейшими. Заражение ими происходит от больной матери. Это делает весьма важным анализ патологоанатомом анамнеза матери (отдаленного и при данной беременности). Большое значение для понимания особенностей течения и причины летального исхода в перинатальном периоде, а также для предотвращения неблагоприятного течения последующей беременности имеет обследование матери: микробиологическое родовых путей, серологическое крови и т.д. В последнее время указывается на большую точность и информативность диагностики, базирующейся на современных молекулярно-биологических методах, прежде всего ПЦР.

Особенностью ВУИ является их тесная связь с состоянием организма матери и последа. В связи с этим патология плода должна рассматриваться в рамках единой системы «мать – плацента – плод». Хотя необходимость системного подхода при оценке перинатальной патологии и декларируется многими авторами, практические рекомендации по его реализации в настоящее время не разработаны.

Послед является провизорным органом, обеспечивающим развитие и рождение жизнеспособного плода. Нормальная плацента осуществляет доставку плоду кислорода, питательных и минеральных веществ из крови матери путем простой диффузии или активного транспорта, расщепление и синтез веществ на уровне трофобласта. Она продуцирует стероидные и полипептидные гормоны, а

также выполняет барьерную функцию. Этот орган является составной частью сложной системы мать – плацента – плод и обеспечивает существование и развитие чужеродного для матери по антигенной структуре зародыша. Очевидно, что практически все стороны как внутриутробного развития эмбриона и плода, так и постнатального существования новорожденного (а иногда и ребенка более старшего возраста) прямо или косвенно зависят от состояния последа. Поражение последа может вызываться всеми известными классами микроорганизмов. Однако вирусные, микоплазменные и хламидийные плацентиты в настоящее время почти не изучены в связи со сложностью их диагностики. Между тем исследование последа необходимо для определения характера инфекционного процесса в системе «мать – плацента – плод». В случае же антенатальной гибели плода послед становится основным достоверным источником информации для постановки диагноза и определения причины смерти. Дискуссионными остаются границы использования термина «Плацентит» и принципы его разграничения с морфологическими проявлениями защитных реакций последа.

Следует отметить также, что не всякое поражение последа сопровождается развитием внутриутробной инфекции. Большинство детей рождаются в срок, жизнеспособными и даже здоровыми. Поэтому весьма важным является изучение и его компенсаторных реакций, защитных функций, в том числе и специфических иммунных. Необходимо отметить, что данных по этому вопросу имеется недостаточно, а морфологические работы практически полностью отсутствуют. Наконец, определение характера поражений последа позволяет в ряде случаев выявить хроническую инфекцию матери, а также прогнозировать склонность к инфекционным и некоторым другим заболеваниям, вызываемым РВ, ВПГ, микоплазмами и хламидиями.

Возможность внутриутробного инфицирования плода при заболеваниях матери известна с очень давних времен. В настоящее время общепринято, что инфицирование зародыша может произойти восходящим, гематогенным и нисходящим путями, частота их различна при различных заболеваниях. Очевидно, что при всех вариантах инфицирования определенные структурные изменения должны наблюдаться в последе. К нашему удивлению, в большей части современных исследований, посвященных этому вопросу, например, при таких весьма актуальных в настоящее время инфекциях, как ВИЧ и гепатит, морфологическое исследование последа не проводится. Практически нет данных и о дифференцированном вирусологическом исследовании различных компонентов системы «мать – послед – плод» при разных вариантах внутриутробного инфицирования.

В ткани плаценты и экстраплацентарных оболочках происходит выработка как специфических, так и неспецифических факторов защиты (антитела классов IgM, IgG, интерферонов, лизоцимов). Они содержатся в ретроплацентарной крови, крови пуповины и в околоплодных водах в количествах, четырехкратно и более превышающих уровни в материнской крови. Репликация возбудителей может происходить как в клеточных структурах плаценты, так и во внеплацентарных оболочках. Различными методами могут быть документированы репликация нуклеиновых кислот, новообразование различных антигенов, появление полных инфекционных частиц.

Возбудители, а также специфические и неспецифические защитные факторы могут попасть в органы плода гематогенным путем, интраканаликулярно, а также при контакте с кожными покровами и слизистыми оболочками.

Наибольшая информация имеется в отношении восходящей инфекции. К общеизвестным

представлениям следует добавить, что обычно говорят о проникновении самых разнообразных возбудителей после вскрытия околоплодных оболочек. Вместе с тем, такое инфицирование возможно и через неповрежденные оболочки в случае внутриклеточных возбудителей, способных к поражению клеток амниона и гладкого хориона (рис.).

Весьма частой, но значительно менее изученной является гематогенная инфекция последа и плода. Большинство острых инфекций матери может протекать с гематогенной диссеминацией возбудителей в различные органы, в том числе послед. Они сопровождаются выработкой как специфических, так и неспецифических факторов резистентности (антитела разных классов, интерфероны и т.д.). IgG беспрепятственно проходят через плацентарный барьер, в то время как IgM им задерживаются. Материнский интерферон сквозь неизмененный плацентарный барьер не проникает.

Патогенез нисходящих плацентитов и внутриутробных инфекций



Рис. Патогенез нисходящих плацентитов и внутриутробных инфекций

Инфекционный процесс в последе характеризуется размножением возбудителя в различных отделах органа и выработкой защитных факторов. Размножение вирусов осуществляется прежде всего в трофобласте ворсин, который является наиболее долгоживущей структурой. Репликация вирусов может завершаться на стадии синтеза вирусных РНК или ДНК и антигенов. Сборка полных вирионов (инфекционных частиц) отмечается лишь в случаях высокой патогенности возбудителя и происходит редко. На практике весьма часто приходится сталкиваться с хроническими или персистентными инфекциями, характеризующимися синтезом антигенов возбудителя в синцитиотрофобласте ворсин с последующей активацией факторов резистентности. Аналогичные процессы могут происходить и в других клеточных системах последа.

Важную роль в защите плода играют и синтезируемые в плаценте интерфероны: α , γ и плацентарный. Определяемые в последе лимфоциты имеют как материнское, так и плодное происхождение. Инфекционный процесс в плаценте в ряде случаев может привести к нарушению плацентарного барьера и инфицированию зародыша. Персистентная или хроническая инфекция последа приводит к стимуляции формирования органов иммунитета у зародыша — синтезу собственных антител и интерферона, появлению активированных лимфоцитов. Выработанные в плаценте антитела и интерфероны низкой молекулярной массы также могут свободно проникать к плоду через плацентарный барьер. Вещества с высокой молекулярной массой проходят только в условиях активно текущей инфекции через поврежденный плацентарный барьер.

Инфекция плода сопровождается размножением возбудителей в различных органах (наиболее часто печени, легких, ЦНС), а также выработкой собственных факторов специфической и неспецифической резистентности. Она наиболее достоверно диагностируется серологически в случаях не менее чем четырехкратного превышения титров антител над материнскими и ретроплацентарными антителами.

Совсем недавно раскрыт патогенетический механизм влияния ВИЧ на нарушение созревания последа, приводящего к формированию хронической плацентарной недостаточности. Показано снижение экспрессии проангиогенного фактора CD31 и повышение антиангиогенного TGF β 1 [8, 9]. Весьма перспективны аналогичные исследования и при другой этиологии процесса.

Нисходящая инфекция последа возникает при хронических инфекциях половых органов (прежде всего яичников и маточных труб), которые нередко обостряются даже при нормальном течении беременности. Диссеминация возбудителей

происходит прежде всего через внеплацентарные оболочки, хотя не исключен и гематогенный путь их распространения.

Морфофункциональное состояние плаценты при различных патологических состояниях, включая инфекцию, может влиять на прогноз плода в разных направлениях. Во-первых, это снижение энергетических, дыхательных и других биохимических процессов, нарушение гормонального статуса плаценты, отражающегося на уровне гормонов матери и плода, изменение толерантных иммунологических отношений в системе «мать — плод». Во-вторых, это поражения, облегчающие попадание инфекционного агента в плод и развитие в его органах патологических изменений. Они тесно сплетаются, создавая каскад патологических реакций, приводящих плод к существованию в экстремальных условиях, а в части случаев — и к его гибели. Приведенные данные позволяют предложить собственные подходы к классификации внутриутробных инфекций:

1. По этиологии:
 - вирусные;
 - бактериальные;
 - микоплазменные;
 - грибковые;
 - протозойные;
 - смешанные.
2. По путям инфицирования:
 - восходящие;
 - гематогенные;
 - нисходящие;
 - смешанные.
3. По тяжести клинико-морфологических проявлений:
 - приводящие к антенатальной гибели плода;
 - приводящие к тяжелому состоянию ребенка после рождения;
 - приводящие к заболеванию после неонатального периода;
 - протекающие бес- или малосимптомно;
 - способствующие развитию разных патологических процессов.

Варианты взаимодействия микроорганизмов с организмом плода, ребенка:

1. Прямое повреждающее действие возбудителя на зародыш:
 - внутриутробная инфекция плода;
 - врожденные пороки развития.
2. Антигенное стимулирование зародыша без развития у него активной инфекции.
3. Нарушение созревания последа, реализующееся в хронической плацентарной недостаточности, приводящей к разнообразным ишемическим последствиям.
4. Формирование хронических инфекционных процессов.

5. Развитие скрытой инфекции, способной стимулировать возникновение и прогрессирующее течение разнообразных патологических процессов.

6. Стимуляция компенсаторных сосудистых реакций в плаценте — рождение здорового ребенка.

По степени известности клиницистам и патологам:

1. «Классические» внутриутробные инфекции:
 - сифилис;
 - токсоплазмоз;
 - цитомегалия;
 - листериоз;
 - гепатит;
 - краснуха.
2. «Новые» внутриутробные инфекции:
 - микоплазмоз;
 - хламидиоз;
 - герпес.
3. «Новейшие» внутриутробные инфекции:
 - ВИЧ-инфекция;
 - инфекция, вызванная парвовирусом В19.

Основные вопросы, требующие дальнейшего изучения:

1. Уточнение частоты и этиологии внутриутробных инфекций.
2. Изучение морфологических особенностей и проведение клинко-морфологических сопоставлений при ранее не диагностировавшихся инфекциях.
3. Установление причин их столь различного течения.
4. Уточнение патогенеза внутриутробных инфекций, особенно при хроническом и маломанифестном течении.
5. Изучение влияния внутриутробного инфицирования на заболеваемость детей старшего возраста и взрослых.
6. Оптимизация диагностики внутриутробных инфекций.

Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений : практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб: Элби СПб, 2002. — 352 с.
2. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухлова. — 2 изд. испр., доп. — СПб.: Элби СПб, 2011. — 583 с.
3. Вайншенкер, Ю.И. Маломанифестные инфекции перинатального периода и их клинко-неврологиче-

ские проявления у детей и подростков / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 44 — 49.

4. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза : руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2 изд. исправл. и доп. — СПб.: Сотис, 2002. — 346 с.

5. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 3—9.

6. Цинзерлинг, В.А. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста / В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. — 2012. — Т.4, № 1. — С. 23—28.

7. Горбунов, Е.Ф. Характеристика поражений внутренних органов при перинатальном хламидиозе / Е.Ф. Горбунов, В.А. Цинзерлинг, Н.В. Семенов // Архив патологии. — 2007. — № 3. — С. 33—36.

8. Колобов, А.В. Значение структурных изменений плаценты у ВИЧ-инфицированных женщин / А.В. Колобов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 42—50.

9. Колобов, А.В. Оценка морфологического состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов [и др.] // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 22—26.

References

1. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinico-pathological correlations. Practical Manual..SPb Elbi-SPb, 2002. — 352 p. (Russ)
2. Tsinzerling V.A., Chukhlovina M.L. Infectious lesions of nervous system: questions of etiology, pathogenesis and diagnostics. Manual for doctors. 2 nd Ed.. Elbi-SPb, 2011, 583 p.
3. Waynshenker Yu.I., Kalinina O.V., Nuralova I.V., Tsinzerling V.A. et al. Low-manifesting infections of perinatal period and their clinico-neurological manifestations in children and youngsters // Infektsionnye bolezni, 2013, 1, (1):44-49
4. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A. Modern Infections: Pathologic Anatomy and questions of Pathogenesis. Manual. 2nd Ed. Sotis, 2002, 346 p.
5. Tsinzerling V.A. School of infectious pathology of A.V. Tsinzerling: Achievements and perspective Arkhiv patologii (Moscow), 2014, (1):3-9
6. Tsinzerling V.A., Lobzin Yu.V., Karev V.E. The role of lifetime and post-mortem morphological diagnostics in practice of infectionists. Jurnal infektologii, 2012, (1):23-28
7. Gorbunov E.F., Tsinzerling V.A. Semenov N.V. Characteristics of internal organs lesions in perinatal chlamydiosis. Arkhiv patologii (Moscow), 2007 (3):33-36
8. Kolobov A.V., Niauri D.A., Tsinzerling V.A. et al.. Significance of structural changes of placenta in HIV-infected women.. HIV infection and Immunosuppressive Disorders, 2012, 4,(1):42-50
9. Kolobov A.V., Musatova E.V., Karev V.E., Tsinzerling V.A. Evaluation of morphological condition of placenta in perinatal transfer of HIV. Arkhiv patologii (Moscow), 2014, (1):22-26

Автор:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий лабораторией Научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, руководитель центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНА ИЛ-28В, КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ И ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ HCV-ИНФЕКЦИИ

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, А.В. Шекуров, С.С. Жабров, Д.М. Шахманов, Д.В. Берг, К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, Т.М. Зубик
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Relationship between gene polymorphism of IL-28B and clinical, laboratory, virologic parameters in patients with chronic HCV-infection

K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, V.S. Sukachyov, A.V. Shekurov, S.S. Zhabrov, D.M. Shakhmanov, D.V. Berg, K.S. Ivanov, Yu.I. Lyashenko, T.M. Zubik
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. С целью изучения клинико-лабораторной и вирусологической характеристики хронической HCV-инфекции в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В было обследовано 104 больных. У 70 пациентов (50 – с генотипом 1 и 20 – с генотипами 2 и 3), получавших пегилированный интерферон-α2а (ПИФН) и рибавирин (РБВ), оценивалась частота устойчивого вирусологического ответа (УВО).

По результатам проведенного исследования было установлено, что у больных ХГС отмечалась достаточно высокая частота регистрации «благоприятных» в прогностическом плане однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) rs12979860 CC (23,1%) и rs8099917 TT гена ИЛ-28В (50,9%). На фоне противовирусной терапии ПИФН и РБВ частота формирования УВО у пациентов с ХГС (генотип 1) и ОНП CC по rs12979860 (82,4%) статистически значимо превышала эффективность лечения больных без данного полиморфизма (45,5%). При хронической HCV-инфекции (генотипы 2 и 3) УВО достоверно чаще наблюдался у пациентов, имеющих как полиморфизм гена ИЛ28В CC rs12979860, так и TT по rs8099917 (88,8%).

Ключевые слова: ХГС, противовирусная терапия, ИЛ28В.

Abstract. For the purpose of clinical laboratory and virologic characteristics of chronic HCV-infection, depending on the gene polymorphisms of IL-28B were examined 104 patients. In 70 patients (50 – with genotype 1 and 20 – with genotypes 2 and 3) treated with pegylated interferon-α2a (PIFN) and ribavirin (RBV), evaluated the frequency of sustained virologic response (SVR).

According to the results of the study it was found that the patients with HCV had a sufficiently high frequency of registration of «favorable» prognostic single nucleotide polymorphisms (SNPs) rs12979860 CC (23.1%) and rs8099917 TT gene IL-28B (50.9%). On therapy of PIFN and RBV SVR frequency rate in patients with chronic hepatitis C (genotype 1) and SNPs CC rs12979860 (82.4%) was significantly higher than the efficiency of treatment in patients without this polymorphism (45.5%). In chronic HCV-infection (genotypes 2 and 3) SVR was observed significantly more frequently in patients who have both IL28B CC polymorphism rs12979860, and TT for rs8099917 (88.8%).

Key words: chronic hepatitis C antiviral therapy, IL28B.

Введение

Вирусный гепатит С входит в число социально значимых заболеваний. По оценке ВОЗ, в мире 170 млн людей, или 3% населения, инфицированы вирусом гепатита С (HCV, ВГС). Ежегодно регистрируют 3–4 млн новых случаев заражения. Хроническая HCV-инфекция снижает трудоспособность, повышает риск развития серьезной депрессии, увеличивает затраты медицинских ресурсов, увеличивает смертность. У части больных хроническим гепатитом С (ХГС) развиваются цирроз печени (в том числе декомпенсированный, при котором требуется трансплантация) и гепатоцеллюлярная карцинома, характеризующаяся низкой 5-летней выживаемостью (менее 5%). От ослож-

нений ХГС ежегодно умирают 365 тыс. человек [1–3].

Приведенные данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности данного заболевания, наносящего социально-экономический ущерб государству и снижающего, в конечном итоге, его обороноспособность. Кроме того, необходимо отметить, что среди всей инфекционной патологии в России вирусные гепатиты наносят наибольший экономический ущерб на 1 случай заболевания, а по суммарному экономическому ущербу уступают только гриппу и другим ОРЗ [1, 3].

Отсутствие специфической вакцины, высокий риск развития хронического гепатита (50–80%) и прогрессирования заболевания печени (15–25%), разнообразные системные проявления опреде-

ляют необходимость разработки эффективных методов лечения этой инфекции. Сегодня можно говорить о возможности излечения таких пациентов, так как результаты длительных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с устойчивым вирусологическим ответом (УВО) на противовирусную терапию (ПВТ) комбинацией пегилированного интерферона- α (ПИНФ) и рибавирина (РБВ) очень редко развивается рецидив инфекции, а также снижается риск прогрессирования заболевания печени [4].

УВО, то есть авиремия через 6 месяцев после окончания ПВТ, служит общепринятой промежуточной («суррогатной») конечной точкой в исследованиях, посвященных анализу эффективности лечения больных гепатитом С [5, 6].

Частота формирования УВО на фоне ПВТ ПИНФ и РБВ у пациентов с ХГС составляет 40–90%, однако на конечные результаты влияет множество факторов со стороны как вируса, так и «хозяина». Например, у больных, инфицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипа, частота УВО на фоне 24-недельного курса ПВТ составляет 70–90%, а у пациентов с ХГС 1 генотипа – только 40–50% при продолжительности лечения 48 недель [1, 7].

В этой связи, учитывая затратность современных схем ПВТ для бюджетного здравоохранения, появилась необходимость поиска прогностических (положительных/отрицательных) факторов в отношении эффективности лечения.

Хорошо известно, что особенности структуры генов оказывают влияние на клиническую картину, течение и эффективность лечения различных заболеваний [8]. Для поиска однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциирующихся с развитием определенных заболеваний или их клинических проявлений, проводят полногеномные исследования связей (genom-wide association studies – GWAS). На основании результатов таких исследований создаются базы данных наиболее распространенных гаплотипов (ОНП, встречающихся более чем у 5% населения), ответственных за развитие болезни и ее проявлений [4].

В последние годы в литературе активно обсуждается влияние на эффективность ПВТ генетической вариабельности в области, прилегающей к расположенному в 19-й хромосоме гену интерлейкина 28В (ИЛ-28В), который кодирует трансляцию противовирусного интерферона лямбда-3 (ИФН- λ 3) [9].

В 2009 г. D. Ge et al. выявили в 19-й хромосоме ОНП на расстоянии 3 килобаз от гена ИЛ-28В, которая, с учетом локализации, была обозначена как rs12979860 (база данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США). В зависимости от нуклеотида, располагающего-

ся в данном локусе, выделены 2 аллеля: С (цитозин) rs12979860 и Т (тимин) rs12979860. Исходя из комбинации аллелей, возможны 3 варианта генотипа ИЛ-28В: СС, СТ и ТТ. В зависимости от частоты в популяции аллели С rs12979860 являются мажорными, то есть встречаются чаще, а аллели Т rs12979860 – минорными [5, 15].

Первые работы по изучению полиморфизма ИЛ-28В проводились исключительно у пациентов, инфицированных вирусом гепатита С (HCV) генотипа 1. В дальнейшем большинство из них были включены в исследование IDEAL [2]. В рамках данной исследовательской работы на популяции больных ХГС ($n=1671$) было показано, что у пациентов с генотипом СС rs12979860 гена ИЛ-28В частота УВО на ПВТ составила 82%, а у пациентов с генотипами СТ и ТТ – всего 42% и 32% соответственно [4].

Позднее A.J. Thompson et al. повторно проанализировали обследованную D. Ge популяцию, включив всех, кому было назначено лечение, и показали, что присутствие только одного аллеля С rs12979860 (генотип СТ) мало влияло на эффективность ПВТ [6].

В 2009 г. Y. Tanaka et al. при обследовании японской популяции, инфицированной HCV 1 генотипа, обнаружили в той же 19-й хромосоме вблизи гена ИЛ-28В дополнительную полинуклеотидную последовательность rs8099917, среди аллелей которой Т аллель был мажорным, а G аллель – минорным. У пациентов с генотипом ТТ rs8099917 эффективность ПВТ была выше, чем у пациентов с генотипами TG и GG. У последних УВО не был достигнут в 82% и 100% случаев соответственно. Таким образом, наличие аллеля G rs8099917 является неблагоприятным фактором, позволяющим прогнозировать возможную неэффективность ПВТ ПИНФ и РБВ [7, 10].

В своем исследовании H. Abe также показал более низкий уровень экспрессии ИЛ-28В в клетках печени у пациентов с генотипом ТТ rs8099917 по сравнению с генотипами TG и GG. Это позволяет использовать в клинической практике ПИНФ для дополнительной стимуляции данного гена при благоприятном генотипе ТТ [11].

В связи с особенностями динамических изменений концентрации РНК HCV у больных ХГС, инфицированных HCV 1-го генотипа, при генотипе пациента СС по ОНП rs12979860 и генотипе ТТ по ОНП rs8099917 наблюдается большая частота УВО – наиболее важного прогностического фактора ответа на ПВТ [11, 12].

В 2010 г. в результате крупного исследования ($n>1000$) H. Tilmann et al. отметили, что аллель С встречается реже у пациентов HCV 1 генотипа, а также установили, что частота спонтанной элиминации HCV у пациентов с генотипом СС была

выше, чем у пациентов с генотипами СТ и ТТ ОНП rs12979860 [2].

Позднее D. Grebely et al. изучали роль генетического полиморфизма ИЛ-28В как предиктора УВО и клиренса HCV (индуцированного лечением) у 163 пациентов с хроническим гепатитом С. В том же исследовании другая группа из 132 пациентов не получала ПВТ, при этом спонтанная элиминация вируса наблюдалась у 30 (23%) из 132 пациентов. Частота ее составила 0%, 11% и 32% у пациентов с генотипами GG, TG и ТТ для полиморфизмов rs8099917 гена ИЛ-28В соответственно. Важно отметить, что в данном исследовании была выявлена связь полиморфизма ИЛ-28В со спонтанным клиренсом вируса гепатита С, а не с выздоровлением, индуцированным ПВТ. Поэтому у пациентов с генотипами GG и TG ОНП rs8099917 обоснована более ранняя ПВТ, учитывая низкую вероятность спонтанного клиренса вируса [1, 5].

На сегодняшний день остается актуальным вопрос о выборе оптимальной длительности стандартной двойной схемы ПВТ у больных с HCV 1 генотипа.

Ретроспективный анализ крупных рандомизированных исследований свидетельствует о том, что частота УВО зависит от длительности ПВТ ПИФ и РБВ после клиренса (полного исчезновения из крови) РНК HCV. Соответственно, терапия может быть сокращена, если пациент быстро отвечал на лечение, или, наоборот, увеличена при наличии медленного вирусологического ответа. В связи с этим в руководстве EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) у пациентов с HCV 1 генотипа, у которых удается достичь быстро вирусологического ответа (клиренс РНК HCV с 4-й недели ПВТ), рекомендуется сократить длительность стандартной ПВТ до 24 недель при наличии низкой исходной вирусной нагрузки (<400 000 – 800 000 МЕ/мл). В то же время при замедленном клиренсе РНК HCV (сохранении вирусемии через 12 недель и элиминации вируса к 6 месяцам лечения) возможно увеличение длительности ПВТ до 48 – 72 недель [13 – 16].

Цель исследования — изучение клинико-лабораторной и вирусологической характеристики хронической HCV-инфекции в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В.

Материалы и методы

Было обследовано 104 больных, из них 94 мужчин (90,3%) и 10 женщин (9,7%) в возрасте от 20 до 50 лет (средний возраст $35,1 \pm 1,5$ лет).

В зависимости от генотипа вируса гепатита С больные были представлены следующим образом: с генотипом 1 — 70 (67,3%) пациентов; с генотипом 3 — 30 больных (28,8%), с генотипом 2 —

4 (3,9%). Учитывая клиническую целесообразность, пациенты с 2 и 3 генотипами ВГС были объединены в одну группу (не 1 генотип).

Активность репликации ВГС до начала ПВТ у больных с генотипом 1 HCV составила $1,3 \pm 0,51 \times 10^6$ МЕ/мл; у пациентов с генотипами 2 и 3 (не 1 генотип) — $0,68 \pm 0,23 \times 10^6$ МЕ/мл.

По стадиям заболевания больные распределились следующим образом: F1 — 25 человек (24,1%), F2 — 46 (44,2%), F3 — 25 (24,1%), F4 — 8 пациентов (7,6%).

Обследование пациентов включало в себя: общий осмотр и осмотр по системам и органам, клинический анализ крови и мочи, биохимическое исследование крови, серологическую диагностику (определение антител к HCV методом ИФА с использованием стандартных тест-систем), инструментальные исследования (УЗИ органов брюшной полости). Кроме того, пациентам была проведена молекулярно-биологическая диагностика по определению качественного и количественного содержания РНК HCV, его генотипирование (методом обратной транскрипции и ПЦР). А для анализа частоты встречаемости ОНП rs12979860 и rs8099917 гена ИЛ-28В выполнены молекулярно-генетические исследования лимфоцитов периферической крови (с использованием метода дифференциальной окраски хромосом и ПЦР) [17].

70 пациентов (50 — с генотипом 1 и 20 — с генотипами 2 и 3) получали ПИФН- $\alpha 2a$ по 180 мкг подкожно 1 раз в неделю и РБВ 800 – 1200 мг (в зависимости от генотипа вируса и массы тела) внутрь ежедневно в течение 24 – 48 недель.

Больные были распределены в две группы (в зависимости от инфицирования 1 или не 1 генотипом HCV) и в четыре подгруппы (в зависимости от наличия у них генотипов СС и не-СС по ОНП rs12979860, ТТ и не-ТТ по ОНП rs8099917).

В зависимости от принадлежности пациентов к той или иной группе и подгруппе, была дана характеристика основным клинико-лабораторным и вирусологическим показателям.

Также был проведен сравнительный анализ эффективности ПВТ (в зависимости от генотипов полиморфизмов гена ИЛ-28В) внутри каждой из двух групп пациентов с хронической HCV-инфекцией на 24-й неделе после завершения лечения (УВО).

Полученные данные накапливались и подвергались статистической обработке на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 для Windows. Оценка значимости различий проводилась по критериям Стьюдента и хи-квадрат (χ^2) [18].

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного анализа установлено, что у больных ХГС генотип СС ОНП

rs12979860 гена ИЛ-28В был выявлен у 24 пациентов (23,1%), СТ – у 65 (62,5%), ТТ – у 15 (14,4%). Частота встречаемости ОНП rs8099917 гена ИЛ-28В была представлена следующим образом: генотип ТТ – у 53 пациентов (50,9%), ТG – у 48 пациентов (46,2%), GG – у 3, 2,9% (рис. 1).

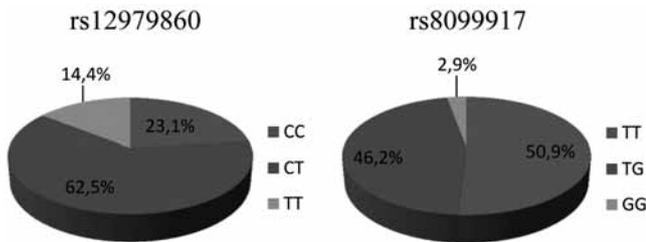


Рис. 1. Частота встречаемости различных вариантов генотипа ОНП гена ИЛ-28В у пациентов с хронической HCV-инфекцией

Изучение распределения по стадии фиброза в зависимости от генетического профиля по ОНП гена ИЛ-28В статистически значимых закономерностей не выявило (табл. 1).

Соотношения частоты встречаемости генотипов ОНП гена ИЛ-28В и генотипов вируса гепатита С представлены в таблице 2.

Анализ результатов, полученных в ходе исследования, показал, что до начала ПВТ у пациентов с 1 генотипом вируса и не-СС профилем по ИЛ-28В, в отличие от больных ХГС с СС полиморфизмом по rs12979860, статистически значимо наблюдались более выраженные изменения углеводного обмена. В то же время ОНП ИЛ-28В СС у больных ХГС с 1-м генотипом достоверно чаще ассоциировался с повышением активности амилазы и лабо-

раторными признаками синдрома холестаза, что позволило предположить, возможно, не связанный с течением HCV-инфекции билиарогенный генез повреждения тканей поджелудочной железы у данных пациентов. Кроме того, было выявлено статистически значимое повышение уровня мочевины крови и более выраженная активность щелочной фосфатазы и ГГТП у пациентов с 1-м генотипом HCV, имеющих не-ТТ профиль по полиморфизму rs8099917 гена ИЛ-28В (табл. 3).

Аналогично были проанализированы клинико-лабораторные показатели у больных ХГС со 2 и 3 генотипами HCV (табл. 4). Так, у пациентов с генотипом СС полиморфизма rs12979860 гена ИЛ-28В статистически значимо был меньше косой вертикальный размер правой доли печени (по данным УЗИ), ниже содержание тромбоцитов крови и более высокий показатель СОЭ, чем у больных с не-СС генотипом.

На следующем этапе исследования эффективность ПВТ у больных ХГС оценивалась в зависимости от ОНП гена, кодирующего ИЛ 28В (rs12979860 и rs8099917). Вирусологические и клинико-лабораторные показатели в динамике были изучены у 50 больных с 1-м генотипом HCV и 20 с генотипами 2 и 3 ВГС, получавших ПВТ ПИФН + Р. Результаты представлены в таблицах 5 и 6.

Как видно из таблицы 5, частота формирования УВО у больных с 1 генотипом HCV, равно как и других промежуточных видов ВО (БВО и пРВО), была статистически значимо выше у пациентов с ОНП СС по rs12979860 ($\chi^2=6,27$, $p=0,012$). Достоверных различий по эффективности ПВТ в зависимости от полиморфизма гена ИЛ28 В rs8099917, а также в структуре различных вариантов отсутствия ответа на лечение получено не было.

Таблица 1

Встречаемость полиморфизмов гена ИЛ-28В на различных стадиях ХГС (абс./%)

Стадия ХГС	ОНП rs12979860			ОНП rs8099917		
	CC	CT	TT	TT	TG	GG
F1 (n = 25)*	4/16	16/64	5/20	13/52	11/44	1/4
F2 (n = 46)	13/28,3	31/67,3	2/4,4	28/60,9	17/36,9	1/2,2
F3 (n = 25)	5/20	15/60	5/20	10/40	14/56	1/4
F4 (n = 8)	2/25	3/37,5	3/37,5	2/25	6/75	0/0

* – у 12 больных стадия заболевания F0-1 установлена с использованием ультразвуковой эластометрии печени.

Таблица 2

Соотношения частоты встречаемости полиморфизмов гена ИЛ-28В и генотипов HCV у больных ХГС (абс., %)

Генотип HCV	ОНП rs12979860			ОНП rs8099917		
	CC	CT	TT	TT	TG	GG
1 генотип	17 (24,3%)	44 (62,9%)	9 (12,8%)	35 (50,0%)	32 (45,7%)	3 (4,3%)
2 и 3 генотипы	7 (20,6%)	21 (61,8%)	6 (17,6%)	18 (52,9%)	16 (47,1%)	0

Таблица 3

**Клинико-лабораторная характеристика лиц, инфицированных 1 генотипом HCV,
в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В до начала противовирусной терапии (M±Se)**

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	CC	не-CC	ТТ	не-ТТ
ИМТ, кг/м ²	25,23±0,23	26,72±1,42	24,67±1,38	26,99±1,36
КВР правой доли печени (по данным УЗИ), см	10,27±2,12	13,44±0,86	12,06±1,04	13,24±0,91
Эритроциты, ×10 ¹²	4,96±0,17	5,32±0,11	5,08±0,15	5,31±0,11
Гемоглобин, г/л	146,5±17,1	155±14,1	150,42±4,64	152±4,24
Лейкоциты, ×10 ⁹	6,53±2,1	6,0±1,5	7,01±0,42	6,32±0,38
Тромбоциты, ×10 ⁹	190±27,2	201±29,4	174,17±14,39	2212,06±17,17
СОЭ, мм/ч	4,43±1,15	3,79±0,52	4,33±0,82	3,59±0,48
Белок общий, г/л	73,86±1,55	72,22±1,06	74,04±1,19	72,53±1,13
Альбумин, г/л	43,69±0,46	43±0,52	43,63±0,63	42,72±0,48
Глобулин, г/л	29,18±2,13	28,98±1,37	29,73±1,24	29,07±3,07
Билирубин общий, мкмоль/л	17,63±1,84	26±3,1	24,53±3,64	22,13±2,65
АЛТ, ЕД/мл	153,3±35,2	101,3±29,9	111,1±27,5	117,2±19,8
АСТ, ЕД/мл	81,71±14,05	72,74±14,27	72,09±13,76	83,48±15,21
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	121,9±15,4	99,3±18,6	75,1±10,5*	112,4±12,2*
ГГТП, ммоль/л	148,93±15,86	125,83±34,17	79,9±13,4*	145,2±27,3*
Глюкоза, ммоль/л	4,22±0,06*	5,96±0,22*	5,6±0,25	5,97±0,23
Амилаза, ЕД/л	65,17±4,31*	48,07±3,92*	60,67±3,95	48,07±4,24
Креатинин, мкмоль/л	77,8±3,71	80,8±3,1	81,4±4,51	81,56±2,77
Мочевина, ммоль/л	5,63±0,44	6,43±0,63	4,82±0,29*	7,05±0,57*
ПТИ, %	91,26±5,62	92,19±40,26	99,56±5,51	87,31±3,44
Фибриноген, г/л	2,6±0,18	2,73±0,26	2,81±0,26	2,51±0,23
РНК HCV, ×10 ⁶ МЕ/мл	1,78±0,6	1,35±0,8	2,75±1,09	1,4±0,7

* – p<0,05.

Таблица 4

**Клинико-лабораторная характеристика лиц, инфицированных не 1 генотипом HCV,
в зависимости от полиморфизмов гена ИЛ-28В до начала противовирусной терапии**

Показатель	rs12979860		rs8099917	
	CC	не-CC	ТТ	не-ТТ
ИМТ, кг/м ²	25,34±1,03	27,28±1,05	26,16±0,78	26,85±2,55
КВР правой доли печени (УЗИ), см	9,3±1,24*	16,6±0,26*	12,38±1,87	14,1±2,1
Эритроциты, ×10 ¹²	4,98±0,24	5,33±0,12	5,2±0,14	5,3±0,32
Гемоглобин, г/л	146,4±10,04	155,43±2,84	152,5±5,21	151,33±5,78
Лейкоциты, ×10 ⁹	7,18±1,52	7,29±0,33	7,3±0,74	7,53±0,76
Тромбоциты, ×10 ⁹	134±12,25*	245,29±19,14*	190,6±23,39	251±17,16
СОЭ, мм/ч	12,8±4,41*	2,8±0,4*	7,8±2,67	2,67±0,67
Белок общий, г/л	74,26±1,38	73,66±1,07	73,75±0,86	72,53±1,64
Альбумин, г/л	41,9±0,29	45,66±0,55	43,57±0,61	45,93±1,29
Глобулин, г/л	29,4±0,74	27,34±1,42	29,4±1,56	28,1±2,06
Билирубин общий, мкмоль/л	12,98±2,83	19,54±2,26	17,19±2,12	15,33±3,84
АЛТ, ЕД/л	93,68±7,54	74,4±6,99	83,55±6,94	83,33±7,97
АСТ, ЕД/л	86,44±17,49	46,43±4,6	65,72±11,08	45,0±7,64
Щелочная фосфатаза, ЕД/л	167,9±44,78	70,11±1,85	118,42±26,81	70±3,78
ГГТП, ммоль/л	26,3±2,21	39,43±10,3	29,98±5,17	52,47±20,61
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,49	5,02±0,07	4,99±0,03	5,14±0,13
Амилаза, ЕД/л	59,1±3,23	56,97±6,14	50,76±1,83	63±15,18
Креатинин, мкмоль/л	84,78±7,29	91,8±5,56	85,84±5,08	95,1±12,8
Мочевина, ммоль/л	4,92±0,09	5,87±0,47	5,42±0,28	5,11±0,41
ПТИ, %	83,6±9,55	88,17±6,37	82,7±4,52	101,5±18,5
Фибриноген, г/л	2,66±0,29	2,49±0,13	2,51±0,17	2,44±0,15
РНК HCV, ×10 ⁶ МЕ/мл	0,59±0,53	1,59±0,91	0,68±0,79	1,23±0,84

* – p<0,05.

Таблица 5

**Эффективность противовирусной терапии при генотипе 1 ХГС (n=70)
в зависимости от полиморфизмов гена IL28 В (абс./%). Критерий χ^2**

Показатель		Больные ХГС							
		rs12979860				rs8099917			
Алели гена IL28В		СС n = 17		He СС n = 33		ТТ n = 9		He ТТ n = 41	
БВО	полный	12/70,6		7/21,2		4/44,4		15/36,5	
РВО		4/23,6		20/60,7		4/44,4		20/48,7	
	частичный	13/76,4		11/33,3		5/55,6		19/46,3	
ПВО		17/100		27/81,8		9/100		35/85,4	
УВО		14/82,4*		15/45,5*		6/66,7♦		23/56,1♦	
Нет ответа (общ.)		3/17,6		18/54,5		3/33,3		18/43,9	
Структура отсутствия ВО (абс., % от всех не ответивших на ПВТ)	Рецидив	3	100	12	66,7	3	100	12	66,7
	Полное отсутствие ВО	—	—	2	11,1	—	—	2	6
	Частичный ВО	—	—	3	16,6	—	—	3	16,6
	Вирусологический прорыв	—	—	1	5,6	—	—	1	5,6

* – $\chi^2=6,27$, $p=0,012$; ♦ – $\chi^2=0,34$, $p=0,5$

Таблица 6

**Эффективность противовирусной терапии ХГС (генотипы 2,3, n=20) в зависимости
от полиморфизмов гена IL28 В (абс./%). Критерий χ^2**

Показатель		Больные ХГС							
		rs12979860		rs8099917					
Алели гена IL28В		СС n = 9		He СС n = 11		ТТ n = 9		He ТТ n = 11	
БВО	полный	8/88,9		7/63,6		7/77,8		8/72,7	
РВО		9/100		10/90,9		9/100		10/90,9	
	частичный	0		1/9,1		0		1/9,1	
ПВО		9/100		11/100		9/100		11/100	
УВО		8/88,8*		5/45,5*		8/88,8*		5/45,5*	
Нет ответа (общ.)		1/11,2		6/54,5		1/11,2		6/54,5	
Структура отсутствия ВО (абс., % от всех не ответивших на ПВТ)	Рецидив	1/100		6/100		1/100		6/100	

* – $\chi^2=4,10$, $p=0,04$.

В то же время у больных с генотипами 2 и 3 ВГС и ОНП СС по rs12979860 и ТТ по rs8099917 отмечались достоверные различия в частоте формирования УВО (88,8%) по сравнению с больными, имеющими генетический профиль не СС и не ТТ по соответствующим полиморфизмам гена IL28 В (45,5%), $\chi^2=4,10$, $p=0,04$ (см. табл. 6).

Следует отметить, что у всех пациентов с ОНП rs12979860 СС также определялся полиморфизм ТТ по rs8099917. Данное наблюдение позволило сделать предположение о более высокой эффективности ПВТ ПИФН + Ру больных ХГС (генотипы 2 и 3), имеющих оба «благоприятных» в прогностическом отношении ОНП гена, кодирующего IL28 В.

Заключение

По результатам проведенного исследования было установлено, что у больных ХГС отмечалась достаточно высокая частота регистрации «благоприятных» в прогностическом плане ОНП rs12979860 СС (23,1%) и rs8099917 ТТ гена ИЛ-28В (50,9%). При этом у пациентов с 1 генотипом HCV полиморфизмы, не соответствующие генотипу СС по rs12979860 гена ИЛ-28В, статистически значительно коррелировали с более высоким содержанием глюкозы венозной крови, а ОНП, не принадлежащие к полиморфизму ТТ по rs8099917, достоверно ассоциировались с более выраженными лабораторными проявлениями синдрома холестаза и тенденцией к нарушению обмена азота.

На фоне ПВТ ПИФН и РБВ частота формирования УВО у пациентов с ХГС (генотип 1) и ОНП СС по rs12979860 (82,4%) статистически значительно превышала эффективность лечения больных без данного полиморфизма (45,5%). При хронической HCV-инфекции (генотипы 2 и 3) УВО достоверно чаще наблюдался у пациентов, имеющих как полиморфизм гена IL28B СС rs12979860, так и ТТ по rs8099917 (88,8%). Более того, такое сочетание генетических факторов, вероятнее всего, может рассматриваться в качестве положительного предиктора эффективности ПВТ именно у больных со 2 и 3 генотипами HCV. Однако для окончательных выводов необходимо дальнейшее детальное исследование в этом направлении.

Проблема заболеваемости ХГС чрезвычайно актуальна как для гражданского здравоохранения, так и для Вооруженных сил РФ. В этой связи определение ОНП ИЛ-28В у пациентов с хронической HCV-инфекцией открывает новые возможности персонализированного подхода к выбору схемы противовирусной терапии и прогнозированию ее эффективности у конкретного пациента в условиях бюджетного медицинского обеспечения, что будет способствовать улучшению качества их жизни, а также в конечном итоге благоприятно скажется на улучшении эпидемиологической обстановки в войсках и повышении боеспособности личного состава армии и флота РФ.

Литература

1. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
2. Симанкова, Т.В. Полиморфизм гена ИЛ-28В как предиктора ответа на противовирусную терапию хронического гепатита С / Т.В. Симанкова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — № 21 (1). — С. 17–22.
3. Жданов, К.В. Организация медицинской помощи военнослужащим, больным хроническими вирусными гепатитами, в Вооруженных силах РФ / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 90–96.
4. Тихонова, Н.Ю. Новые возможности прогнозирования ответа на противовирусную терапию хронического ге-

патита С / Н.Ю. Тихонова, Э.З. Бурневич // Фарматека. — 2012. — № 2. — С. 32–35.

5. Ge, D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment — induced viral clearance / D. Ge [et al.] // Nature. — 2009. — V. 461 (17). — P. 399–401.

6. Thompson, A.J. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus / A.J. Thompson, A.J. Muir // Gastroenterology. — 2010. — V. 139. — P. 120–129.

7. Мицура, В.М. Полиморфизм генов ИЛ-28В и клиническое значение его выявления у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / В.М. Мицура [и др.] // Лабораторная диагностика. — 2012. — № 2 (2). — С. 86–97.

8. Sibbing, B. Hepatitis C Virus Infection and Genetic Susceptibility to Therapy / B. Sibbing, J. Natterman // Journal of Gastrointest Liver Dis. — 2011. — V. 20 (4). — P. 397–406.

9. Сюткин, В.Е. Влияние полиморфизма интерлейкина 28В на раннюю кинетику HCV у больных, получающих противовирусную терапию после ортотопической трансплантации печени / В.Е. Сюткин [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — № 6. — С. 49–56.

10. Bellanti, F. The impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C / F. Bellanti, G. Vendemiale, E. Altomare // Clinical and Developmental Immunology. — 2012. — V. 2012. — P. 25–34.

11. Abe, H. IL-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and Peg-Interferon and ribavirin therapy / Abe H. // Journal of Hepatology. — 2011. — V. 54 (6). — P. 1094–1101.

12. Venegas, M. Genomic determinants of hepatitis C virus antiviral therapy outcomes: toward individualized treatment / M. Venegas // Annals of Hepatology. — 2012. — V. 11 (6). — P. 827–837.

13. Жданов, К.В. Клиническое значение анемии при хроническом гепатите С на фоне комбинированной противовирусной терапии пегилированным интерфероном-α и рибавирином / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 100–107.

14. Жданов, К.В. Лейкопения и нейтропения у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 74–80.

15. Жданов, К.В. Клиническое значение тромбоцитопении при хроническом гепатите С / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 116–122.

16. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В, С, D / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // Журнал инфектологии — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.

17. Лабораторное исследование определения полиморфизмов гена интерлейкина 28В / С.Н. Колюбаева [и др.]. — СПб.: ВМедА, 2013. — 16 с.

18. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.

References

1. Zhdanov K.V., LobzynYu.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. Viral hepatitis. Saint-Petersburg; 2011 (in Russian).
2. Simankova T.V., Garmash I.V., Arisheva O.S. idr. Klinicheskajafarmakologijaiterapija.2012; 21 (1):17-22.

3. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnal infektologii. 2012;4 (4): 90-96.
4. Tihonova N.Ju., Burnevich Je.Z. Farmateka. 2012; 2:32-35.
5. Ge D., Fellay J., Simon A.J. et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment – induced viral clearance. Nature. 2009. 461(17): 399-401.
6. Thompson A.J, Muir A.J. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and the strongest pretreatment predictor of sustained virological response in genotype 1 hepatitis C virus. Gastroenterology. 2010. 139: 120-129.
7. Micura V.M., Voropaev E.V., Osipkina O.V. idr. Laboratornadiagnostika. 2012; 2 (2):86-97.
8. Sibbing B., Natterman J. Hepatitis C Virus Infection and Genetic Susceptibility to Therapy. JournalofGastrointestinLiverDises. 2011. 20(4): 397-406.
9. Sjutkin V.E., Chulanov V.P., Karandasheva I.V. i dr. Ros-sijskijzhurnalGastrojenterologii, Gepatologii, Koloproktologii. 2011; 6: 49-56.
10. Bellanti F., G. Vendemiale, E. Altomare The impact of Interferon Lambda 3 Gene Polymorphism on Natural Course and Treatment of Hepatitis C. Clinical and Developmental Immunology. 2012. Vol. 2012: 25-34.
11. Abe H. IL-28B variation affects expression of interferon stimulated genes and Peg-Interferon and ribavirin therapy. Journan of Hepatology. 2011. 54(6) : 1094-1101.
12. Venegas M. Genomic determinants of hepatitis C virus antiviral therapy outcomes: toward individualized treatment. Annals of Hepatology. 2012. 11 (6):827-837.
13. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologi. 2011.3(3):100 – 107.
14. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologi.2011. 3(2):74 – 80.
15. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Kozlov K.V. idr. Zhurnalinfektologi.2011. 3(4):116 – 122.
16. Zhdanov K.V.,KozlovK.V., SukachevV.S. Zhurnalinfektologi. 2009. 1(4): 23 – 35.
17. Koljubaeva S.N. [i dr.]. Laboratornoeissledovanieopredelenijapolimorfizmovgenainterlejkina 28B Saint-Petersburg; 2013 (in Russian).
18. RebrovaO.Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA. Moscow;2002 (in Russian).

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич – начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)542-92-14, e-mail: ZhdanovKV@rambler.ru

Гусев Денис Александрович – профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Козлов Константин Вагимович – докторант при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: kostiak@mail.ru.

Сукачев Виталий Сергеевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Шекуров Андрей Валерьевич – старший ординатор клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: schik391105@mail.ru

Жабров Сергей Сергеевич – преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел. 8(812)292-33-57, e-mail: 812-77@mail.ru

Шахманов Дмитрий Михайлович – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: dmitry.shakhmanov@gmail.com

Берг Дмитрий Викторович – врач-интерн Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: d.v.berg@mail.ru

Иванов Константин Сергеевич – профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru

Ляшенко Юрий Иванович – профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru

Зубик Терентий Михайлович – врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: Infectology_VMA@mail.ru

ПОСТИНФЕКЦИОННЫЙ СИНДРОМ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ ИКСОДОВЫХ КЛЕЩЕВЫХ БОРРЕЛИОЗОВ

О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова

Пермская государственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

Postinfectious syndrome of convalescents ixodes tick-borne borreliosis

O.N. Sumlivaya, N.N. Vorobyeva, Yu.V. Karakulova

Perm' State Medical Academy named by academician E.A. Vagner, Perm', Russia

Резюме

Цель: изучить психоvegetативный статус и количественное содержание серотонина в тромбоцитах крови у пациентов после перенесенных иксодовых клещевых боррелиозов, оценить клиническую эффективность препарата адамантилфениламина при лечении постинфекционной астении.

Материалы и методы: проведено диспансерное наблюдение и обследование 118 реконвалесцентов боррелиозов после курса стационарного лечения. Всех пациентов обследовали с использованием психоvegetативных тестов. У 45 больных определяли концентрацию серотонина тромбоцитов крови методом иммуноферментного анализа. Для лечения постинфекционной астении 36 реконвалесцентов получили адамантилбромфениламин в дозе 100 мг в течение 25 дней. Группе сравнения, состоящей из 37 человек, перенесших боррелиозы, данный препарат не назначали.

Результаты: при проведении тестирования у реконвалесцентов отмечено достоверное изменение показателей эмоционально-личностных нарушений. Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у больных в период реконвалесценции выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Изучение корреляционных связей между показателями, полученными при тестировании психоэмоциональных параметров и уровнем серотонина тромбоцитов, продемонстрировало отрицательную корреляцию между серотином и показателем реактивной тревоги ($R = -0,81, p < 0,05$). Для коррекции этих нарушений у реконвалесцентов с выраженной постинфекционной астенией проведено лечение адамантилфениламином. Установлена клиническая эффективность адамантилбромфениламина, проявляющаяся антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, которые способствуют улучшению показателей качества жизни.

Заключение: исследование нейротрансмиттера серотонина у пациентов в периоде реконвалесценции боррелиозов позволяет оценить возможную степень потенциального повреждения нервной ткани при воспалительном процессе и вовлеченность ее в формирование тревожно-депрессивных проявлений. Адамантилбромфениламин может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам, перенесшим боррелиозы,

Abstract

The aim: to study the psycho-vegetative status of the quantitative contents of serotonin in blood platelets in patients after the Ixodes tick-borne borreliosis, to evaluate the clinical efficiency treatment by adamantilfenilamin of postinfection asthenia.

Materials and methods: there was clinical supervision and inspection conducted of 118 convalescents borreliosis after a course of inpatient treatment. All patients were examined using psychovegetative tests. Platelet serotonin concentration levels were measured by enzyme immunoassay. For the treatment of postinfectious asthenia 36 convalescents received adamantilbromfenilamin in a dose of 100 mg for 25 days.

Results: when tested convalescents marked change in indicators of emotional and personality disorders. Quantitative study of blood platelet serotonin content revealed a significant decrease in this indicator relative to control values. Study the correlations between obtained when testing the psycho-emotional parameters and platelet serotonin levels showed a negative correlation between serotonin and an indicator of reactive anxiety ($R = -0,81, p < 0,05$). To correct these violations convalescents with severe asthenia postinfection were treated adamantilfenilamin. Established clinical efficacy contributing to the improvement of the quality of life.

Conclusion: the research of neurotransmitter serotonin in patients during the convalescence period after borreliosis possible to evaluate the extent of potential damage to the nervous tissue in the inflammatory process and its involvement in the formation of anxiety and depressive symptoms. adamantilbromfenilamin can be recommended for rehabilitation patients with residual effects in the form of postinfectious asthenia.

с остаточными явлениями в виде постинфекционной астении.

Ключевые слова: иксодовые клещевые боррелиозы, постинфекционная астения, адамантилбромфениламин.

Введение

История изучения иксодовых клещевых боррелиозов (ИКБ) продолжается уже более 30 лет, но с каждым годом усиливается интерес к разнообразным проблемам этих инфекций, обусловленный их широким распространением, нередко тяжелым течением и возможностью формирования хронических форм [1–3]. Недостаточно исследованным остается целый ряд их клинико-патогенетических аспектов. До настоящего времени не определена роль серотонинергической системы при боррелиозах, хотя известно, что она активно включается в механизм развития различной патологии нервной системы [4].

Серотонин — биогенный амин, который действует как нейромедиатор во многих отделах центральной и периферической нервной системы. Он участвует в реализации ряда функций: влияет на познавательную способность, возникновение тревоги, беспокойства, агрессии, боли, регулирует пищевое поведение, сексуальную активность, сон и другие ритмы [4, 5]. Серотонин также рассматривается как гормон, цитокин, биологический модификатор, фактор роста, регулятор тонуса сосудов и кишечной активности. Он находится в серотонинергических нейронах центральной нервной системы (ЦНС) и на периферии — в тромбоцитах, тучных клетках.

Одной из моделей изучения функционирования серотониновой системы является исследование тромбоцитарного серотонина (ТС). Проведенные генетические исследования показали, что кодирование структуры тромбоцитарного и мозгового серотонинового транспортера осуществляется одним и тем же геном [6]. Идентичность рецепторов тромбоцитов и серотонинергических нейронов легли в основу теории о сходстве системы «тромбоциты — плазма» с системой «пресинаптические окончания — экстрацеллюлярная жидкость» [7]. В связи с этим тромбоцит представляет собой доступную и адекватную модель серотониновой системы головного мозга для изучения ее у больных боррелиозами.

Проведенное нами в 2012 г. исследование позволило установить формирование в остром периоде боррелиозов тревожно-депрессивных состояний на фоне истощения серотониновой системы [8]. Ряд исследователей отмечают, что у 15–53% реконвалесцентов ИКБ в первые два-три месяца формируется постлаймский синдром [9–10]. Он не ассоциируется с лабораторными признаками

Key words: ixodes tick-borne borreliosis, postinfectious asthenia, adamantylbromfenilamin.

боррелиозной инфекции и может сохраняться в течение нескольких лет. В работе Н.Н. Воробьевой (1998 г.) представлены данные о том, что прекращение инфекционного процесса у части больных (до 36,7%) не означает полного клинического выздоровления вследствие наличия остаточных симптомов — так называемого резидуального боррелиоза [11]. Подобное состояние часто наблюдается после перенесенных инфекционных заболеваний и рассматривается как проявление развития соматогенной постинфекционной астении, которая обуславливает формирование различной степени дезадаптаций пациентов, снижает качество их жизни и затрудняет процессы реабилитации [10–12]. Для предупреждения возникновения подобных нарушений и их прогрессирования требуется назначение корректирующих мероприятий.

В процессе поиска новых средств терапии астенических расстройств в ГУ НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН был разработан адамантилбромфениламин [13], оказывающий психостимулирующий, анксиолитический и актопротекторный эффекты. Препарат обладает антирадикальным действием, активизирует процессы высвобождения дофамина и блокирует обратный синаптосомальный захват серотонина, норадреналина и дофамина.

Цель исследования — изучить психовегетативный статус и количественное содержание серотонина в тромбоцитах крови у пациентов после перенесенного ИКБ, оценить клиническую эффективность препарата адамантилфениламина при лечении постинфекционной астении.

Материалы и методы

В эпидсезоны 2012–2013 гг. на базе Пермского краевого центра профилактики клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов проведено диспансерное наблюдение и обследование 118 реконвалесцентов эритемной и безэритемной форм ИКБ без поражения нервной системы после 14-дневного курса стационарного лечения. Их них — 50 мужчин и 68 женщин в возрасте от 21 до 78 лет. Контрольную группу составили 30 здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Всех пациентов обследовали с использованием следующих методик: визуальной аналоговой шкалы астении (ВАШ-А), госпитальной шкалы (HADS) с целью обнаружения тревоги и депрессии в общесоматической практике, опросника Спилберге-

ра — Ханина для определения уровня реактивной тревоги, опросника самооценки депрессии Бека.

У 45 больных определяли концентрацию ТС крови методом твердофазного ИФА с применением набора Serotonin ELISA FastTrack (LDN, Германия).

Критериями включения в исследование были наличие астенических расстройств в соответствии с диагностическими критериями по МКБ-10, выраженность астении по ВАШ-А — более 3 баллов и наличие информированного согласия на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: хронические соматические и неврологические заболевания, длительные нарушения ночного сна, наличие функциональной недостаточности печени и почек, отказ больного от участия в испытаниях.

Для лечения постинфекционной астении 36 реконвалесцентов боррелиозов получили адамантилбромфениламин в дозе 100 мг в течение 25 дней. Группе сравнения, состоящей из 37 человек, перенесших ИКБ, данный препарат не назначали.

Обследование проводилось дважды: первое — после выписки из стационара (1-й день — 1-й визит), второе — после проведенного курса терапии препаратом адамантилбромфениламином (28 — 30-й день — 2-й визит). При первичном осмотре осуществлялся контроль соответствия критериям включения/исключения, затем — рандомизация пациентов методом конвертов с целью обеспечения подбора лиц, при котором основная группа отличалась от группы сравнения только приемом препарата. До и после лечения всех реконвалесцентов обследовали с использованием психовегетативных методик.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась при помощи набора прикладных программ MS Excel 2007 и STATISTICA 6.0 (StatSoftInc, USA) с применением методов непараметрической статистики. Выявление статистически значимых различий выборок по количественным показателям в независимых группах выполнено с помощью U-критерия Манна — Уитни, в зависимых — по критерию Вилкоксона. Различия приняты значимыми при $p < 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной Ассамблее ВМА, Токио, 2004 г.), с правилами качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICHGCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным комитетом по этике (Пермская государ-

ственная медицинская академия им. академика Е.А. Вагнера, 2012 г.).

Результаты и обсуждение

При проведении тестирования у реконвалесцентов ИКБ отмечено достоверное изменение показателей эмоционально-личностных нарушений (табл. 1). Анализ данных шкалы HADS по параметрам «Депрессия» и «Тревога», шкалы депрессии Бека, уровня реактивной тревоги по опроснику Спилбергера — Ханина и выраженности астении по визуальной аналоговой шкале у реконвалесцентов продемонстрировал, что все показатели были достоверно выше группы контроля.

Таблица 1

Показатели психоэмоционального статуса у реконвалесцентов ИКБ

Показатель (в баллах)	Реконвалесценты ИКБ	Контрольная группа
Самоопросник Бека	17,6±10,2*	3,2±3,1
Госпитальная шкала: тревога	8,3±5,1*	3,4±3,1
Госпитальная шкала: депрессия	11,5±6,6*	2,5±1,7
Опросник Спилбергера — Ханина: реактивная тревожность	46,8±3,5*	35,6±8,9
ВАШ астении	4,2±1,5*	1,3±0,5

* — достоверные отличия ($p < 0,05$).

Исследование количественного содержания серотонина тромбоцитов крови у всех больных ИКБ в период реконвалесценции выявило достоверное снижение данного показателя относительно контрольных значений. Средний уровень ТС составил $323,7 \pm 159,5$ нг/мл, а в группе контроля (здоровые лица) — $585,4 \pm 208,8$ нг/мл ($p = 0,025$) (рис. 1).

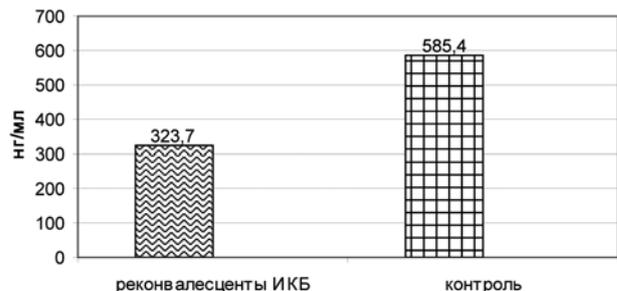


Рис. 1. Концентрация тромбоцитарного серотонина у реконвалесцентов ИКБ

Изучение корреляционных связей между показателями, полученными при тестировании психоэмоциональных параметров и уровнем ТС, продемонстрировало отрицательную корреляцию между ТС и показателем реактивной тревоги ($R = -0,81$, $p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствовали об участии серотонинергической системы в формировании постинфекционной астении.

Для коррекции выявленных нарушений у реконвалесцентов ИКБ с выраженной постинфекционной астенией проведено лечение адамантилфениламином.

Результаты работы показали, что после терапии адамантилбромфениламином у пациентов отмечено достоверное уменьшение баллов по ВАШ-А ($p = 0,001$). Подобная динамика наблюдалась и в группе сравнения – не получавших адамантилфениламин ($p = 0,001$), однако в первой группе показатель ВАШ-А снизился в 4,5 раза, а во второй – лишь в 1,4 раза (рис. 2).

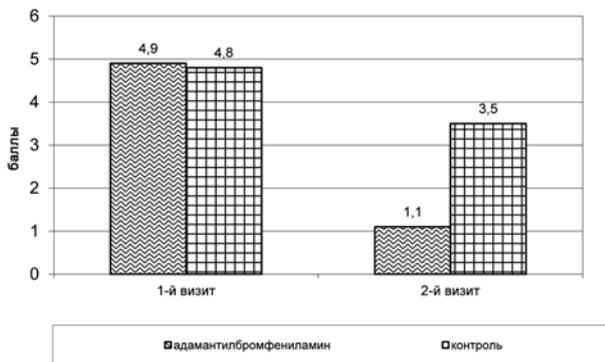


Рис. 2. Динамика показателя ВАШ-А у реконвалесцентов ИКБ

На основании оценки качества жизни по опроснику SF-36 (табл. 2) на момент первого осмотра у пациентов в обеих группах выявлены сопоставимые данные по восьми шкалам: физическое функционирование (PF1) ($p = 1,000$), ролевая деятельность (RP1) ($p = 1,000$), телесная боль (P1) ($p = 0,100$), общее здоровье (GH1) ($p = 1,000$), жизнеспособность (VT1) ($p = 0,699$), социальное функционирование (SF1) ($p = 0,867$), эмоциональное состояние (RE1) ($p = 1,000$) и психическое здоровье (MH1) ($p = 1,000$).

Определение этих же показателей при втором обследовании позволило отметить их рост по всем шкалам в первой группе и лишь тенденцию к повышению в группе сравнения. В группе реконвалесцентов после лечения наблюдалось статистически достоверное увеличение показателей: физического функционирования (PF2) ($p = 0,001$), ролевой деятельности (RP2) ($p = 0,001$), телесной боли (P2) ($p = 0,001$), общего здоровья (GH2) ($p = 0,001$), жизнеспособности (VT2) ($p = 0,001$), социального функционирования (SF2) ($p = 0,001$), эмоционального состояния (RE2) ($p = 0,001$), психического здоровья (MH2) ($p = 0,001$).

Анализ данных шкалы HADS по параметру «Депрессия» в первой группе позволил установить выраженную положительную динамику этого показателя после лечения ($p = 0,001$), что не было зарегистрировано во второй группе ($p = 0,931$). По параметру «Тревога» выявлено снижение показателя в обеих группах ($p = 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно).

После курса лечения адамантилбромфениламином у пациентов уменьшилась степень выраженности вегетативных расстройств. По «Опроснику для выявления признаков вегетативных изменений» после лечения достоверное снижение

Таблица 2

Динамика показателей опросника качества жизни SF-36 в группах реконвалесцентов ИКБ, %

Показатель	Первая группа		Вторая группа	
	1-й визит	2-й визит	1-й визит	2-й визит
Физическое функционирование (PF)	61,8±18,2	91,9±11,6*	55,6±21,1	51,9±29,8
Ролевая деятельность (RP)	0±0	100±0*	15,0±28,5	35,0±56,5
Телесная боль (P)	45,9±12,4	89,7±2,9*	59,6±21,1	70,6±20,6
Общее здоровье (GH)	23,8±20,6	58,1±20,5*	31,1±29,2	11,1±14,5
Жизнеспособность (VT)	20,6±16,4	84,2±11,6*	31,8±24,6	25,3±11,3
Социальное функционирование (SF)	39,5±14,5	98,9±3,6*	51,1±29,9	54,5±24,4
Эмоциональное состояние (RE)	0±0	100±0*	23,1±34,5	30,5±28,1
Психическое здоровье (MH)	27,7±10,8	85,2±10,6*	34,3±28,4	38,6±14,6

* – достоверные отличия ($p < 0,05$).

показателей отмечено до $12,8 \pm 5,4$ ($p = 0,001$). Во второй группе обследованных значимых изменений не выявлено: $38,8 \pm 10,7$ ($p = 0,231$).

Количество ТС у реконвалесцентов после приема адмантилбромфениламина сохранялось на прежнем уровне — $288,6 \pm 111,1$ нг/мл ($p \geq 0,05$), а у лиц, не получивших препарат, достоверно снижалось и составило $186,4 \pm 54,4$ мнг/мл ($p \leq 0,05$).

Нежелательные явления в ходе терапии адмантилбромфениламином наблюдались редко. Лишь у 2 пациентов (2,7%) отмечались кратковременные кардиалгии в течение 1–3 дней, которые купировались самостоятельно.

Известно, что полное излечение при остром течении ИКБ, по данным различных авторов, колеблется от 65,4 до 71,1% [9–12]. У части больных, несмотря на проводимую терапию, имеют место различные остаточные изменения в отдаленном периоде. Многих реконвалесцентов беспокоят снижение трудоспособности, концентрации внимания и памяти, что негативно влияет на их производственные отношения. При целенаправленном опросе выявляются жалобы на раздражительность, упадок энергии, апатию, повышенную эмоциональную лабильность, колебания настроения, плохой сон. Нередко встречается патология со стороны периферической и центральной нервной системы в виде нестойкой рассеянной неврологической симптоматики по типу рефлекторной (26,3%) и легкой пирамидной недостаточности (9,0%), поражение вегетативной нервной системы (34,6%) [12].

Клинические наблюдения исследователей свидетельствуют о том, что у ряда лиц, перенесших ИКБ, в первые два-три месяца развиваются проявления резидуального боррелиоза или постлаймовского синдрома [9–11], которые сохраняются в течение нескольких лет и не ассоциируются с лабораторными и микробиологическими признаками наличия боррелиозной инфекции. Данные симптомы значительно снижают качество жизни пациентов, приводят к необходимости проведения длительных реабилитационных мероприятий. Некоторые исследователи считают, что при ИКБ развивается так называемый церебростенический синдром, который можно расценивать как начальную стадию формирующейся психоорганической патологии [12]. Степень выраженности этих симптомов зависит от возраста, соматоневрологического отягощенного фона пациентов и оказывает влияние на длительность восстановительного периода.

Известно, что на обеспечении антидепрессантного эффекта существенным образом специализирована серотониновая система [4–5]. Анализ уровня ТС крови у больных боррелиозами в нашем исследовании выявил достоверное снижение

данного показателя относительно контрольных значений, а показатели опросников госпитальной шкалы тревоги и депрессии, Бека, Спилбергера — Ханина были более высокими, чем в контроле. Количество ТС имело отрицательную корреляционную связь с уровнем реактивной тревожности. В связи с этим следует полагать, что тревожно-депрессивный синдром при ИКБ, вероятно, является патогенетически обусловленным функциональной недостаточностью серотонинергической системы.

Кроме того, необходимо отметить длительный курс этиотропного лечения у пациентов в стационаре — доксицилин по 0,2 в сутки в течение 10–14 дней. Такая терапия, безусловно, приводит к подавлению кишечной флоры как участника кишечного-мозговой оси, оказывающей влияние не только на функции желудочно-кишечного тракта, но и на ЦНС [14].

Исходя из результатов нашего исследования, можно предположить, что одним из механизмов развития резидуального синдрома после перенесенных боррелиозов у пациентов является истощение серотониновой системы, приводящее к дискоординации работы головного мозга и запуску соматогенной симптоматики. Для восстановления ее активности необходима комплексная терапия с коррекцией диеты (употребление продуктов, богатых аминокислотой триптофаном) и назначением нейромодуляторов.

Проведенное исследование показало, что адмантилбромфениламин является эффективным средством реабилитационной терапии пациентов с постинфекционной соматогенной астенией, развивающейся после ИКБ. Выраженное антиастеническое действие препарата и его эффективность при купировании вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств приводит к улучшению физической (ролевое функционирование, боль) и психической (жизнеспособность, социальное и эмоциональное функционирование) компоненты здоровья.

Заключение

Исследование нейротрансмиттера серотонина у пациентов в периоде ранней реконвалесценции ИКБ позволяет оценить его возможный вклад в формирование тревожно-депрессивных состояний. Установлена клиническая эффективность адмантилбромфениламина, проявляющаяся антиастеническим, анксиолитическим, вегетостабилизирующим свойствами, которые способствуют улучшению показателей качества жизни. Адмантилбромфениламин может быть рекомендован в реабилитационный период пациентам, перенесшим ИКБ с остаточными явлениями в виде постинфекционной астении.

Литература

1. Миноранская, Н.С. Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 35–40.
2. Усков, А.Н. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России / А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, О.А. Бургазова // Инфекционные болезни. — 2010. — № 2. — С. 83–88.
3. Воробьева, Н.Н. Клиника иксодовых клещевых боррелиозов на Западном Урале / Н.Н. Воробьева [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2006. — №5. — С. 14–22.
4. Каракулова, Ю.В. Серотонин сыворотки крови при головных болях напряжения / Ю.В. Каракулова, А.А. Шутов // Клиническая медицина. — 2005. — № 6. — С. 55–58.
5. Новоселецкая, А.И. Характеристика серотонинергической системы у больных экземой / А.И. Новоселецкая // Клиническая дерматология и венерология. — 2009. — № 3. — С. 10–14.
6. Jacobs, B.L. Structure and function of the brain Serotonin system / B.L. Jacobs, E.C. Azmitia // Physiological reviews. — 1992. — № 1. — P. 175–216.
7. Скворцова, В.И. Постинсультное генерализованное тревожное расстройство: соотношение с депрессией, факторы риска, влияние на восстановление утраченных функций, патогенез, лечение / В.И. Скворцова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 10. — С. 4–7.
8. Сумливая, О.Н. Мониторинг нейромедиатора серотонина при иксодовых клещевых боррелиозах / О.Н. Сумливая, Ю.В. Каракулова, Н.Н. Воробьева // Неврологический журнал. — 2014. — №4. С. 33–37.
9. Лесняк, О.М. Лайм-боррелиоз / О.М. Лесняк. — Екатеринбург: Урал. гос. мед. акад., 1999. — 226 с.
10. Добкина, М.Н. Катамнез результатов лечения больных с острым иксодовым клещевым боррелиозом / М.Н. Добкина [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2003. — № 4. — С. 21–30.
11. Воробьева, Н.Н. Клиника, лечение и профилактика иксодовых клещевых боррелиозов / Н.Н. Воробьева. — Пермь: Урал-Пресс, 1998. — 136 с.
12. Железнова, И.О. Признаки органического поражения головного мозга у пациентов, обследованных в остром периоде иксодового клещевого боррелиоза / И.О. Железнова, П.П. Балашов, А.В. Лепехин // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 1. — С. 19–24.

13. Смулевич, А.Б. Новый подход к терапии невращения и соматогенной астении (результаты многоцентрового исследования эффективности и безопасности Ладастена®) / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова // Психиатрия и психофармакология. — 2009. — № 1. — С. 3–10.

14. Бондаренко, В.М. Кишечно-мозговая ось. Нейронные и иммуновоспалительные механизмы патологии мозга и кишечника / В.М. Бондаренко, Е.В. Рябиченко // Журн. микробиолог. — 2013. — № 2. — С. 112–120.

References

1. Minoranskaja N.S., Uskov A.N., Sarap P.V. Zhurnalinfekologii. 2014;1: 35-40(in Russian).
2. Uskov A.N., Lobzin Ju.V., Burgasova O.A. Infekcionnyebolezni. 2010; 2: 83-8(in Russian).
3. Vorobyeva N.N., Schekotov V.V., Sumlivaya O.N., Nebolsina A.P. Permskijmedicinskijzhurnal. 2006; 5: 14-22(in Russian).
4. Karakulova Yu.V., Shutov A.A. Clinical Medicine. 2005; 6: 55-8(in Russian).
5. Novoseletskaia A.I. Klinicheskayadermatologiyaivenerologiya. 2009; 3:10-4(in Russian).
6. Jacobs B.L., Azmitia E.C. Structure and function of the brain Serotonin system // Physiological reviews. — 1992. — №1. — P. 175-216.
7. Skvortsova V.I., Kontsevov V.A., Savina M.A., Petrova E.A., Serpuhovitina I.A., Shanina T.V. Zhurnalnevrologiiipsihiatrii. S.S. Korsakova. 2010; 10: 4–7(in Russian).
8. Sumlivaja, O.N. Monitoring nejromediatoraserotoninapriiksodovyhkleshhevyhborreliozah / O.N. Sumlivaja, Ju.V. Karakulova, N.N. Vorob'eva // Nevrologicheskijzhurnal. — 2014. №4. S. 33-37(in Russian).
9. Lesnyak O.M. Laym-borreliosis. Ekaterinburg: UGMA; 1999(in Russian).
10. Dobkina M.N., Lepelin A.V., Zhukova N.G., Lukashova L.V., Zav'yalova G.N., Kiyutsina T.A. Byulleten' sibirskoy-meditsiny. 2003; 4: 21-30(in Russian).
11. Vorobyeva N.N. The clinic, treatment and prevention of Ixodid tick-borne borreliosis. Perm: Ural-Press; 1998 (in Russian).
12. Zheleznova I.O., Balashov P.P., Lepelin A.V. Byulleten' sibirskoymeditsiny. 2009; 1: 19-24(in Russian).
13. Smulevich A.B., Andryuschenko A.V., Beskova D.A. Psihiatriya i psihofarmakologiya. 2009; 1: 18-26 (in Russian).
14. Bondarenko V.M., Ryabichenko E.V. Zh. microbiologist. 2013; 2: 112-120(in Russian).

Авторский коллектив:

Сумливая Ольга Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: 8(342)236-45-66, e-mail: son-2005@yandex.ru

Воробьева Наталья Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, д.м.н., профессор; тел.: 8(342)236-46-39, e-mail: infect-perm@mail.ru

Каракулова Юлия Владимировна — профессор кафедры неврологии Пермской государственной медицинской академии им. академика Е.А. Вагнера, д.м.н., профессор; тел.: 8(342)239-40-31, e-mail: julia.karakulova@mail.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А.Б. Конькова-Рейдман¹, О.Л. Рухтина², Ю.И. Буланьков³, М.В. Радзиховская²

¹ Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

² Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Челябинск, Россия

³ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and epidemiological aspects of infectious lesions of the central nervous system in HIV-positive patients

A.B. Kon'kova-Rejdman¹, O. L. Rukhtina², Yu.I. Bulan'kov³, M.V. Radzikhovskaja²

¹South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

²Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Chelyabinsk, Russia

³Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. В работе представлена клинико-эпидемиологическая характеристика инфекционных поражений центральной нервной системы у пациентов с заболеванием, вызванным вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Под наблюдением находилось 100 больных на различных стадиях ВИЧ-инфекции. Методом простой рандомизации была сформирована изучаемая группа, в которую вошли 55 больных в возрасте от 25 до 47 лет (средний возраст составил $32,4 \pm 0,81$), мужчин – 38 (69%), женщин – 17 (31%). Неврологическая симптоматика при оппортунистических инфекциях у больных на стадии ВИЧ-инфекции IVB и IVB была выявлена у 40% больных. Основной причиной тяжелой неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции являлся церебральный токсоплазмоз (58,2%), криптококковые менингиты (14,5%), туберкулезный менингоэнцефалит (11%) как проявление гематогенно-диссеминированного туберкулеза с поражением легких, цитомегаловирусный мелкоочаговый энцефалит (3,6%). Поражение ЦНС ожидаемо при низком иммунном статусе (CD4 менее 200 клеток в 1 мкл). Этиологическая верификация поражения головного мозга определяет необходимость применения современных молекулярно-биологических методов диагностики. Определение в ликворе ДНК *M. tuberculosis*, *Cr. neoformans*, *T. gondii*, ЦМВ (с обязательной количественной характеристикой) является не только специфическим, но и наиболее чувствительным маркером соответствующей патологии ЦНС.

Ключевые слова: ВИЧ, поражение ЦНС, токсоплазмоз, туберкулез, криптококкоз, цитомегаловирус.

Введение

ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современного здравоохранения. Челябинская область относится к регионам со средним уровнем заболеваемости. Вместе с тем, эпидемиологическая

Abstract. The paper presents a clinical-epidemiological characteristics of infectious lesions of the Central nervous system in patients with disease caused by human immunodeficiency virus (HIV). The study included 100 patients at different stages of HIV infection. A simple method of randomization was formed the study group, which included 55 patients aged from 25 to 47 years (mean age was $32,4 \pm 0,81$), men – 38 (69%), women – 17 (31%). Neurological symptoms for opportunistic infections in patients at the stage of HIV infection IVB and IVB is 40%. The main cause of severe neurological disease in patients with advanced HIV infection is cerebral toxoplasmosis (58,2%), cryptococcal meningitis (14,5%), tuberculous meningoencephalitis (11%) as a manifestation of hematogenous disseminated tuberculosis with lung, cytomegalovirus small encephalitis (3,6%). CNS expected with low immune status (CD4 less than 200 cells). Etiological verification of the brain determines the necessity of using modern molecular biological diagnostic methods. Determination of CSF DNA of *M. tuberculosis*, *Cr. neoformans*, *T. gondii*, CMV (with the obligatory quantitative characteristic) is not only specific, but also the most sensitive marker of the corresponding pathology of the CNS.

Key words: HIV, Central nervous system toxoplasmosis, tuberculosis, cryptococcosis, cytomegalovirus.

ситуация по ВИЧ-инфекции на Южном Урале является неблагоприятной. Всего на 01.07.2014 г. с момента регистрации выявлено 33 952 ВИЧ-инфицированных, кумулятивный показатель инфицированности составляет 974,2 на 100 тыс. на-

селения. Показатель пораженности лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, — 798,0 на 100 тыс. населения. По темпам роста числа зараженных Челябинская область находится на 2-м месте в Уральском федеральном округе (УрФО), уступая только Свердловской области. По кумулятивному показателю Челябинская область остается на 4-м месте в УрФО, хотя по абсолютному числу ВИЧ-инфицированных регион находится на 2-м месте. За 6 месяцев 2014 г. обследовано 393 159 человек (11,3% от населения области), что выше 2013 г. на 8,6% (361 878 человек; 10,9%). В результате обследований на 01.07.2014 г. отмечено увеличение показателя выявляемости ВИЧ-инфицированных при первичном лабораторном обследовании в реакции иммуноблота на 35,6% (2050 случая, показатель выявляемости — 521,4 на 100 тыс. обследованных), за аналогичный период 2013 г. выявлено 1512 случаев, показатель выявляемости — 433,8 на 100 тыс. обследованных).

По данным литературы, признаки поражения центральной нервной системы (ЦНС) в виде неврологических и/или психических дефицитов находят при физикальном обследовании у 30% больных, а при проведении патоморфологических исследований поражения нервной системы умерших от синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) верифицируют в 80–90% случаев [1]. Неврологическая симптоматика при оппортунистических инфекциях у больных на стадии ВИЧ-инфекции IVB выявляется в 30% случаев. Этиологический спектр включает токсоплазмозную, герпетическую, цитомегаловирусную, криптококковую, туберкулезную и другие инфекции [1]. Характер патологического процесса в ЦНС определяет проведение этиотропной и патогенетической терапии. Остаются недостаточно изученными клинические проявления различных оппортунистических инфекций при СПИДе и спектр возбудителей, вызывающих поражения ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования — дать клинико-эпидемиологическую характеристику инфекционных поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 100 больных на различных стадиях ВИЧ-инфекции, состоявших на диспансерном учете в Областном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. Методом простой рандомизации была сформирована изучаемая группа, в которую вошли 55 больных на стадиях ВИЧ-инфекции IVB и IVB в возрасте от 25 до 47 лет (средний возраст составил $32,4 \pm 0,81$), мужчин — 38 (69%), женщин — 17 (31%). Критерий включения: наличие инфекционных поражений ЦНС.

Из оппортунистических инфекционных поражений ЦНС у 8 больных (14,5%) выявлен криптококк головного мозга, у 32 — токсоплазмоз (58,2%), у 2 больных — цитомегаловирусная инфекция с поражением вещества головного мозга (3,6%), 7 случаев изолированного цитомегаловирусного ретинита (12,7%), 6 случаев активного туберкулеза внутренних органов с поражением ЦНС (11%). В основной группе превалировал искусственный путь инфицирования через внутривенное употребление психоактивных веществ (67, 3%), доля полового пути инфицирования составила 23,7%. Помимо стандартных лабораторных исследований крови и мочи, больным проводили диагностическую люмбальную пункцию с оценкой показателей общего цитологического и биохимического состава спинномозговой жидкости, анализ ликвора на наличие ДНК *T. gondii*, *M. tuberculosis*, ВПГ-1,2 типов, ЦМВ, ВГ-6 типа, ВЭБ, *Sr. neoformans*. Осуществляли микроскопическое исследование ликвора на кислотоустойчивые бактерии и криптококки, а также посеы ликвора для определения криптококковой, кандидозной, бактериальной инфекций. Всем пациентам выполняли анализ цельной крови на наличие ДНК ЦМВ. При выполнении ПЦР-исследований использовали тест-системы «АмплиСенс» («АмплиСенс *Toxoplasma gondii*» и др.) производства «ИнтерЛабСервис» (Россия) и амплификаторы для ПЦР в режиме реального времени «Bio-Rad (CFX-96)», «Qiagen (Rotor-Gene 3000, Rotor-Gene 600)». Показатели системы иммунитета определяли методом проточной цитофлюориметрии с использованием моноклональных антител и цитофлюориметров «Beckman Coulter Navios», «Beckman Coulter Epics XL» (США).

Результаты и обсуждение

Структура поражений ЦНС у наблюдаемых больных ВИЧ-инфекцией представлена в таблице. Наиболее частой патологией являлся церебральный токсоплазмоз, которым страдало больше половины (58,2%) больных с поражением головного мозга. Среди 32 случаев поражения ЦНС токсоплазмами женщин — 10 человек, мужчин 22. Возраст — от 25 до 47 лет ($33,9 \pm 4,8$). Внутривенный путь заражения — у 20, половой — у 12 человек.

У всех больных регистрировалась IVB стадия ВИЧ-инфекции. Высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) к моменту заболевания получали 3 пациента. Уровень CD4⁺-лимфоцитов варьировал от 3 до 159/мкл.

Анализ клинического течения церебрального токсоплазмоза показал, что в 90,6% случаев заболевание начиналось постепенно с преобладанием симптомов интоксикации, остро — в 9,4% случаев. Лихорадка зафиксирована у 56,3% больных. Менингеальный симптомокомплекс наблюдал-

Семиотика поражений центральной нервной системы

Клинический синдром/ симптом	Токсоплазмоз n=32		ЦМВИ n=9				Криптококкоз n=8		Туберкулез n=6	
	Абс.	Отн. (%)	Менингиты		Ретиниты		Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)
			Абс.	Отн. (%)	Абс.	Отн. (%)				
Менингеальный симптомокомплекс	3	9,4	1	50	—	—	2	25	1	16,7
Поражения мозжечка	—	—	1	50	—	—	2	25	—	—
Парезы, плегии	26	81,2	2	100	—	—	2	25	1	16,7
Эпилепсия	13	40,6	1	50	—	—	—	—	—	—
Афазия	6	18,75	2	100	—	—	—	—	1	16,7
Тазовые нарушения	—	—	—	—	—	—	1	12,5	1	16,7
Глазодвигательные нарушения	—	—	1	50	—	—	2	25	—	—
Сопор	2	6,25	1	50	—	—	2	25	1	16,7
Психомоторное возбуждение	—	—	—	—	—	—	—	—	1	16,7
Потеря сознания	3	9,4	—	—	—	—	—	—	—	—
Головная боль	12	37,5	2	100	—	—	6	75	5	83,3
Псевдобульбарный синдром	—	—	1	50	—	—	—	—	—	—
Лихорадка	18	56,25	2	100	5	71,4	3	37,5	6	100
Снижение зрения	—	—	—	—	7	100	—	—	—	—
Рвота	—	—	1	50	—	—	2	25	—	—
Тошнота	—	—	—	—	—	—	1	12,5	—	—

ся у 3 больных (9,4%). Из менингеальных знаков определялись положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Общемозговая симптоматика включала головную боль (37,5%). В разгаре заболевания преобладали признаки тяжелого поражения головного мозга, характер которых зависел от локализации патологического процесса. У 81,2% регистрировались гемипарезы и плегии. Наблюдались корковые расстройства в виде афазии (18,8%) и больших эпилептических или тонико-клонических судорожных припадков (40,6%). Выявлены различной степени расстройства сознания от сопора (6,25%) до комы (в 9,4% наблюдений). При анализе ликвора выявлен нормоцитоз в 100% случаев, белок составил 0,16–0,33 мг/л, электролиты были в пределах нормальных значений (118–132 ммоль/л). Методами нейровизуализации (МРТ) выявлено поражение вещества головного мозга в 100% случаев в виде множественных очагов с локализацией в мозжечке и полушариях головного мозга, в 53,2% — атрофия коры головного мозга и признаки гидроцефалии. Верификация диагноза производилась методом ПЦР. Частота обнаружения ДНК *T. gondii* в ликворе у больных токсоплазмозом составила 24%.

Выявлено 6 случаев туберкулезного поражения ЦНС в виде менингоэнцефалита (женщины — 2,

мужчины — 4), возраст от 29 до 39 лет (34,3±3,6). Внутривенный путь заражения у 5 пациентов, половой — у 1. У всех стадия ВИЧ IVB. На ВААРТ находились 2 пациента, один из которых принимал препараты крайне нерегулярно, другой — согласно назначенной схеме. Уровень CD4⁺-лимфоцитов от 3 до 498/мкл. В 83,3% отмечалось постепенное начало заболевания, острое — в 16,7%. Менингоэнцефалит в подавляющем большинстве случаев был проявлением гематогенно-диссеминированного туберкулеза с поражением легких. У всех наблюдаемых больных имелся активный туберкулез внутренних органов: диссеминированный в 50% случаев, очаговый — у 16,7%, инфильтративный — у 16,7%, периферических лимфоузлов — у 16,7%. Лихорадка зафиксирована у всех больных. Менингеальный симптомокомплекс зарегистрирован у 1 больного (16,7%). Из менингеальных знаков определялись положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Общемозговая симптоматика включала головную боль (83,3%) и тошноту (16,7%), а также расстройства сознания в виде сопора (16,7%) и психомоторного возбуждения (16,7%). Очаговая симптоматика была представлена парезами и плегиями (16,7%), тазовыми нарушениями (16,7%) и афазией (16,7%). При анализе ликвора выявлен лимфоцитарный плеоцитоз в 80% случа-

ев, нейтрофильный – в 20%, белок составил 0,72–430 мг/л, содержание хлоридов и сахара было в пределах нормальных значений (118–132 ммоль/л и 2,2–3,4 ммоль/л соответственно). На МРТ в 75% случаев выявлены признаки гидроцефалии, в 50% – атрофия коры головного мозга, очаги демиелинизации – в 16,7%, что не согласуется с литературными данными, согласно которым у 50–70% больных на МРТ головного мозга выявляют интрацеребральные очаги [1].

Цитомегаловирусный (ЦМВ) мелкоочаговый энцефалит, являвшийся одним из проявлений генерализованной ЦМВИ, зарегистрирован у 2 больных. Пациенты разнополюе, 34 и 29 лет (31,5±3,8), половой и внутривенный пути заражения, в обоих случаях стадия ВИЧ IVB (СПИД). Женщина получила ВААРТ. Начало заболевания в том и другом случае постепенное, с фебрильной лихорадкой. У мужчины при низком иммунном статусе (CD4⁺-лимфоциты 83 кл/мкл) наблюдались менингеальные знаки (симптомы Кернига, Брудзинского, ригидность затылочных мышц), интенсивная головная боль, сопор, эпилептический синдром, пирамидная спастическая гемиплегия, псевдобульбарные и корковые расстройства в виде моторной и сенсорной афазий. При анализе ликвора выявлен лимфоцитарный плеоцитоз (650 клеток в 1 мкл, цитограмма: лимфоциты 78%, нейтрофилы 22%), повышение уровня белка (540 мг/л). У женщины (CD4⁺-лимфоциты 116 кл/мкл) на фоне общемозговой симптоматики (головная боль, рвота) наблюдались афазия, двусторонняя пирамидная недостаточность, мозжечковая статическая атаксия, диплопия. При исследовании спинно-мозговой жидкости выявлен нейтрофильный плеоцитоз (106 клеток в 1 мкл, цитограмма: нейтрофилы 90%, лимфоциты 10%), глюкоза и белок в пределах нормальных значений (2,7 ммоль/л и 0,165 мг/л соответственно). Методами нейровизуализации (МРТ) выявлено поражение вещества головного мозга в виде множественных очагов с локализацией в мозжечке и полушариях головного мозга. В обоих случаях обнаружена ДНК ЦМВ в цельной крови в концентрации 3 log₁₀ ДНК ЦМВ в 10×5 лейкоцитов и более. В ликворе ДНК ЦМВ не выявлена.

У 5 мужчин и 2 женщин отмечалось поражение глаз цитомегаловирусной этиологии. Клиника цитомегаловирусных ретинитов проявлялась постепенным ухудшением зрения, вплоть до слепоты, и лихорадкой различной степени выраженности. Поражение глаз в начале заболевания чаще одностороннее, но впоследствии – двустороннее, что характерно для типичного течения данной патологии [1].

Выявлено 8 случаев криптококкового поражения ЦНС (6 мужчин, 2 женщины). Возраст пациен-

тов от 27 до 45 лет (36,6±3,6). Внутривенный путь заражения – 5, половой – 3 человека. У всех стадия ВИЧ-инфекции IVB (СПИД). Уровень CD4 от 21 до 215 клеток/мкл, препараты ВААРТ на момент заболевания получал 1 больной.

Ежегодная частота выявления церебрального криптококкоза при ВИЧ-инфекции составляет от 1,5% до 14,5%. При криптококковых менингитах и менингоэнцефалитах отмечалось постепенное начало заболевания в 75% случаев, острое – в 25%. Лихорадка зафиксирована у 37,5% больных. Менингеальный симптомокомплекс зарегистрирован у 2 больных (25%), из менингеальных знаков определялись положительные симптомы Кернига и Брудзинского. Общемозговая симптоматика включала головную боль (75%), расстройство сознания в виде сопора (25%). Очаговая симптоматика была представлена глазодвигательными расстройствами, атаксией, парезами и парезами (25%), нарушениями функции тазовых органов в 12,5% случаев. У 25% больных регистрировалась первичная полиморфная (везикулезно-папулезная) экзантема. При анализе ликвора выявлен лимфоцитарный плеоцитоз в 37,5% случаев, белок составил 0,16–0,33 г/л, хлориды и сахар были в пределах нормальных значений (118–132 ммоль/л и 2,2–3,16 ммоль/л соответственно). Методами нейровизуализации (МРТ) в половине случаев выявлено поражение вещества головного мозга как диффузного, так и очагового характера с локализацией в мозжечке и полушариях головного мозга, в четверти случаев отмечены признаки гидроцефалии и атрофии коры головного мозга.

В качестве клинической иллюстрации приводим выписку из истории болезни.

Больной Я., 37 лет, обратился к инфекционисту с жалобами на повышение температуры тела до 39°C, головную боль, тошноту, рвоту, шаткость походки, темную окраску мочи, ахолию кала, желтушность кожи и склер. Считает себя больным в течение двух недель, когда после запойного употребления алкоголя (примерно 5–8 дней) отметил желтую окраску кожи и темный цвет мочи, к врачу не обращался. Спустя четыре дня жена заметила вялость, сонливость, пациент начал жаловаться на озноб, сильную головную боль, тошноту, рвоту до 3 раз в день, шаткость походки. Из анамнеза: инфекция ВИЧ с 2001 г., на учете у инфекциониста не состоял, находился в местах лишения свободы (2000–2004 гг.), ранее употреблял опиаты, имел многочисленные незащищенные сексуальные контакты, с супругой используют механическую контрацепцию (презерватив), дети здоровы. Жена обследована в феврале 2014 г., ИФА (ВИЧ) отрицательный. При осмотре: вялый, в контакт вступает, на вопросы отвечает односложно. Температура тела 39,7°C. Гиперстеник. Кожа горячая,

сухая, сыпи нет, с желтушным оттенком, склеры субиктеричные. Периферические лимфоузлы до 1,0 см, безболезненные, плотноэластической консистенции. В легких дыхание жесткое, хрипов нет, выслушивается по всем полям. Тоны сердца звучные, ритмичные, тахикардия до 100 уд./мин. Язык суховат, обложен белым налетом. Живот безболезненный, мягкий, печень + 4,0 см из-под ребра, плотноэластической консистенции, пальпируется верхний полюс селезенки. Симптом Кернига до 150° с обеих сторон, ригидность мышц затылка до 1 – 2 баллов. В общем анализе крови без патологии, общий, прямой билирубин, АлАТ и АсАТ умеренно повышены, CD4 – 41 /мкл, вирусная нагрузка 1 000 000 копий/мл. Направлен на госпитализацию в инфекционный стационар, где был осмотрен неврологом. Проведена люмбальная пункция, в ликворе лимфоцитарный плеоцитоз (208 клеток, 96% лимфоцитов, 4% нейтрофилов), содержание белка, электролитов и глюкозы в пределах нормы, обнаружена ДНК *Cr. neoformans*, назначено лечение амфотерицином В (внутривенно). Пациент удовлетворительно переносил лечение, был выписан с клиническим улучшением и рекомендациями по назначению ВААРТ (комбивир (зидовудин/ламивудин 300/150 мг) 1 таблетка 2 раза в день и стокрин (эфавиренц) 600 мг 1 таблетка на ночь).

Анализ выявленных случаев поражения центральной нервной системы показал, что для церебрального токсоплазмоза не характерен клинически выраженный менингеальный синдром. Главными симптомами в клинике являлись: головная боль различной интенсивности, парезы и параличи (как одно-, так и двусторонние), симптоматическая эпилепсия и лихорадка, что сопоставимо с данными литературы [1, 3, 8]. При проведении МРТ выявляется полиочаговое поражение головного мозга. В ликворе у пациентов может быть как нормоцитоз, так и незначительные лимфо- и нейтрофильные плеоцитозы.

При ЦМВ-энцефалитах клиника может проявляться головной болью, менингеальными знаками, парезами, гиперкинезами и лихорадкой, полиочаговыми поражениями головного мозга и мозжечка по результатам МРТ. Нередко очаговые нарушения являются дебютом заболевания, а не присоединяются постепенно, как описывается некоторыми авторами [1, 4].

Клиническая картина туберкулезных менингоэнцефалитов при наличии активного туберкулеза других органов и систем развивалась постепенно с лихорадкой и общемозговой симптоматикой, очаговыми неврологическими симптомами. Туберкулезный менингоэнцефалит диагностировали при наличии характерных изменений в ликворе (двух-трехзначного лимфоцитарного или смешанного цитоза, умеренного повышения количества

белка, низкого содержания глюкозы). Лабораторным подтверждением микобактериальной этиологии заболевания служит обнаружение ДНК *M. tuberculosis* в ликворе, в редких случаях можно выявить микобактерии при микроскопии спинномозговой жидкости [1, 5 – 7].

В случаях криптококкового поражения ЦНС у пациентов чаще наблюдалось постепенное начало заболевания с головной болью слабой/средней интенсивности, без лихорадки и менингеальных знаков в сочетании с лимфоцитарным плеоцитозом в СМЖ. Других описанных в литературе симптомов, таких как фотофобии, нарушения зрения, мы не наблюдали, либо как проявления общемозговой симптоматики они не были преобладающими [1, 2].

Выводы

1. Челябинская область относится к регионам со средним уровнем распространения ВИЧ-инфекции.

2. Преимущественный путь инфицирования в изучаемой группе – внутривенное употребление психоактивных веществ. В гендерной структуре преобладают мужчины молодого возраста.

3. Неврологические поражения при оппортунистических инфекциях у больных на стадии ВИЧ-инфекции IVБ и IVВ выявлялись у 40% больных. Основной причиной тяжелой неврологической патологии у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции являлись церебральный токсоплазмоз (58,2%), криптококковые менингиты и менингоэнцефалиты (14,5%), туберкулезный менингоэнцефалит (11%) как проявление гематогенно-диссеминированного туберкулеза с поражением легких, цитомегаловирусный мелкоочаговый энцефалит (3,6%) .

4. Поражение ЦНС ожидаемо при низком иммунном статусе (CD4 менее 200 клеток/мкл).

5. Семиотика очаговых неврологических поражений вариабельна и определяется локализацией патологического процесса в структурах ЦНС. Этиологическая верификация поражения головного мозга определяет необходимость применения современных молекулярно-биологических методов диагностики. Определение в ликворе ДНК *M. tuberculosis*, *Cr. neoformans*, *T. gondii*, ЦМВ (с обязательной количественной характеристикой) является не только специфическим, но и наиболее чувствительным маркером соответствующей патологии ЦНС.

Литература

1. Сборник нормативно-правовых актов и методических документов по вопросам диагностики, лечения, эпидемиологического и поведенческого надзора ВИЧ/СПИД и сопутствующих заболеваний. – М., 2007. – Т. IV.

2. Диагностика и лечение оппортунистических микозов: учеб. пособие / Н.Н. Климко [и др.]. – СПб.: Изд-во

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования», 2008. — 172 с.

3. Ермак, Т.Н. Церебральный токсоплазмоз в структуре вторичных поражений ЦНС у больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации. Клинико-диагностические особенности / Т.Н. Ермак, А.Б. Перегудова, В.И. Шахгильдян // Медицинская паразитология и паразитарные болезни: кварталный научно-практический журнал. — 2013. — № 1. — С. 3–7.

4. Ерофеев, Ю.В. Особенности иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных при цитомегаловирусной инфекции / Ю.В. Ерофеев, О.И. Назарова, Н.В. Пархаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни: кварталный научно-практический журнал. — 2012. — № 1. — С. 22–24.

5. Вишневский, А.А. Туберкулезный менингит и менингоэнцефалит у больных туберкулезным спондилитом на фоне ВИЧ-инфекции / А.А. Вишневский, В.В. Олейник, Е.В. Решетнева // Неврологический журнал: научно-практический журнал. — 2013. — Т. 18, № 2. — С. 32–36.

6. Семенова, Н.Ю. Клинико-морфологические проявления туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Н.Ю. Семенова, Т.В. Чеботарева, В.И. Демидов // Туберкулез и болезни легких: ежемесячный научно-практический журнал. — 2014. — № 6. — С. 51–55.

7. Никитина, Л.В. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных: выявление, диспансерное наблюдение, лечение (по данным Москвы) / Л.В. Никитина, П.П. Сельцовский, Е.Я. Кочеткова // Проблемы туберкулеза и болезней легких: научно-практический журнал. — 2007. — № 10. — С. 31–36.

8. Губарева, Е.В. Разработка подходов к созданию системы диагностики и профилактики токсоплазмоза при ВИЧ-инфекции / Е.В. Губарева, Д.Б. Гончаров, Н.В. Кобец // Эпидемиология и вакцинопрофилактика: научно-практический журнал. — 2010. — № 4 — С. 60–65.

References

1. The collection of normative legal acts and methodological documents in the diagnosis, treatment, epidemiological and behavioural surveillance of HIV/AIDS and related diseases. Moscow, 2007 (in Russian).

2. N. N. Klimko [et al.] Diagnosis and treatment of opportunistic fungal infections: a training manual. Saint-Petersburg; 2008 (in Russian).

3. Ermak T. N. Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni: kvartal'nyj nauchno-praktičeskij zhurnal. 2013; 1: 3-7 (in Russian).

4. Erofeev Ju. V. Medicinskaja parazitologija i parazitarnye bolezni: kvartal'nyj nauchno-praktičeskij zhurnal. 2012; 1: 22-24 (in Russian).

5. Vishnevskij A. A. Nevrologičeskij zhurnal: nauchno-praktičeskij zhurnal. 2013; T. 18, № 2: 32-36 (in Russian).

6. Semenova N. Ju. Tuberkulez i bolezni legkih: ezhemesjachnyj nauchno-praktičeskij zhurnal. 2014; 6: 51-55 (in Russian).

7. Nikitina L. V. Problemy tuberkuleza i boleznej legkih: nauchno-praktičeskij zhurnal. 2007; 10: 31-36 (in Russian).

8. Gubareva E. V. Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika: nauchno-praktičeskij zhurnal. 2010; 4: 60-65 (in Russian).

Авторский коллектив:

Конькова-Рейдман Алёна Борисовна — доцент кафедры инфекционных болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(351)772-83-88, e-mail: konkova-reidman@mail.ru

Рухтина Ольга Леонидовна — врач-инфекционист Областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(351)735-28-84, e-mail: rol89@yandex.ru.

Буланьков Юрий Иванович — ассистент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, заведующий лабораторным отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, д.м.н.; тел.: 8(812) 329-71-66, e-mail: dr.bulankov@mail.ru.

Рагзиховская Маргарита Владимировна — главный врач Областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(351)735-28-84, e-mail: rita-rad@mail.ru.

ПРОГНОЗ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРИХИНЕЛЛЕЗА

В.И. Пустовойт, С.С. Козлов, С.Г. Григорьев, Е.Я. Адоева, В.С. Турицин
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Forecast of the trichinosis severity

V.I. Pustovoit, S.S. Kozlov, S.G. Grigoriev, E.Ya. Adoeva, V.S. Turitsin
Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. Цель работы – разработка модели прогноза тяжести течения трихинеллеза у больных в остром периоде заболевания на основании минимального, но достаточного числа наиболее простых и всегда исследуемых симптомов и синдромов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и высокотехнологичных инструментальных методов исследования. На основании изучения 106 историй болезни пациентов с трихинеллезом предложена математическая дискриминантная модель, основанная на некоторых ранних клинико-лабораторных признаках (температура тела, наличие отеков лица, боль при движении языка, эозинофилия и признаки развития миокардита), которая обладает достаточно высокой информационной способностью (86,8 %) и является статистически значимой ($p < 0,001$) для прогнозирования тяжести течения трихинеллеза.

Ключевые слова: трихинеллез, дискриминантная модель, эозинофилия.

Введение

В практике клинической диагностики трихинеллеза имеются определенные трудности, связанные с полиморфностью клинических проявлений в остром периоде заболевания. Наряду с диагнозом, необходимо своевременно установить степень тяжести инфекционного процесса, которая является определяющей в выборе методов терапии и служит прогностическим признаком развития осложнений. Тяжесть течения трихинеллезной инвазии зависит от многих причин, среди которых наиболее значимыми являются особенности иммунного ответа организма хозяина, его реакция на продукты жизнедеятельности и самих гельминтов, вид возбудителя, интенсивность инвазии и др.

Согласно классификации [1, 2], различают следующие клинические формы трихинеллеза: легкую, средней тяжести (неосложненный трихинеллез), тяжелую (осложненный трихинеллез) и крайне тяжелую. Эти формы определяются в зависимости от ряда признаков заболевания, к которым относятся: длительность инкубационного периода, величина лихорадки, наличие и распространенность отеков тела, интенсивность и распростра-

Abstract. The objective was to develop a model for prediction of trichinellosis severity in the acute period of the disease based on the minimum but sufficient number of the most common and always investigated symptoms and syndromes that do not require a high qualification of medical staff and high-tech instrumental methods of a research. On the basis of a study of 106 case histories of trichinellosis patients a mathematical discriminant model was offered, based on some early clinical and laboratory signs (body temperature, presence of a swollen face, pain when moving a tongue, eosinophilia and signs of myocarditis development), which has a sufficiently high information capacity (86,8 %) and is statistically significant ($p < 0,001$) for predicting severity of trichinosis.

Key words: trichinellosis, the discriminant model, eosinophilia.

нение мышечных болей, уровень эозинофилии крови, а также наличие осложнений (миокардит, пневмония, менингоэнцефалит, флебиты и др.). Известно, что чем короче инкубационный период, чем выше интенсивность инвазии, тем в более тяжелой форме протекает заболевание. Однако из анамнеза крайне сложно установить, сколько пациент употреблял в пищу мяса, зараженного личинками трихинелл. Кроме того, зачастую больной не может назвать точную дату употребления инвазированного мяса, и, значит, невозможно установить длительность инкубационного периода. Особенно сложно определить вероятность развития тяжелого течения трихинеллеза у больного в начальном периоде заболевания.

Цель исследования – разработка модели прогноза тяжести течения трихинеллеза у больных в остром периоде заболевания на основании минимального, но достаточного числа наиболее простых и всегда исследуемых симптомов и синдромов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и высокотехнологичных инструментальных методов исследования.

Материалы и методы

Метод основывается на статистической обработке клинических, лабораторных и амнестических данных, полученных от 106 больных трихинеллезом, с использованием персонального компьютера.

Для научной систематизации, обобщения, обработки и анализа собранных материалов, а также для моделирования вероятности развития различной степени тяжести в зависимости от клинических показателей были использованы методы статистических группировок, статистического описания признаков, средние арифметические значения, средние квадратические отклонения, средние квадратические (стандартные) ошибки средних значений, относительные величины частоты и распределения [3, 4], а также методы оценки гипотез [3, 4], метод оценки степени влияния качественных показателей с градацией на трех и более уровнях с использованием дисперсионного анализа [4–6] и метод графического представления данных [6].

Данные первичного медицинского учета подвергались статистической обработке по стандартным программам для персональных ЭВМ. Наряду с табличным редактором Excel for Windows 2013, использовался специализированный пакет прикладных программ статистической обработки данных Statistica 7 for Windows, обеспечивающий выполнение общепринятых математико-статистических методов [3, 4, 6].

Результаты и обсуждение

По результатам изучения клинико-лабораторных показателей, полученных от 106 больных трихинеллезом различной степени тяжести, были сформированы таблицы частот и степени выраженности следующих клинико-лабораторных признаков: максимальная температура тела, озноб, отеки (лица и конечностей), головная боль, мышечная боль, боль при движении языка, боль при движении глазного яблока, боль в икроножных мышцах, боль при дыхании, боль в подложечной области, конъюнктивит, иктеричность склер, сыпь, увеличение периферических лимфатических узлов, жесткое дыхание, тошнота, рвота, жидкий стул, увеличение печени и селезенки, эозинофилия, развитие миокардита, а также длительность нахождения в стационаре (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что достаточно большое количество клинико-лабораторных признаков было статистически значимо связано с определенной степенью тяжести течения трихинеллеза. При этом признаки (температура тела, наличие признаков миокардита, отеки лица, отеки конечностей, мышечная боль, боль при движении языка,

конъюнктивит, жесткое дыхание, иктеричность склер, жидкий стул, увеличение печени, головная боль, эозинофилия и озноб) имели более высокие уровни значимости различий ($p < 0,05$).

Таблица 1

Сравнительная характеристика частоты встречаемости различных клинических признаков трихинеллеза

Признак	Легкое течение (n = 12)	Средне-тяжелое течение (n = 74)	Тяжелое течение (n = 20)	Уровень значимости, p
Температура	33,3%	80,3%	95,0%	$p < 0,001$
Отеки лица	8,3%	74,3%	85,0%	$p < 0,001$
Отеки конечностей	8,3%	14,9%	40,0%	$p < 0,05$
Мышечная боль	58,3%	91,9%	95,0%	$p < 0,01$
Боль при движении языка	8,3%	17,6%	50,0%	$p < 0,01$
Боль при движении глазного яблока	16,7%	32,4%	50,0%	$p > 0,05$
Болезненное дыхание	8,3%	13,7%	30,0%	$p > 0,05$
Боль в икроножных мышцах	66,7%	86,5%	90,0%	$p > 0,05$
Боль в подложечной области	16,7%	23,0%	40,0%	$p > 0,05$
Сыпь	8,3%	8,1%	20,0%	$p > 0,05$
Конъюнктивит	0,0%	23,0%	45,0%	$p < 0,01$
Наличие признаков миокардита	0,0%	60,8%	85,0%	$p < 0,01$
Жесткое дыхание	8,3%	24,3%	65,0%	$p < 0,001$
Увеличение периферических лимфатических узлов	8,3%	16,2%	35,0%	$p > 0,05$
Иктеричность склер	0,0%	6,8%	25,0%	$p < 0,05$
Тошнота	0,0%	17,6%	25,0%	$p > 0,05$
Рвота	0,0%	14,9%	15,0%	$p > 0,05$
Жидкий стул	16,8%	31,1%	55,0%	$p < 0,05$
Увеличение печени	8,3%	52,7%	75,0%	$p < 0,001$
Увеличение селезенки	0,0%	17,6%	25,0%	$p > 0,05$
Головная боль	33,3%	67,6%	90,0%	$p < 0,01$
Наличие эозинофилии	41,7%	69,7%	80,0%	$p < 0,02$
Озноб	8,3%	42,0%	50,0%	$p < 0,05$

В качестве математического аппарата моделирования был избран дискриминантный анализ, основное предназначение которого – выявление предикторов, тесно связанных со степенью тяжести течения заболевания.

Проведенный математический анализ показал, что наиболее значимыми признаками, имеющими наиболее статистически достоверную связь с различными степенями тяжести течения трихинеллеза, оказались: максимальная температура тела ($p < 0,001$), отеки лица ($p < 0,003$), эозинофилия ($p < 0,03$), признаки развития миокардита ($p < 0,05$) и болезненное движение языка ($p < 0,05$).

Метод математического пошагового отбора наиболее прогностически значимых признаков с уровнем надежности не менее 95% ($p < 0,05$) позволил вывести математические уравнения, описывающие связь данных признаков с тяжестью течения трихинеллеза.

Для легкого течения трихинеллеза (ЛДФ1):

$$\text{ЛДФ1} = -6 + 6,9 \times X1 + (-2,6 \times X3) + 0,9 \times X4 + 2 \times X5 + (-1,9 \times X2);$$

для среднетяжелого течения трихинеллеза (ЛДФ2):

$$\text{ЛДФ2} = -15 + 13,4 \times X1 + (-1,4 \times X3) + 1,1 \times X4 + 3,4 \times X5 + (-3,7 \times X2);$$

для тяжелого течения трихинеллеза (ЛДФ3):

$$\text{ЛДФ3} = -29,8 + 19,1 \times X1 + (-4,2 \times X3) + 3,3 \times X4 + 3,8 \times X5 + (-3 \times X2).$$

В данных формулах значения переменных $X1 - 5$ соответствует числовым значениям степени выраженности симптомов (табл. 2).

При решении уровней определяющим является наибольший полученный результат. При $\text{ЛДФ}_1 >$

ЛДФ_2 ; ЛДФ_3 у больных наибольшая вероятность легкой степени тяжести течения трихинеллеза; при $\text{ЛДФ}_2 > \text{ЛДФ}_1$; ЛДФ_3 у больных наибольшая вероятность средней степени тяжести течения трихинеллеза; при $\text{ЛДФ}_3 > \text{ЛДФ}_1$; ЛДФ_2 у больных наибольшая вероятность тяжелой степени тяжести течения трихинеллеза.

Для решения задачи по проверке полученных формул прогноза степени тяжести в соответствующие формулы ЛДФ подставляли значения признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного больного, и производили решение уравнений.

В группе с легким течением трихинеллеза предлагаемая модель обеспечивает совпадение прогнозируемой степени тяжести течения с реальным результатом в 66,6% случаев, в группе со среднетяжелым течением – в 91,9% и в группе больных с тяжелым течением трихинеллеза – в 80% случаев. При проверке всей выборки больных (106 чел.) совпадение прогнозируемой степени тяжести с данными историй болезни составило 86,8% (табл. 3).

Таблица 3

Классификационная матрица проверки прогноза тяжести течения трихинеллеза

Тяжесть течения	По историям болезни	По расчету	% совпадений
Легкое течение	12	8	66,6%
Среднетяжелое течение	74	68	91,9%
Тяжелое течение	20	16	80%
Всего	106	92	86,8%

Таблица 2

Симптомы, включенные в модель дифференциальной диагностики степени тяжести трихинеллеза и их степени выраженности

Условное обозначение	Признак	Степень выраженности симптомов	Коэффициенты признаков, включенных в уравнения			Уровень значимости, р
			ЛДФ1	ЛДФ2	ЛДФ3	
X1	Максимальная температура	1 – 37,0 – 38,0°C 2 – 38,1 – 39,0°C 3 – 39,1°C и выше	6,9	13,4	19,1	0,001
X2	Миокардит	0 – отсутствует 1 – незначительный 2 – выраженный	-1,9	-3,7	-3	0,05
X3	Отеки лица	0 – нет 1 – есть	-2,6	-1,4	-4,2	0,003
X4	Боль при движении языка	0 – нет 1 – есть	0,9	1,1	3,3	0,05
X5	Эозинофилия	1 – до 17% 2 – от 18 до 25% 3 – выше 26%	2	3,4	3,8	0,03
	Константа		-6	-15	-29,8	

Заключение

Предложенная дискриминантная модель, основанная на некоторых ранних клинико-лабораторных признаках трихинеллеза (температура тела, наличие отеков лица, боль при движении языка, эозинофилия и признаки развития миокардита), обладает достаточно высокой информационной способностью (86,8%) и является статистически значимой ($p < 0,001$) для прогнозирования тяжести течения заболевания.

Литература

1. Озерецковская, Н.Н. Механизмы развития органной патологии при трихинеллезе / Н.Н. Озерецковская // Статьи и тезисы докл. VIII Всерос. конф. по трихинеллезу. — М., 2000. — С. 33–35.
2. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни человека / В.П. Сергиев, Ю.В. Лобзин, С.С. Козлов. — СПб., 2006. — 586 с.
3. Юнкеров, В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях / В.И. Юнкеров. — СПб.: ВМедА, 2000. — 140 с.
4. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — СПб.: ВМедА, 2011. — 318 с.

5. Боровиков, В.П. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows / В.П. Боровиков, И.П. Боровиков. — М.: Инф. издат. дом «Филин», 1997. — 608 с.

6. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М., 1999. — 459 с.

References

1. Ozeretskovskaya, N. N. Mechanisms of development of organ pathology, trichinosis / N. N. Ozeretskovskaya. // Articles and abstracts. VIII the age of three. proc. on trichinellosis. — M., 2000. — S. 33-35.
2. Sergiev, V. N. Parasitic diseases of man / V. P. Sergiev, Y. C. Lobzin, C. S. Kozlov. — SPb., 2006. — 586 S.
3. Cadets, C. I. fundamentals of mathematical-statistical modeling and applications of computer technology in research / C. I. Cadets. — SPb.: Military medical Academy, 2000. — 140 C.
4. Cadets C. I., Grigoriev, S., Rezanci M. C. Mathematical and statistical processing of data for medical research / C. I. Cadets, S., Grigoriev, M. C. Rezanci. — SPB.: Military medical Academy, 2011. — 318 S.
5. Borovikov, V. P. Statistica. Statistical analysis and data processing in the Windows environment / V. N. Borovikov, I. P. Borovikov. — M: INF. Izdat. home «owl», 1997. — 608 S.
6. Glanz, S. biomedical statistics / S Glanz. — M., 1999. — 459 S.

Авторский коллектив:

Пустовойт Василий Игоревич — слушатель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-915-230-89-79, e-mail: 999vas777@gmail.com

Козлов Сергей Сергеевич — заведующий медицинской лабораторией, врач клинической лабораторной диагностики кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-974-56-30, e-mail: infectology@mail.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник НИЛ НИКТ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

Агоева Елена Яковлевна — доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)298-71-04, e-mail: adoeva@mail.ru

Турицин Владимир Сергеевич — старший лаборант кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н., доцент; тел.: +7-911-728-27-14, e-mail: turicin_spb@mail.ru

ДЕТЕКЦИЯ НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫХ ЭНТЕРОВИРУСОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ ИЗ ОРГАНИЗОВАННЫХ КОЛЛЕКТИВОВ И СЕМЕЙ МИГРАНТОВ

Н.И. Романенкова, О.И. Канаева, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Detection of Nonpolio Enteroviruses among children with acute flaccid paralysis from institutions and from migrants' families

N.I. Romanenkova, O.I. Kanaeva, M.A. Bichurina, N.R. Rozaeva

Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучение частоты обнаружения и определение спектра серотипов неполиомиелитных энтеровирусов, изолированных у детей, постоянно проживающих в Северо-Западном регионе России, и у детей из семей мигрантов, прибывших с неблагополучных территорий.

Материалы и методы: исследовано 832 пробы фекалий от детей с острым вялым параличом и 1153 пробы от здоровых детей из организованных коллективов и из семей мигрантов. Выделение и идентификацию неполиомиелитных энтеровирусов проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Результаты: неполиомиелитные энтеровирусы разных серотипов были детектированы у детей из всех трех категорий. Процент обнаружения энтеровирусов у детей из организованных коллективов и из семей мигрантов достоверно превышал таковой у больных острыми вялыми параличами. У детей, проживающих на Северо-Западе России, были детектированы энтеровирусы ECHO 6, которые отсутствовали у детей, прибывших в Северо-Западный регион России. Энтеровирусы ECHO 30 были выявлены у детей резидентов значительно чаще, чем у детей из семей мигрантов. У детей из семей мигрантов были обнаружены энтеровирусы серотипов, ранее не циркулировавших в Северо-Западном регионе России. Это энтеровирусы Коксаки А 13, 17, 24 и энтеровирус 99, относящиеся к виду С, а также энтеровирусы 75 и 120 (виды В и А).

Заключение: показаны различия в спектре серотипов энтеровирусов у детей, постоянно проживающих в Северо-Западном регионе России, и у детей, прибывших в этот регион из неблагополучных территорий. Полученные данные будут способствовать расширению знаний о циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди различных групп населения в разные временные периоды на разных территориях.

Ключевые слова: неполиомиелитные энтеровирусы, детекция, идентификация, циркуляция среди населения.

Abstract

Aim: to study of the frequency of isolation and determination of the spectrum of enterovirus serotypes excreted by children living in the North-Western region of Russia and children arriving in this region from unsafe territories.

Materials and methods: we investigated 832 samples of children with acute flaccid paralysis and 1153 samples of healthy children from institutions and migrants' families. Isolation and identification of enteroviruses were conducted according to WHO recommendations.

Results: enteroviruses of different serotypes were detected in all categories of children. The percentage of detection of enteroviruses in the samples of children from institutions and from migrants' families was significantly higher than in those of patients with acute flaccid paralysis. In children living in the North-West of Russia we detected enteroviruses ECHO 6, which were not found in children who arrived in the North-Western region of Russia. Enteroviruses ECHO 30 were revealed in resident children more frequently than in children from migrants' families. Enteroviruses of serotypes which had not circulated earlier in the North-Western region of Russia were revealed in the samples of children from migrants' families. They were Coxsackieviruses A 13, 17, 24 and enterovirus 99 (species C), enteroviruses 75 and 120 (species B and A).

Conclusion: the difference in the spectrum of enterovirus serotypes excreted by resident children and children who arrived in the North-Western region of Russia from unsafe territories was shown. The obtained data will enlarge the scope of knowledge about enterovirus circulation among various groups of population during different periods of time on different territories.

Key words: nonpolio enteroviruses, detection, identification, circulation among population.

Введение

Энтеровирусы (ЭВ) являются широко распространенными возбудителями вирусных заболеваний человека. Высокий уровень изменчивости РНК-содержащих энтеровирусов является основой формирования «новых» вариантов вирусов с разной степенью выраженности патогенных свойств [1]. Поддержанию циркуляции энтеровирусов среди населения способствуют высокая восприимчивость людей, возможность длительного вирусоносительства и способность вирусов долго сохраняться в объектах окружающей среды. Ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев энтеровирусной инфекции (ЭВИ) с широким спектром симптомов, в том числе таких заболеваний, как острые вялые параличи, энтеровирусные менингиты, энцефалиты, сепсисоподобные заболевания новорожденных, ящуроподобные заболевания, герпангина, увеиты и другие клинические формы [2–6]. Тем не менее, в большинстве случаев энтеровирусная инфекция клинически никак не проявляется. Это обуславливает необходимость детекции неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) среди разных групп населения с целью слежения за циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов в разные периоды на разных территориях.

Цель исследования — изучение частоты обнаружения и определение спектра неполиомиелитных энтеровирусов, изолированных у детей, постоянно проживающих в Северо-Западном регионе России, и у детей из семей мигрантов, прибывших в этот регион с неблагополучных территорий.

Задачи исследования

1. Выделение на культурах клеток и идентификация неполиомиелитных энтеровирусов у детей с диагнозом острого вялого паралича.
2. Выделение на культурах клеток и идентификация неполиомиелитных энтеровирусов у здоровых детей из организованных коллективов.
3. Выделение на культурах клеток и идентификация неполиомиелитных энтеровирусов у здоровых детей из семей мигрантов, прибывших из неблагополучных регионов на территории Российской Федерации.

Материалы и методы

В период с 2006 по 2013 г. исследовано 832 пробы фекалий от больных детей с диагнозом острого вялого паралича (ОВП). Кроме того, исследовано 1153 пробы от здоровых детей, посещавших детские дошкольные учреждения или проживавших в них, а также от детей из семей мигрантов, прибывших из стран и территорий с осложненной эпидемической ситуацией. Выделение неполиомиелитных энтеровирусов проводили с помощью

стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [7], на культурах клеток RD и Нер-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции микронейтрализации с использованием специфических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова и RIVM (Bilthoven, Netherlands). Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При исследовании материала от детей с синдромом острого вялого паралича и от здоровых детей из организованных коллективов (дома ребенка и детские дошкольные учреждения), а также от детей из семей мигрантов установлено, что частота выделения неполиомиелитных энтеровирусов у обследованных детей из разных категорий была различной (табл.).

Таблица

Процент выделения неполиомиелитных энтеровирусов у детей из разных категорий в 2006–2013 гг.

Категория обследованных лиц	Число исследованных проб	Процент детекции НПЭВ M ± m
Дети с диагнозом острого вялого паралича	832	5,2 ± 0,8
Дети из организованных коллективов	457	10,7 ± 1,4
Дети из семей мигрантов	696	10,9 ± 1,2

Неполиомиелитные энтеровирусы были изолированы у больных детей с синдромом ОВП с умеренной частотой. Процент обнаружения НПЭВ у здоровых детей из организованных коллективов и у детей из семей мигрантов, прибывших из эндемичных регионов, был почти одинаков. При этом у здоровых детей из обеих категорий, которые относятся к группам риска, он был достоверно выше, чем у детей с диагнозом ОВП ($p \leq 0,001$).

Среди неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от больных ОВП, преобладали энтеровирусы Коксаки В1–6 (36%), ЕСНО 30 (18,5%) и Коксаки А вида А (10,5%), доля энтеровирусов ЕСНО других серотипов не превышала 5%. От одного ребенка с диагнозом ОВП, заболевшего в Турции и по возвращении госпитализированного в клинику НИИ детских инфекций, из двух проб был изолирован энтеровирус 71. У обследованных детей из двух других категорий энтеровирусы этого серотипа не были обнаружены.

В целях изучения циркуляции энтеровирусов среди здоровых детей в организованных коллективах был исследован материал от 193 здоровых детей из домов ребенка в 2006 г. и от 164 здоровых детей из домов ребенка в 2013 г. Также в 2013 г. было исследовано 100 проб от здоровых детей из детских дошкольных учреждений (ДДУ) с одной из территорий Северо-Западного федерального округа (СЗФО), являющейся «молчащей» территорией в связи с отсутствием регистрации на ней случаев острых вялых параличей.

В одном из домов ребенка в 2006 г. была выявлена интенсивная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов серотипа ЕСНО 6, которые были обнаружены у 17% обследованных детей при отсутствии клинических признаков инфекции. В этот период у детей из домов ребенка с небольшой частотой были обнаружены энтеровирусы серотипов ЕСНО 25 и 30. Неполиомиелитные энтеровирусы, изолированные у детей из домов ребенка в 2013 г., были идентифицированы как вирусы Коксаки А разных серотипов, относящихся к виду А.

У 22 из 100 обследованных детей из детских дошкольных учреждений с «молчащей» территории были обнаружены неполиомиелитные энтеровирусы при отсутствии симптомов заболевания. При этом более 70% выделенных у этих детей НПЭВ были представлены энтеровирусами Коксаки В1–6. В одном из детских учреждений циркулировали энтеровирусы Коксаки В2, в другом учреждении была выявлена циркуляция энтеровируса Коксаки В3. Еще в двух ДДУ у детей были выделены энтеровирусы Коксаки В4. В одном из дошкольных учреждений у 14% детей были изолированы энтеровирусы ЕСНО 6. Необходимо учесть, что забор материала у детей из детских дошкольных учреждений самой северной территории СЗФО осуществлялся через месяц после возвращения детей после летнего отдыха на юге России. В связи с этим обстоятельством можно предположить, что интенсивная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов в детских учреждениях связана с их заносом в ДДУ в период формирования детских коллективов.

Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, изолированных из биологического материала от детей с диагнозом ОВП и от детей из организованных коллективов, которые постоянно проживают в Северо-Западном регионе России, представлен на рисунке 1.

У здоровых детей из семей мигрантов, прибывших из эндемичных территорий, энтеровирусы разных серотипов были изолированы в значительном проценте случаев (10,9%). Как и у детей из двух других категорий, в спектре выделенных вирусов преобладали, хотя и в меньшей степени, эн-

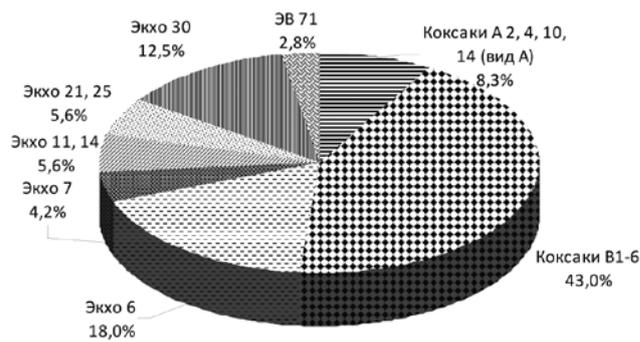


Рис. 1. Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от детей с ОВП и из организованных коллективов в 2006–2013 гг.

теровирусы Коксаки В1–6 (24%). Также довольно велика была доля энтеровирусов ЕСНО 13 (13%). Доля энтеровирусов ЕСНО других серотипов и энтеровирусов Коксаки А (вида А) в структуре выделенных вирусов колебалась в пределах 5–8%. Кроме того, у детей из семей мигрантов были детектированы энтеровирусы, не встречающиеся у детей, постоянно проживающих в СЗФО. В 9,7% случаев у этих детей были идентифицированы энтеровирусы Коксаки А 13, 17 и 24, относящиеся к виду С энтеровирусов, к которому принадлежат и полиовирусы. Также в 9,7% случаев у детей из семей мигрантов были обнаружены энтеровирусы 75 (вид В), 99 (вид С) и 120 (вид А).

Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, изолированных из биологического материала от детей из семей мигрантов, прибывших с неблагополучных территорий в Северо-Западный регион России, представлен на рисунке 2.

Важно отметить, что результаты исследования позволили зафиксировать различия в спектре серотипов энтеровирусов, которые были выделены от детей, постоянно проживающих на Северо-Западе России, и от детей, которые прибыли в Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) с неблагополучных территорий (рис. 3).

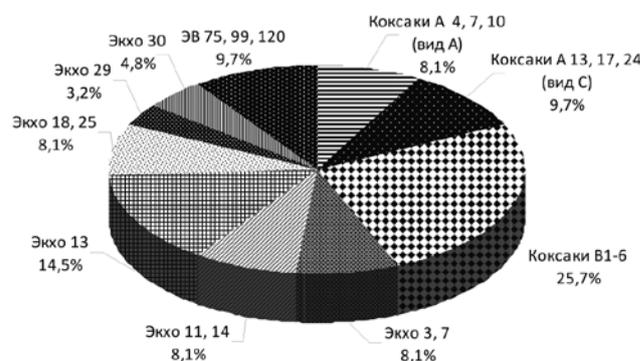


Рис. 2. Спектр неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от детей мигрантов в 2006–2013 гг.

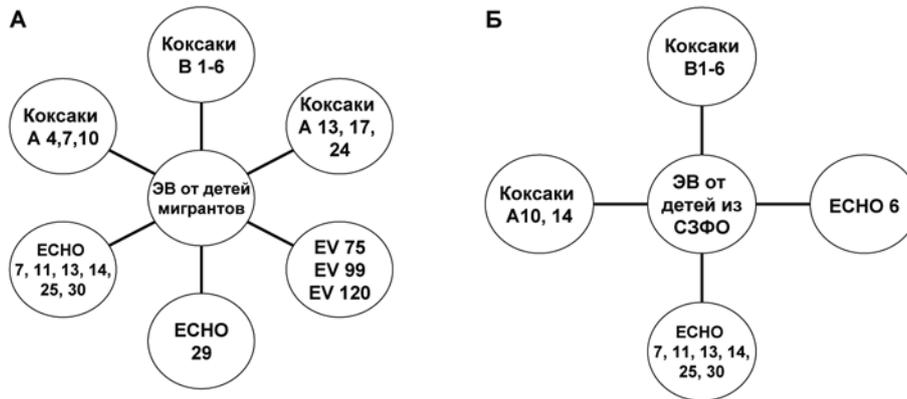


Рис. 3. Серотипы неполиомиелитных энтеровирусов, обнаруженные у детей, прибывших в СЗФО из неблагополучных территорий, и детей, проживающих в Северо-западном федеральном округе

Из материала от детей, постоянно проживающих в Северо-Западном регионе России, были изолированы энтеровирусы Коксаки В 1–6, энтеровирусы ЕСНО 6, 7, 11, 13, 14, 25 и 30, а также энтеровирусы Коксаки А, отнесенные к виду А в соответствии с классификацией энтеровирусов. От детей из семей мигрантов, прибывших из неблагополучных по эпидемической ситуации стран и территорий, кроме выше перечисленных серотипов энтеровирусов, были выделены энтеровирусы ЕСНО 29, энтеровирусы Коксаки А, отнесенные к виду С в соответствии с классификацией энтеровирусов, а также энтеровирусы 75, 99 и 120, входящие в виды В, С и А соответственно.

Энтеровирусы ЕСНО 6, которые в период проведения исследования циркулировали на многих территориях России, в том числе на северо-западе страны [3, 4, 8], были обнаружены только у детей, постоянно проживающих на территориях Северо-Западного федерального округа. Доля энтеровирусов, относящихся к этому серотипу, в сумме всех выделенных у организованных детей энтеровирусов составила 35%. Также широко распространенные на территориях России энтеровирусы ЕСНО 30 [2, 5, 9, 10], были изолированы у детей с диагнозом ОВП достоверно чаще ($p \leq 0,05$), чем у детей мигрантов. Напротив, у детей из семей мигрантов, прибывших в СЗФО, были изолированы энтеровирусы, принадлежащие к серотипам, которые не были выделены у детей из двух других категорий и которые ранее не встречались на территориях СЗФО. Таких серотипов было семь, а удельный вес энтеровирусов этих семи серотипов в сумме всех НПЭВ, выделенных у детей мигрантов, составил 22,6%.

Так, энтеровирус ЕСНО 29, обнаруженный у детей из семей мигрантов, не был выделен ни от одного ребенка, постоянно проживающего в СЗФО. Некоторые дети из семей мигрантов, прибывшие

из Таджикистана, выделяли энтеровирусы Коксаки А 13, 17 и 24, принадлежащие к виду С в соответствии с классификацией энтеровирусов. К этому же виду относятся и полиовирусы. Из биологического материала от одного ребенка, прибывшего в 2010 г. в Санкт-Петербург из Таджикистана, сначала был изолирован «дикий» полиовирус серотипа 1, а затем, когда этот вирус был элиминирован с помощью дополнительной иммунизации оральной полиомиелитной вакциной, у этого ребенка был детектирован энтеровирус Коксаки А 13. Скорее всего, неполиомиелитный энтеровирус персистировал у ребенка до инфицирования «диким» полиовирусом и продолжал персистировать после элиминации полиовируса. Еще один представитель вида С — энтеровирус 99 был выявлен у детей, которые прибыли из Афганистана и Азербайджана. У детей, прибывших из Таджикистана и Узбекистана, впервые были обнаружены энтеровирусы 75 из вида В и 120 из вида А.

Среди обследованных детей из семей мигрантов большинство составили дети, прибывшие из Таджикистана и Узбекистана. Кроме того, был исследован материал от детей, прибывших из Индии, из некоторых стран Африки, Афганистана, Азербайджана и Казахстана. Также были обследованы дети из Северо-Кавказского федерального округа.

Приведенные факты свидетельствуют о том, что дети из семей мигрантов, которые относятся к группе риска, являются наиболее существенным источником детекции неполиомиелитных энтеровирусов. Особенно важны полученные результаты о различии в структуре серотипов энтеровирусов, которые были выделены от детей, постоянно проживающих на северо-западе России, и от детей, которые прибыли на территории СЗФО из неблагополучных территорий. Показано, что у детей из семей мигрантов были обнаружены неполиомиелитные энтеровирусы, ранее не цирку-

лировавшие на территориях Северо-Западного федерального округа, в том числе энтеровирусы из группы С, в которую, согласно классификации, входят полиовирусы. Увеличение притока на административные территории России мигрантов из южных и юго-восточных регионов, где существуют благоприятные условия для циркуляции и трансмиссии как полиовирусов, так и неполиомиелитных энтеровирусов, создает угрозу для импортирования в Россию энтеровирусов, ранее не циркулировавших в стране, а также вирусов, представляющих собой рекомбинанты полиовирусов и неполиомиелитных энтеровирусов.

В литературе описаны вспышки полиомиелита, вызванные полиовирусами, которые имели нуклеотидные замены на участке генома VP1, приводящие к повышению их нейровирулентности, и одновременно являлись рекомбинантами с неполиомиелитными энтеровирусами вида С, к которому относятся и полиовирусы [11 – 14]. Показано, что феномен молекулярной рекомбинации у энтеровирусов чаще всего осуществляется внутри одного вида при условии одновременной и длительной циркуляции разных представителей данного вида среди населения.

У детей из организованных коллективов, также относящихся к группе риска, тоже нередко обнаруживаются неполиомиелитные энтеровирусы. Тесные контакты среди организованных детей в коллективах способствуют распространению энтеровирусов после их заноса в детские учреждения. При этом существует возможность попадания детей из семей мигрантов в организованные детские коллективы, в том числе и в закрытые, что может усугубить ситуацию с циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов.

В свободных от полиомиелита странах Всемирной организацией здравоохранения, помимо основного надзора за острыми вялыми параличами, рекомендуется проводить дополнительный эпидемиологический и вирусологический надзор за здоровыми детьми, которые прибыли из неблагополучных территорий, с целью поиска не только полиовирусов, но и неполиомиелитных энтеровирусов. Этот вид надзора важен для Программы глобальной ликвидации полиомиелита, поскольку результаты исследований позволяют расширить спектр неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих в свободной от полиомиелита стране, и совершенствовать в ней надзор за энтеровирусной инфекцией.

Полученные в проведенном исследовании данные будут способствовать расширению знаний о циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди различных групп населения в разные периоды на разных территориях.

Выводы

1. Процент обнаружения неполиомиелитных энтеровирусов у здоровых детей из организованных коллективов и у детей из семей мигрантов, прибывших на территории России из эндемичных регионов, был достоверно выше, чем у детей с диагнозом острого вялого паралича.

2. У детей, постоянно проживающих на северо-западе России, были детектированы широко циркулировавшие на территориях России энтеровирусы ЕСНО 6, которые отсутствовали у детей из семей мигрантов, прибывших на северо-запад России.

3. При проведении активного надзора за детьми из семей мигрантов у них были обнаружены энтеровирусы серотипов, ранее не циркулировавших на территориях северо-запада России. Это энтеровирусы Коксаки А 13, 17, 24 и энтеровирус 99, отнесенные к виду С в соответствии с классификацией энтеровирусов, а также энтеровирусы 75 и 120, относящиеся к видам В и А соответственно.

Литература

1. Domingo, E. Basic concepts in RNA virus evolution / E. Domingo [et al.] // *Faseb. J.* — 1996. — № 10. — P. 859–864.
2. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 30 на территории России и стран СНГ / А.Н. Лукашев [и др.] // *Вопросы вирусологии* — 2004. — Т. 49, № 5. — С. 12–16.
3. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // *Вопросы вирусологии* — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.
4. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции : руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. — СПб.: НИИДИ, 2012. — 432 с.
5. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2011. — № 6. — С. 32–36.
6. CDC. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echovirus 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity — United States, 2003 // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 2003. — V. 52. — P. 761–764.
7. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland. — 2004. — 157 p.
8. Бичурина, М.А. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.
9. Голицына, Л.Н. Молекулярное «серотипирование» энтеровирусов, циркулировавших среди населения России в 2013 году / Л.Н. Голицына [и др.] // *Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инновационные технологии в противоэпидемической защите населения»*. — Н. Новгород, 2014. — С. 88–92.
10. Lukashev, A.N. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages / A.N. Lukashev [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* — 2008. — V. 46. — P. 665–670.
11. Kew, O.M. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived polio-

rus / O.M. Kew [et al.] // Science. — 2002. — Vol. 296. — P. 356–359.

12. Kew, O.M. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge / O.M. Kew [et al.] // Bulletin of the WHO. — 2004. — V. 82, № 1. — P. 16–23.

13. Rousset, D. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar / D. Rousset [et al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — V. 9. — P. 885–887.

14. Shimizu, H. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001/ H. Shimizu [et al.] // J. Virology. — 2004. — V. 78. — P. 13512–13521.

References

1. Domingo E. Basic concepts in RNA virus evolution / E. Domingo et [al.] // Faseb. J. — 1996. — N 10. — P. 859-864.

2. Lukashov A.N., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P et al. Voprosy virusologii — Problems of Virology. 2004; 5: 12-16 (in Russian).

3. Lukashov A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. Voprosy virusologii — Problems of Virology. 2008; 1: 16-21 (in Russian).

4. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enterovirus infections: Guidelines for Physicians. Saint-Petersburg; 2012 (in Russian).

5. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii — Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2011; 6: 32-36 (in Russian).

6. CDC. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echovirus 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity — United States, 2003 // Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 2003. — Vol. 52. — P. 761-764.

7. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland. — 2004. — 157 p.

8. Bichurina M.A., Panykh V.A., Novikova N.A. et al. Infektsiya i immunitet — Infection and Immunity. 2012; 4: 747-752 (in Russian).

9. Golitsyna L.N., Novikova N.A., Fomina S.G. et al. Innovatsionnye tekhnologii v protivoepidemicheskoi zashite naseleniya [Innovation technologies in the anti-epidemic protection of the population]. N. Novgorod; 2014. p. 88-92 (in Russian).

10. Lukashov A.N. Analysis of echovirus 30 isolates from Russia and new independent states revealing frequent recombination and reemergence of ancient lineages / A.N. Lukashov et [al.] // J. Clin. Microbiol. — 2008. — Vol. 46. — P. 665-670.

11. Kew O.M. Outbreak of poliomyelitis in Hispaniola associated with circulating type 1 vaccine-derived poliovirus/ O.M. Kew, V. Morris-Glasgow, M. Landaverde et [al.] // Science. — 2002. — Vol. 296. — P.356–359.

12. Kew O.M. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge/ Kew O.M., Wright P.F., Agol V.I., Delpyroux F., et [al.] // Bulletin of the WHO.— 2004. — Vol. 82, № 1. — P.16–23.

13. Rousset D. Recombinant vaccine-derived poliovirus in Madagascar/D. Rousset, M. Rakoto-Andrianarivelo, R. Razafindratsimandresy et [al.] // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9. — P. 885–887.

14. Shimizu H. Circulation of type 1 vaccine-derived poliovirus in the Philippines in 2001/ H. Shimizu, B. Thorley, F.J. Paladin et [al.] // J. Virology.— 2004.— Vol.78.— P.13512–13521.

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

Канаева Ольга Ильинична — младший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующий лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

ИНФЕКЦИЯ *H. PYLORI* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ

Д.А. Лиознов^{1,2}, С.К. Сайфуллина¹, А.О. Буеверов³, И.В. Горбова⁴, С.Л. Николаенко^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

H. pylori infection in patients with food-borne diseases

D.A. Lioznov^{1,2}, S.K. Sajfullina¹, A.O. Bueverov³, I.V. Gorbova⁴, S.L. Nikolaenko^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Federal Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить течение ОКИ у больных с сопутствующей геликобактерной инфекцией.

Материалы и методы: обследованы 98 больных острыми кишечными инфекциями на наличие геликобактерной инфекции. Оценены клинико-лабораторные показатели у пациентов 2 групп: основной – 41 больной с подтвержденной инфицированностью *H. pylori* (выявлены специфические IgG в сыворотке крови и *H. pylori* в кале методом ПЦР) и контрольной – 41 пациент без лабораторных маркеров геликобактерной инфекции.

Результаты: при поступлении у пациентов с сопутствующей геликобактерной инфекцией выявлены высокие значения лейкоцитоза – $10,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 2,6 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$, и СОЭ – $16,2 \pm 8,7$ мм/ч, $11,2 \pm 7,8$ мм/ч соответственно, $p < 0,05$. У пациентов основной группы регистрировали большую частоту стула и рвоты, чем у больных контрольной группы ($9,4 \pm 5,3$ и $6,7 \pm 3,6$ раз в день, $p < 0,05$; $4,8 \pm 3,4$ и $1,0 \pm 1,4$ раз в день, $p < 0,05$ соответственно). При анализе клинического течения ОКИ установлено, что у больных контрольной группы нормализацию стула фиксировали достоверно раньше, чем у больных основной группы ($3,0 \pm 0,7$ день заболевания и $4,4 \pm 1,4$ день заболевания соответственно, при $p < 0,05$).

Заключение: у больных ОКИ с сопутствующим геликобактериозом отмечается более выраженные клинико-лабораторные проявления заболевания по сравнению с пациентами контрольной группы. Клиническое улучшение у них наступало в более поздние сроки.

Ключевые слова: *H. pylori*, острые кишечные инфекции, ПЦР, IgG.

Введение

Острые кишечные инфекции (ОКИ) относятся к проблемам, имеющим серьезное социально-

Abstract

The objective: to assess clinical features of food-borne diseases in patients with *H. pylori* infection.

Materials and methods: 98 patients with an acute intestinal infection were examined for the presence of helicobacter pylori infection. Clinical and laboratory parameters were estimated in 82 subjects. Patients were distributed to two groups: 41 *H. pylori*-infected patients (*H. pylori* IgG antibodies and DNA in feces) and 41 *H. pylori*-noninfected patients.

Results: in patients with *Helicobacter pylori* infection a higher range of leukocytosis were indicated: $10,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{l}$ vs $8,6 \pm 2,6 \times 10^9/\text{l}$ respectively, $p < 0,05$, and ESR – $16,2 \pm 8,7$ mm/h vs $11,2 \pm 7,8$ mm/h respectively, $p < 0,05$. In *H. pylori*-infected patients number of bowel movements and vomits were indicated more often than those in the control group: ($9,4 \pm 5,3$ vs $6,7 \pm 3,6$ times/day respectively, $p < 0,05$; and $4,8 \pm 3,4$ and $1,0 \pm 1,4$ times/day, $p < 0,05$). Normalization of bowel function was observed earlier in control group compare with *H. pylori*-infected patients ($3,0 \pm 0,7$ day of disease and $4,4 \pm 1,4$ day of disease respectively, in $p < 0,05$).

Conclusions: *H. pylori*-infected patients had clinically and laboratory more severe presentation of acute intestinal infection. Clinical improvement in this patients occurred at a later date.

Key words: *H. pylori*, acute intestinal infections, PCR, IgG.

экономическое значение, поскольку стабильно удерживают 2-е место в структуре инфекционной заболеваемости в мире [1].

Несмотря на недавнее открытие *H. pylori*, геликобактериоз является одной из наиболее широко распространенных на земном шаре инфекций. По данным различных авторов, инфицированность *H. pylori* в разных странах составляет 50–80% у детей и достигает 90% у взрослых [2, 3]. В большинстве случаев заражение *H. pylori* происходит в молодом возрасте (до 20 лет), в то время как частота инфицирования взрослого населения составляет около 0,5% в год [4, 5]. В некоторых развивающихся странах большинство детей инфицируется уже к 10-летнему возрасту, и к середине жизни возбудитель обнаруживается практически у каждого жителя этого региона [6]. В экономически развитых странах распространенность этой инфекции значительно ниже. В США, странах Европы и Океании инфицировано около 1/3 населения, большую часть которой составляют лица старшей возрастной группы [7]. В странах Восточной Европы *H. pylori* обнаруживается у 40–70% населения, а в России — у 50–80% [8, 9].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что *H. pylori* может быть причиной развития гастрита и язвенной болезни [10]. Кроме того, вызываемый геликобактером хронический гастрит (поверхностный гастрит, атрофический гастрит, метаплазия, дисплазия) рассматривается многими учеными как предраковое заболевание [11, 12].

В литературе имеются немногочисленные и противоречивые сообщения, посвященные особенностям ОКИ у лиц с сопутствующей инфекцией *H. pylori*. Так, показано, что геликобактерная инфекция связана с почти с двукратным увеличением риска развития тяжелого течения холеры [12].

Отечественными исследователями продемонстрировано, что ОКИ у детей, развившиеся на фоне *H. pylori*-ассоциированного гастрита, протекают в более тяжелой форме. Характерными клиническими признаками ассоциированной инфекции у детей являются: выраженный болевой синдром с локализацией болей в эпигастральной или околопупочной областях, многократная рвота, устойчивое снижение аппетита [13]. Одновременное назначение базисного лечения ОКИ и эрадикационной терапии *H. pylori* приводило к более быстрому клиническому улучшению больных.

В то же время в ряде работ не выявлено подобной ассоциации. В одном из недавних исследований, целью которого было изучение связи между наличием геликобактериоза и риском развития диареи инфекционного генеза, авторы предположили возможную роль инфекции *H. pylori* в предотвращении возникновения ОКИ. Число инфицированных *H. pylori* было значительно ниже среди больных дизентерией (36,3%) и ОКИ неизвестной этиологии (36,3%) в сравнении с пациентами контрольной группы (56,0%) [14].

Таким образом, в настоящее время отсутствует единая точка зрения на влияние сопутствующей *H. pylori*-инфекции на течение ОКИ.

Цель исследования — оценить течение ОКИ у больных с сопутствующей геликобактерной инфекцией.

Материалы и методы

Обследованы 98 больных острыми кишечными инфекциями. Все пациенты были включены в исследование в Клинической инфекционной больнице имени С.П. Боткина с января 2013 г. по июнь 2014 г.

Диагноз заболевания устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных с верификацией этиологии ОКИ бактериологическим, серологическим и/или молекулярно-биологическим методами. Также всех больных обследовали на наличие геликобактерной инфекции. Для определения IgG к *H. pylori* в сыворотке крови использовали наборы для иммуноферментного анализа компании «Biohit» (Финляндия). ДНК *H. pylori* в фекалиях определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией с помощью реагентов «Амплиценс *H. pylori*-FL» («Интерлабсервис», Москва).

В связи с невозможностью исключения бактериальной этиологии заболеваний на ранних сроках госпитализации все больные получали с первого дня поступления в стационар антибактериальные препараты (цефтриаксон, цiproфлоксацин).

Больных распределили в 2 группы: основная группа — больные с подтвержденной инфицированностью *H. pylori* (выявлены специфические IgG в сыворотке крови и *H. pylori* в кале) и контрольная группа — пациенты без лабораторных маркеров геликобактерной инфекции.

Анализ полученных результатов выполнялся с применением статистического пакета SPSS 13.0 RU for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных. Во всех примененных статистических процедурах использовали общепринятый уровень значимости 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных составил $26,5 \pm 7,2$ лет (от 18 до 56 лет). Пациенты поступали в стационар на $2,6 \pm 1,1$ день болезни с жалобами на повышение температуры тела, тошноту, рвоту, нарушение стула, боли в животе. Всем пациентам был установлен диагноз «острая кишечная инфекция, средняя степень тяжести».

Как видно из данных рисунка 1, у большинства больных (40 пациентов) был диагностирован сальмонеллез, у 33 пациентов не установлен этиологический диагноз. В остальных случаях регистрировали вирусные диареи, эшерихиоз, кампилобактериоз и дизентерию.

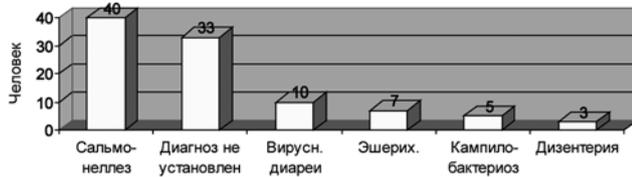


Рис. 1. Этиологическая структура ОКИ у обследованных больных

Антитела класса IgG к *H. pylori* выявлены у 56 больных (57%), из них у 41 человека возбудитель был выявлен в кале методом ПЦР (табл.). У 41 больного не выявлены маркеры геликобактерной инфекции.

Таблица

Результаты обследования больных ОКИ на наличие *H. pylori*

Лабораторный тест	ПЦР (+) <i>H. pylori</i>	ПЦР (-) <i>H. pylori</i>	Всего
IgG (+) к <i>H. pylori</i>	41	15	56
IgG(-) к <i>H. pylori</i>	1	41	42
Всего	42	56	

Следует отметить, что 20 больных (35,7%), у которых были выявлены IgG к *H. pylori*, указывали на установленный ранее хронический гастрит, 14 из них получали эрадикационную терапию.

В основную и контрольную группы включили по 41 пациенту. В основной группе средний возраст больных составил $45,8 \pm 6,7$ лет (от 18 до 53 лет), мужчин – 58% (24 человека); в контрольной группе – средний возраст $30,3 \pm 13,3$ лет (от 19 до 65 лет), мужчин – 63% (26 человек). Достоверных различий между группами в этиологической структуре заболеваний не выявлено.

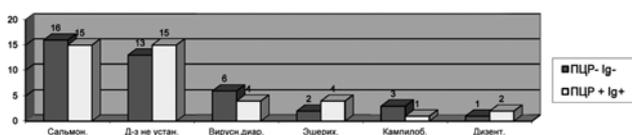


Рис. 2. Этиологическая структура ОКИ в исследуемых группах

При поступлении в стационар у пациентов с сопутствующей геликобактерной инфекцией выявлены более высокие показатели числа лейкоцитов ($10,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ и $8,6 \pm 2,6 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$) и СОЭ ($16,2 \pm 8,7$ мм/ч и $11,2 \pm 7,8$ мм/ч соответственно, $p < 0,05$). Стоит отметить, что у пациентов, включенных в основную группу, фиксировали более высокие значения температуры тела ($38,3 \pm 0,6^\circ\text{C}$ и $37,7 \pm 0,5^\circ\text{C}$ соответственно, $p < 0,05$).

У пациентов основной группы регистрировали большую частоту стула и рвоты, чем у больных контрольной группы ($9,4 \pm 5,3$ и $6,7 \pm 3,6$ раз в день, $p < 0,05$; $4,8 \pm 3,4$ и $1,0 \pm 1,4$ раз в день, $p < 0,05$ соответственно).

При анализе клинического течения ОКИ установлено, что у больных контрольной группы нормализацию стула фиксировали достоверно раньше, чем у больных основной группы ($3,0 \pm 0,7$ и $4,4 \pm 1,4$ день заболевания соответственно, $p < 0,05$). Купирование болей в животе также наблюдали в более ранние сроки у пациентов контрольной группы (на $2,2 \pm 0,6$ день и $3,5 \pm 1,2$ день пребывания в стационаре соответственно, $p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что у больных ОКИ с сопутствующей *H. pylori*-инфекцией регистрировали более выраженные клинические и лабораторные проявления кишечных инфекций. Полученные результаты не противоречат данным других исследований, посвященных влиянию геликобактерной инфекции на течение ОКИ. Однако ряд других исследований не выявил отягчающего влияния сопутствующей *H. pylori*-инфекцией, что, возможно, объясняется генетическими различиями возбудителя геликобактериоза [15]. Показано, что определенные генотипы *H. pylori* могут оказывать влияние на клиническое течение поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта, на морфологические изменения слизистой оболочки желудка, а также на определение показаний к проведению эрадикационной терапии и на устойчивость микроорганизма к антибиотикам [16]. В связи с этим представляет интерес сравнительная оценка течения ОКИ у больных, инфицированных разными генотипами *H. pylori*, например, *saqA* позитивными штаммами.

Выводы

1. Антитела класса IgG к *H. pylori* выявлены у 56 больных (57%), из них у 41 человека возбудитель был выявлен в кале методом ПЦР.

2. Не выявлено различий в этиологической структуре кишечных инфекций у больных в зависимости от наличия геликобактериоза.

3. У больных ОКИ с сопутствующим геликобактериозом регистрировали более выраженные клинические и лабораторные проявления кишечной инфекции. Клиническое улучшение у них наступало в более поздние сроки.

Литература

1. WHO, Fact sheet № 310 – May, 2011.
2. Лапина, Т.Л. Современные подходы к лечению кислотозависимых и H. pylori-ассоциированных заболеваний / Т.Л. Лапина // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – №1. – С. 21.
3. Калинин, А.В. Хронический гастрит / А.В. Калинин // *Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение.* – М.: Миклош, 2007. – С. 59–92.
4. Ивашкин, В.Т. Helicobacter pylori: революция в гастроэнтерологии / В.Т. Ивашкин // *Мед. кафедра.* – 2005. – № 1. – С. 4–17.
5. Маев, И.В. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки: различные подходы к современной консервативной терапии / И.В. Маев, А.А. Самсонов // *Consilium Medicum.* – 2004. – № 1. – С. 6–11.
6. Peleteiro, B. Prevalence of Helicobacter pylori infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage / B. Peleteiro [et al.] // *Digestive Diseases and Sciences.* – 2014. – V. 59 (8). – P. 1698–1709.
7. Sipponen, P. Gastritis and gastric cancer western countries / P. Sipponen, B.J. Marshall // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2000. – № 29.
8. Keighley, M.R. Gastrointestinal cancers in Europe / M.R. Keighley // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2003. – V. 18. – P. 7–30.
9. Clemens, J. Impact of Infection by Helicobacter pylori on the risk and severity of endemic cholera / J. Clemens // *Infection disease.* – 1995. – V. 171 (6). – P. 1653–1656.
10. Аруин, Л.И. Helicobacter pylori в этиологии и патогенезе гастрита и язвенной болезни / Л.И. Аруин // *Арх. патол.* – 1990. – № 10. – С. 3–8.
11. EUROGAST Study Group: An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer // *Lancet.* – 1993. – V. 341. – P. 1359–1362.
12. Баранская, Е.К. Клинический спектр предраковой патологии желудка / Е.К. Баранская, В.Т. Ивашкин // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2002. – Т. 12, № 3. – С. 7–14.
13. Дмитриева, Н.В. Особенности острых кишечных инфекций, ассоциированных с Helicobacter pylori в педиатрической практике / Н.В. Дмитриева, И.В. Романова, Н.М. Крупнов // *Рос.мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.* – 2004. – № 1/2. – С. 20–24.
14. Cohen, D. An Inverse and Independent Association Between Helicobacter pylori Infection and the Incidence of Shigellosis and Other Diarrheal Diseases / D. Cohen, Shoham, OfraNadav // *Clin Infect Dis.* – 2012. – V. 54. –
15. Исаков В.А. Хеликобактериоз / В.А. Исаков, И.В. Домарадский. – М.: ИД Медпрактика, 2003 – 412 с.
16. Барышникова Н.В. Молекулярно-генетические особенности инфекции Helicobacter Pylori / Н.В. Барышникова // *Клинические и экспериментальные исследования.* – 2009. – № 4 (34) – С. 180–182.

Авторский коллектив:

Люзнов Дмитрий Анатольевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)499-70-58, e-mail: dlioznov@yandex.ru

Сайфулина Сайда Камильевна – очный аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)499-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru, saydasayfullina@gmail.com

Буверов Алексей Олегович – профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, д.м.н.; e-mail: bcl72@yandex.ru

Горбова Инна Валентиновна – заведующая клинико-диагностической и экспресс-лабораторией Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)274-83-03

Николаенко Светлана Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; старший научный сотрудник группы инфекционных патологий Федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)499-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru

МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ АСТРОЦИТОВ У НЕДОНОШЕННЫХ И ДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ

С.В. Барашкова

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия
Детская городская больница № 19 им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия

Morphometric evaluation of the astrocytes reactivity in preterm and term infants with infectious diseases

S.V. Barashkova

Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia
Children's City Hospital № 19 named after K.A. Raukhfus, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: дать характеристику состояния астроцитарной глии в белом веществе головного мозга у недоношенных и доношенных детей при инфекционной патологии.

Материалы и методы: исследование перивентрикулярного белого вещества головного мозга было выполнено на материале от 56 умерших детей, из них 35 родилось недоношенными (24–36 недель гестации). Различные инфекционные заболевания были диагностированы у 25 детей, у остальных детей в клинической картине преобладали гипоксически-ишемические повреждения головного мозга. В качестве иммуногистохимического маркера реактивных астроцитов использовали антитела к глиальному кислом белку астроцитов. Выраженность реактивных изменений астроцитов оценивали по разработанной морфометрической шкале в зависимости от показателя среднего процента экспрессии маркера в цитоплазме астроцитов в переднем и заднем рогах боковых желудочков от общей площади исследованных участков: степень 0 – до 1,4%, I степень – 1,5–6%, II степень – 6,1–15%, III степень – свыше 15,1%.

Результаты: сравнение иммуноморфометрических показателей белого вещества не выявило значимых различий в группах с инфекциями и гипоксическими состояниями. У детей, родившихся на 24–33-й неделях гестации, в 54,84% случаев определяются слабые реактивные изменения астроглии, тогда как у детей, родившихся после 34-й недели гестации, чаще наблюдаются умеренная и выраженная степени (в совокупности 69,6%), что обусловлено созреванием астроцитов. Выраженные реактивные изменения астроцитов в 64,3% случаев сопровождаются развитием некротических очагов в перивентрикулярной области белого вещества, по нашим данным, в результате прогрессирующих дегенеративных изменений в астроцитах наиболее чувствительных к инфекционной патологии или гипоксии-ишемии. Остальные случаи относятся к тяжелому телэнцефальному глиозу, возможно, часть из них имеют недиагностированные очаги некрозов за пределами изучаемых нами участков мозга.

Заключение: морфометрическое исследование белого вещества перивентрикулярной области головного

Abstract

Objective: the aim of our work is to describe a condition of the reactive astrocytes in the white matter in preterm and term infants with infectious diseases.

Materials and methods: postmortem investigation of periventricular white matter performed on material from 56 children, 35 of them were born preterm (24–36 weeks gestation). Twenty-five children diagnosed with various infectious diseases, other have had clinical signs of hypoxic-ischemic brain injury. Immunohistochemical expression of glial fibrillary acidic protein was used as a marker for reactive astrocyte. We estimated the degree of the astrocytes reactivity, according to the mean percentage of the marker expression in anterior and posterior horns of the lateral ventricles: stage 0 – 0–1,4%, I stage – 1,5–6%, II stage – 6,1–15%, III stage – above 15,1%.

Results: comparison of the morphometric marks of the white matter showed no significant differences between groups with infections and hypoxic pathology. In 54.84% of children born at 24–33 weeks gestation determined weak stage of astroglial reactivity. Whereas due to maturation of astrocytes in children born after 34 weeks of gestation more common moderate and severe stages of astrocytes reactivity (collectively, 69,6%) was detected. Severe stage of the reactive astrocytes accompanied by the development of necrotic lesions in the periventricular white matter in 64,3% of cases, in our opinion, as a result of progressive degenerative process in glial cells. The remaining cases relates to the severe telencephalic leukoencephalopathy, perhaps some of them may contain undiagnosed necrosis outside of the white matter regions estimated in our study.

Conclusion: morphometric study of the periventricular white matter using a marker of astrocytes allows to assess their reactive changes and to perform differential diagnosis of main forms of white matter injury in infants.

мозга с использованием маркера астроцитов позволяет оценить их реактивные изменения и провести дифференциальную диагностику основных форм поражений нервной ткани.

Ключевые слова: повреждение белого вещества, морфометрия, GFAP, реактивные астроциты, недоношенные дети, доношенные дети, инфекционная патология, гипоксия-ишемия.

Введение

Астроциты являются самыми многочисленными глияльными клетками как в белом, так и в сером веществе головного мозга (ГМ), выполняющими разнообразные функции. Благодаря своей тесной связи со всеми компонентами нервной ткани и с сосудистым руслом, астроглия одна из первых принимает на себя различные неблагоприятные воздействия, становясь реактивной. В результате происходит гипертрофия тел клеток, утолщение и удлинение их отростков, обусловленные дисрегуляцией отдельных генов, отвечающих за синтез нейрофибрилл, таких как GFAP (glial fibrillary acidic protein), виментин и др. [1 – 3]. Данные морфологические проявления реактивного астроглиоза наблюдаются при многих видах повреждения ткани ГМ, например, при механической травме, нейродегенеративных заболеваниях, гипоксии-ишемии и инфекционном процессе [2, 4 – 6]. Многими исследователями реактивные астроциты рассматриваются в качестве маркеров различного патологического процесса в ткани мозга [2, 5, 7]. При этом меняются как морфология, так и функция астроцитов, что отражается на состоянии всех контактирующих с ними клеток и сосудов мозга и приводит к комплексным сложным нейропатологическим нарушениям.

Иммуногистохимическое окрашивание (ИГХ) ткани мозга сывороткой к глияльному фибриллярному белку астроцитов (GFAP) широко используется для специфического выявления реактивных астроцитов [2, 5, 8]. При отсутствии патологии мозга GFAP не обнаруживается в астроцитах на иммуногистохимически определяемом уровне [5, 9].

Несмотря на то, что в последние десятилетия проведены многочисленные и разноплановые исследовательские работы, посвященные различным аспектам астроцитарной глии в норме и при патологии, до настоящего времени остаются мало изученными многие вопросы, касающиеся механизмов и времени формирования, биологического значения, обратимости реактивного астроцитоза, а также критериев диагностики и возрастных особенностей данного состояния [5].

На протяжении многих лет существовала распространённая точка зрения, что реактивный астроглиоз является биологическим феноменом,

Key words: white matter injury, morphometry, GFAP, reactive astrocytes, preterm, term, infections, hypoxia-ischemia.

приводящим только к неблагоприятным последствиям [5]. В последние годы появилось много работ, посвященных изучению нейропротекторной функции реактивных астроцитов, способных, например, захватывать потенциально нейротоксичный глутамат, способствовать восстановлению гематоэнцефалического барьера и снижению вазогенного отека [9], ослаблять воздействие оксидативного стресса посредством синтеза глутатиона [10] и другими путями. На моделях у трансгенных мышей с полной или частичной абляцией генов, отвечающих за синтез GFAP и виментина, различные исследовательские группы показали отчетливую протективную роль реактивных астроцитов при различных видах повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [1, 4]. Многие авторы указывают на способность реактивных астроцитов синтезировать как противовоспалительные, так и провоспалительные цитокины, что зависит от различных сроков после воздействия повреждающего фактора, удаленности от центра очага и от характера самого триггерного сигнала [11, 12]. Кроме того, астроциты при выраженной степени реактивных изменений формируют глияльные рубцы, тем самым ограничивая распространение воспалительного инфильтрата, проникновение инфекционных агентов в здоровые участки мозга, а также отграничивая зоны некрозов и аутоиммунного воспалительного процесса [12, 13]. В то же время глияльные рубцы препятствуют регенерации аксонов, что было отмечено еще в начале XX в. (Ramon y Cajal S., 1928).

Реактивный астроглиоз не является стационарным состоянием. Так, M.V. Sofroniew (2009) указывает на возможность обратного развития слабого и умеренного астроглиоза при устранении повреждающего фактора [12]. D.J. Myer et al. (2006) в своей экспериментальной работе показали, что активированные астроциты могут сохраняться в течение 28 дней после повреждения, способствуя сохранению коркового вещества при воздействии травматических повреждающих факторов средней силы [4].

До настоящего времени отсутствуют определенные критерии диагностики глиоза как у взрослых, так и у детей. F.H. Gilles и S.F. Murphy (1969) при выявлении гипертрофированных астроцитов и остро поврежденной глии в гистологических

срезах белого вещества (БВ) больших полушарий головного мозга новорожденных, окрашенных рутинными методами, применяли термин «Перинатальная телэнцефальная лейкоэнцефалопатия» [7]. В.В. Власюк (2013) определяет телэнцефальный глиоз (ТГ) как неполный некроз БВ ГМ [14]. M.V. Sofroniew (2009) предполагает, что реактивный астроглиоз – это спектр возможных молекулярных, клеточных и функциональных изменений в астроцитах, возникающих в ответ на все виды и тяжести повреждений ЦНС, и заболевания, включающие тонкие перестройки [12]. При этом он выделяет легкую, умеренную и тяжелую стадии развития данного процесса на основании степени дисрегуляции экспрессии GFAP и перекрытия отростков соседствующих клеток [5].

Для количественного анализа морфологических изменений, в том числе в реактивных GFAP-положительных астроцитах, используется морфометрический метод. Проведенные за последнее десятилетие морфометрические исследования выявили наиболее характерные признаки реактивных астроцитов в виде гипертрофии тела клеток и утолщения их отростков [3, 6], отмечена зависимость изменения морфометрических параметров, относящихся к отросткам астроцитов, от вида повреждения, его тяжести и расположения клетки по отношению к центру повреждения, выделены отличия реактивных изменений в фибриллярных и протоплазматических астроцитах при механической травме зрительного нерва [3]. Большинство доступных в литературе работ посвящено исследованиям реактивных астроцитов на моделях повреждений ткани мозга у животных. При этом область исследования охватывает преимущественно кору мозга [4], гиппокамп [15], зрительный нерв и мозолистое тело [3]. Морфометрический анализ астроглиоза в БВ при этом освещен скудно, а данные по астроцитарному глиозу у детей, родившихся раньше срока или в срок, недостаточны.

Цель исследования – дать характеристику состояния реактивных изменений астроцитарной глии в белом веществе головного мозга у доношенных и доношенных детей при инфекционной патологии.

Материалы и методы

Исследование проведено на аутопсийном материале от 56 детей со сроком гестации от 24 до 42 недель (масса тела от 320 г до 5100 г), отобранных случайным образом из текущего материала патолого-анатомических бюро и отделений города Санкт-Петербурга и Ленинградской области с 2010 по 2014 г. Критериями включения в исследование являлось наличие инфекционного заболевания и/или гипоксического состояния на момент

смертельного исхода, возраст до 1 года жизни, отсутствие аутолитических изменений секционного материала, подтвержденной наследственной патологии, врожденных аномалий ГМ, нейродегенеративных и опухолевых процессов.

Из медицинской документации умерших детей регистрировались срок гестации и антропометрические данные при рождении, оценка по шкале Апгар, заключение по гистологическому исследованию последа, возраст на момент смертельного исхода, длительность и нозология основного заболевания, макро- и микроскопические изменения внутренних органов, результаты прижизненных и посмертных бактериологических и вирусологических исследований, также учитывались клинико-anamnestические данные по беременности и родам, возраст и патология матери.

Во всех случаях выполнялось гистологическое исследование фиксированных в забуференном формалине фрагментов БВ со стенкой боковых желудочков ГМ из области угла переднего рога (ПР) на уровне отверстия Монро, а также из области начала заднего рога (ЗР) с той же стороны. Гистологическая проводка материала проводилась с использованием автоматического процессора замкнутого типа Shandon Excelsior ES, Thermo (Англия). С готовых гистологических блоков, залитых в гомогенизированный парафин, изготавливали срезы толщиной 4–5 мкм, депарафинизировали в ксилоле, дегидратировали в спиртах и окрашивали по стандартной методике гематоксилин-эозином. После просмотра материала на световом микроскопе Nikon Eclipse E200 при увеличениях $\times 40$, $\times 100$, $\times 400$ (окуляр Nikon CFI 10 \times /20, объективы Nikon E Plan 4 \times /0.10 WD 30, Nikon E Plan 10 \times /0.25 WD 7.0, Nikon E Plan 40 \times /0.65 WD 0.65) с тех же парафиновых блоков изготавливались срезы, помещенные на предметные стекла с поли-L-лизиновым покрытием для проведения ИГХ. Процедура ИГХ-окрашивания на GFAP проводилась ручным методом на предметных стеклах после предварительной депарафинизации и дегидратации. Эндогенную пероксидазу блокировали готовым раствором Peroxidase-Blocking Reagent, Dako, тщательно промывали в буфере с pH 7,4. Затем наносили первичные моноклональные мышиные антитела anti-Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP), GA-5, BioGenex (США) в разведении 1:200, инкубировали при комнатной температуре 30 мин. После промывочного буфера инкубировали с системой детекции Envision Flex/HRP, Dako (Германия) в течение 20 мин. Для визуализации продукта реакции применяли DAB + Chromogen, Dako (Германия) с инкубацией 3 мин. После промывания докрашивали гематоксилином, дегидратировали, проводили по ксилолу и заключали срезы под покровные стекла. В качестве положительного кон-

троля использовались срезы с астроцитомой мозжечка. Кроме того, в 55 случаях было выполнено ИГХ-исследование ткани БВ на наличие антигенов возбудителей (вируса герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловируса, хламидии трахоматис, микоплазмы, токсоплазмы гондии, энтеровируса, вируса Эпштейна – Барр, вируса ветряной оспы, аденовируса).

Для морфометрического исследования с микропрепаратов, окрашенных иммуногистохимически на GFAP, выполнялось микрофотографирование на цифровой камере Nikon DS-Fi1 с программным обеспечением Nis-Elements F 3.2 с постоянными параметрами. Морфометрическая обработка снимков с шести произвольно выбранных участков БВ при увеличении $\times 400$ на расстоянии 1–2 мм от стенки желудочка, не захватывающих подкорковые ядра и матричную зону, проводилась в программе ВидеоТест 5.0 (Россия) при постоянных настройках. Регистрировались следующие параметры GFAP-положительно окрашенных клеток: площадь экспрессии положительного сигнала, площадь ядра (мкм^2). В программе MMSCatalog (Россия) на микрофотографиях измерялся процент площади экспрессии GFAP сигнала от общей площади, охватывающей 6 снимков ($209\ 100\ \text{мкм}^2$). На основании результатов гистологического исследования БВ и иммуноморфометрического анализа микрофотографий с GFAP-окрашиванием выраженность реактивных изменений астроцитов была подразделена на легкую, умеренную и тяжелую степени. В зависимости от показателя среднего процента экспрессии GFAP в ПР и ЗР боковых желудочков от общей площади исследованных участков легкая степень (I) реактивного астроцитоза устанавливалась при 1,5–6%, умеренная (II степень) – при 6,1–15% и выраженная (III степень) – при экспрессии свыше 15,1%. Экспрессия до 1,5% принята нами за нормальный уровень в связи с минимальными изменениями со стороны астроглии.

Кроме реактивных астроцитов, в нашей работе будут упомянуты повреждения олигодендроглии, анализ изменений которой выходит за рамки данного исследования. Стоит отметить лишь, что наибольшая чувствительность олигодендроцитов (ОД) к повреждающим воздействиям отмечается на стадии предшественников ОД в период с 23-й по 32-ю неделю гестации. Более подробные сведения по патологии ОД можно найти в работах J.J. Volpe [16], S.A. Back et al. [17–19] и др.

Сравнительный анализ регистрируемых показателей проведен в двух группах по преобладающей в клинике основной патологии: 1) с инфекционной патологией (25 детей); 2) с преобладающими гипоксическими состояниями (29 детей).

В соответствии со сроком гестации при рождении дети были разделены на 2 группы: 1) дети

с гестационным сроком при рождении от 24 до 33 недель (31 ребенок, 55,4%); 2) дети со сроком гестации от 34 до 42 недель (23 ребенка, 41%). Критерием распределения детей по перечисленным группам послужили критические сроки наибольшей чувствительности олигодендроглии и астроглии соответственно [16].

По результатам рутинного гистологического исследования белого вещества головного мозга и ИГХ-исследования были сформированы 3 группы: 1) отечно-геморрагическая лейкоэнцефалопатия (ОГЛ), которая характеризовалась выраженным отеком мозга с острым повреждением глии, преимущественно олигодендроцитов, и кровоизлияний (12 детей, 21,4%); 2) телэнцефальный глиоз (ТГ), где преобладали реактивно-пролиферативные изменения астроцитов (28 случаев, 50%); 3) перивентрикулярная лейкомаляция (ПВЛ) в виде коагуляционных некрозов в белом веществе перивентрикулярной области в сочетании с ОГЛ или ТГ (16 детей, 28,6%).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась в программе STATISTICA 7.0 с применением непараметрических методов статистики, поскольку при анализе параметров выборки установлено несоответствие большинства количественных показателей закону нормального распределения. Оценка значимости различий показателей в группах оценивалась с использованием метода Манна – Уитни для двух групп и метода дисперсионного анализа Крускала – Уоллиса для трех и более групп. Значимость различий между группами считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана гестационного возраста при рождении детей составила 30,75 недель (25 и 75 проценты – 26 и 38,5 недель соответственно), масса тела при рождении – 1502 г (945 г; 3000 г), длина тела 39 см (34 см; 50 см). Из 56 детей родилось недоношенными 35 человек (64,8%, 24–36 недель гестации), в том числе пятеро детей погибли во время родов, доношенными – 19 детей (35,2%, 37–42 недели гестации), в том числе 5 детей погибли в интранатальном периоде. В двух случаях данные о показателях массы, длины тела и срока гестации при рождении отсутствовали. В исследование вошло 29 мальчиков и 27 девочек. Медиана продолжительности жизни детей, родившихся живыми, составила 0,19 месяца (6 суток) (25 и 75 проценты – 0,03 месяца (1 сутки) и 2,26 месяца (70 суток) соответственно), при этом в 51 случае (91,1%) основное заболевание, приведшее к летальному исходу, имелось с рождения.

При анализе этиологических факторов инфекционных заболеваний возбудителя, непосредственно вызывающего реактивные изменения

астроцитов в БВ ГМ у детей, вошедших в исследование, выявлено не было. При ИГХ-окрашивании БВ перивентрикулярной области на антигены различных возбудителей выявлены 2 случая с экспрессией антигенов вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов с клинико-морфологическими проявлениями некротического менингоэнцефалита и в 1 случае с нарушением мозгового кровообращения выявлена экспрессия антигенов цитомегаловируса.

Инфекционная патология в качестве основной причины смерти зарегистрирована у 25 детей (44,6%) – I группа, из них 13 детей (52%) умерли от генерализованных форм различных инфекций, 8 человек – от пневмонии различной этиологии (32%) и 4 ребенка – от инфекционных поражений ЦНС (16%). Патология, сопровождавшаяся преобладающим в клинике гипоксическим состоянием, была отмечена на момент смертельного исхода у 29 детей (51,8%) – II группа, из них 25 новорожденных (86,2%) перенесли асфиксию в родах различной степени тяжести, 4 ребенка (13,8%) страдали от тяжелых пороков сердечно-сосудистой системы. Еще 2 детей не вошли в сравниваемые группы в связи с внезапной смертью (3,6%): у одного ребенка, умершего на 5-е сутки жизни, установлен синдром внезапной смерти, у второго, прожившего 1 сутки, обнаружена врожденная смешанная кардиопатия с проявлениями хронической сердечной недостаточности.

Большинство клинических и иммуноморфометрических параметров имели схожие значения в сравниваемых группах. Кроме того, не отмечено различий по патологии БВ ГМ у детей с инфекционными заболеваниями и гипоксическими состояниями ($p > 0,05$). Тем не менее, при сравнении анамнестических сведений выявлено, что в группе с гипоксическими состояниями дети чаще, чем в группе с инфекциями, рождались от первой и второй беременности (18 детей, 62% и 10 детей, 40% соответственно, $p = 0,037$). Оценка по шкале Апгар на 3-й и 5-й минутах у новорожденных с инфекционной патологией была значимо выше, чем у детей, родившихся в гипоксии ($p = 0,005$ и $p = 0,01$ соответственно). Продолжительность жизни детей с инфекционной патологией была больше по сравнению с детьми, страдавшими гипоксическими состояниями ($Me = 1,26$ месяца (0,19; 3,52) и 0,07 (0; 0,65) соответственно, $p = 0,000$). На момент смертельного исхода основное заболевание также имело более длительное течение в I группе, чем во второй ($Me = 0,39$ мес. (0,19; 2,26) и 0,07 (0; 0,65) соответственно, $p = 0,005$). Пневмонию в качестве основного заболевания или смертельного осложнения чаще регистрировали в группе с инфекционной патологией, чем с гипоксическими состояниями (17 детей против 8, 68% и 27,6% соответ-

ственно, $p = 0,01$). Попытка выявления какого-либо преобладающего инфекционного возбудителя у детей с поражениями БВ головного мозга не дала результатов.

При статистической обработке морфометрических параметров статистически значимое различие выявлено лишь по показателю площади ядер GFAP-положительных астроцитов в БВ, взятом из области ПР боковых желудочков мозга (в I группе $Me = 29,5$ μm^2 (25,9; 37,9), во II – 41,8 μm^2 (32,2; 47,6) соответственно, $p = 0,002$), что, вероятно, связано с чувствительностью ядер к гипоксии, но требует дальнейшего изучения и анализа. При сравнении групп по остальным параметрам, а также по степени выраженности реактивного глиоза значимых различий выявлено не было ($p = 0,42$).

Учитывая особенности нейроонтогенеза, были выделены две группы сравнения в соответствии со сроком гестации при рождении. В I группу были включены дети, родившиеся на 24–33-й неделе беременности (31 ребенок, 55,4%), во II группу были объединены доношенные новорожденные и дети, родившиеся близко к доношенному сроку гестации, от 34 до 42 недель (23 ребенка, 41%). У двоих детей (3,6%) отсутствовали антропометрические данные при рождении. Причины смерти не имели статистически значимых различий в сравниваемых группах. При сравнении по данному критерию выявлены закономерно значимые различия по гестационному сроку, массе и длине тела при рождении, представленные в таблице 1.

Таблица 1

Антропометрические показатели в сравниваемых группах

Показатель	I группа (Me, 25 и 75 перцентили)	II группа (Me, 25 и 75 перцентили)
Гестационный возраст, нед.	26 (25; 29,5)	40 (36,5; 40)
Масса тела при рождении, г	960 (800; 1370)	3050 (2600; 3676)
Длина тела при рождении, см	34 (31; 37)	50,5 (47; 53)

$p = 0,000$.

В I группе 6 детей родилось от многоплодных беременностей, в то время как во второй группе все беременности были одноплодные. У 20 (64,5%) новорожденных, родившихся до 33-й недели беременности, были диагностированы внутрочерепные кровоизлияния различной степени тяжести и локализации, тогда как во второй группе – лишь у 4 детей (17,4%).

При анализе иммуноморфометрических показателей групп детей, родившихся на 24–33-й неделе гестации и 34–42-й неделе выявлены ста-

статистически значимые различия по степени выраженности реактивного астроглиоза (табл. 2).

Таблица 2

Распределение степени выраженности реактивного астроглиоза среди недоношенных и доношенных детей

Группа	Степень выраженности реактивного астроглиоза, абс. число (%)			
	0	1	2	3
I группа, n=31	5 (16,13)	17 (54,84)	4 (12,9)	5 (16,13)
II группа, n=23	2 (8,7)	5 (21,74)	8 (34,78)	8 (34,78)

p=0,012.

При этом в I группе большинство случаев приходится на легкую степень (54,84%), тогда как у новорожденных из II группы чаще выявляются умеренные и выраженные реактивные изменения (в совокупности 69,6%), что обусловлено, в первую очередь, морфофункциональной зрелостью астроцитарной глии у детей, родившихся после 34-й недели гестации.

Соответственно, ожидаемая закономерность отмечена по показателям процента экспрессии GFAP-сигнала в ПР, ЗР и их средних значениях, а также площади (S) цитоплазмы GFAP-положительных клеток в обеих локализациях (табл. 3).

Таблица 3

Основные морфометрические параметры в сравниваемых группах (Me, 25; 75 перцентили)

Показатель	Группа I	Группа II	Значение p
Экспрессия GFAP ПР, %	3,57 (1,94; 11,07)	13,27 (3,2; 18,18)	0,015
Экспрессия GFAP ЗР, %	2,73 (1,2; 8,55)	12,64 (6,11; 16,0)	0,009
Средний % экспрессии GFAP (ПР + ЗР)	3,55 (1,77; 11,12)	12,2 (4,66; 17,8)	0,008
S GFAP цитоплазмы ПР, мкм ²	55,14 (44,5; 75,3)	100,29 (48,2; 157,1)	0,024
S GFAP цитоплазмы ЗР, мкм ²	54,11 (44,2; 81,7)	92,8 (55,7; 111,06)	0,046

При анализе патологии БВ ГМ у детей статистически значимых различий в сравниваемых группах не выявлено (p=0,2). В то же время у недоношенных детей в 32,3% случаев против 8,7% во II группе обнаруживались морфологические критерии ОГЛ.

При сравнительном анализе по группам патологии белого вещества ГМ у детей выявлены статистически значимые различия по сроку гестации и массе тела при рождении (табл. 4). Остальные антропометрические показатели имели схожие значения в группах.

Таблица 4

Основные антропометрические показатели в сравниваемых группах (Me, 25; 75 перцентили)

Показатель	ОГЛ	ТГ	ПВЛ	Значение p
Гестационный возраст, нед.	26 (25; 27,75)	35,5 (28; 40)	30,5 (27; 38,5)	0,045
Масса тела при рождении, г	905 (802,5; 1018,5)	2150 (1130; 3050)	1573 (1000; 3050)	0,027

В распределении степени выраженности реактивных изменений астроцитов отмечена закономерность в зависимости от патологии белого вещества головного мозга (рис. 1).

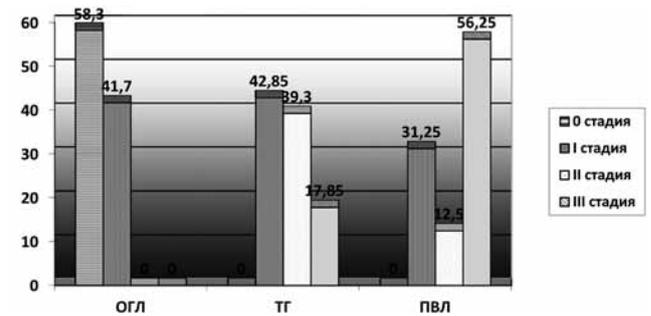


Рис. 1. Степень выраженности реактивного астроцитоза при патологии БВ (p=0,000)

В группе ОГЛ в большинстве случаев проявления реактивного астроглиоза отсутствовали (58,3% случаев) или определялись на уровне до 6% экспрессии GFAP (41,7% случаев). При этом анализируемые анамнестические признаки у детей в этой группе при наличии реактивных астроцитов и их отсутствии не имели статистически значимых различий. Основные морфометрические параметры, имеющие значимые различия при отсутствии или наличии реактивных изменений, приведены на рисунке 2.

В гистологической картине у детей с ОГЛ преобладали отек БВ полушарий головного мозга с нарушениями гемодинамики различной степени выраженности, а также выявлялась остро поврежденная олигодендроглия с кариопикнозом, иногда кариорексисом. Гипертрофия цитоплазмы астроцитов обнаруживалась только при ИГХ-окрашивании в виде единичных GFAP-положительных клеток с небольшим телом, тонкими длинными отростками или гипертрофией сосудистой ножки. Увеличение числа ядер в астроцитах во всех случаях отсутствовало.

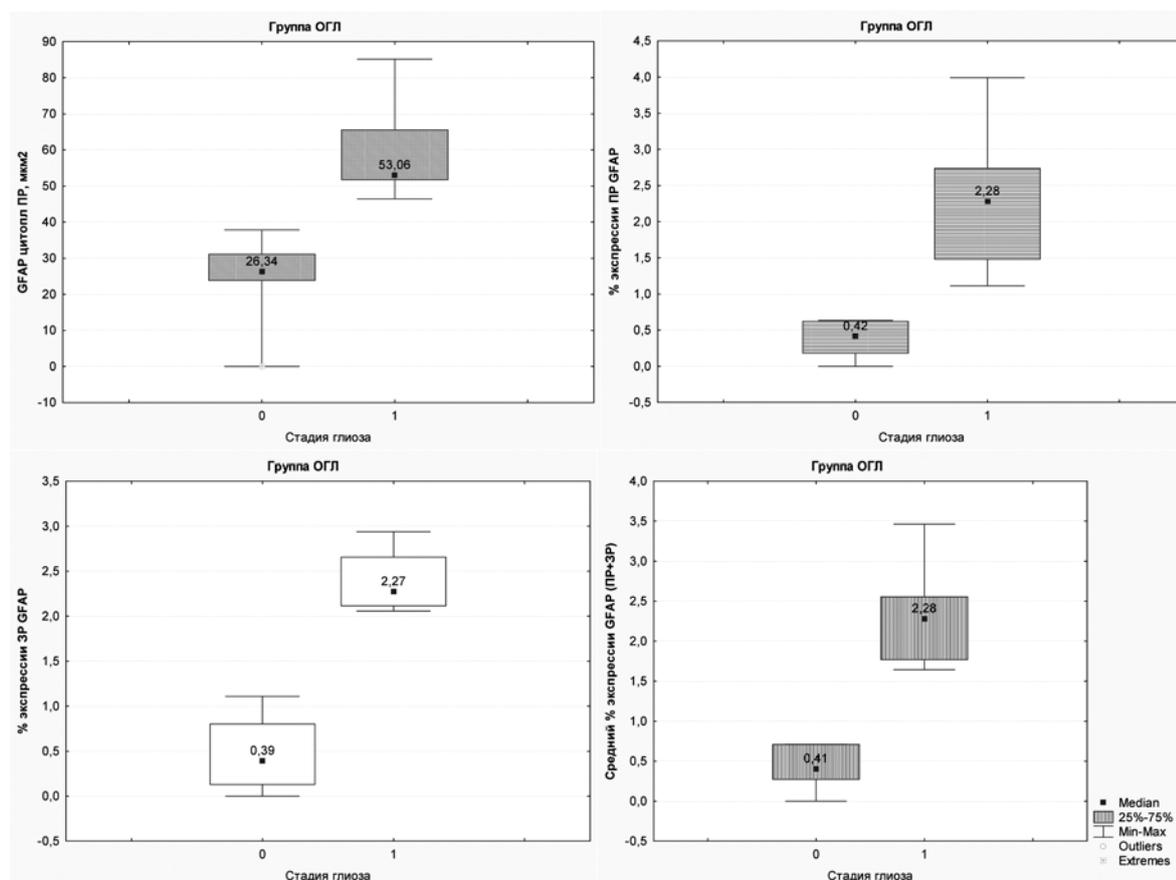


Рис. 2. Морфометрические показатели у детей с ОГЛ в зависимости от наличия (1) или отсутствия (0) реактивных астроцитов ($p < 0,05$)

У детей с ТГ в 42,85% случаев отмечались легкие проявления реактивных изменений астроцитов, у 11 детей (39,3%) была умеренная степень и в 5 случаях (17,85%) был обнаружен тяжелый реактивный глиоз. Легкая степень реактивного астроглиоза, в отличие от группы с ОГЛ, только в 25% случаев против 100% сопровождалась геморрагическим повреждением ГМ ($p = 0,02$). В морфологической кар-

тине в меньшей степени имелись проявления отека БВ и повреждений олигодендроцитов по сравнению с ОГЛ, в отдельных астроцитах была видна гипертрофированная цитоплазма при обычной окраске гематоксилином-эозином. При ИГХ-исследовании регистрировался более высокий средний процент экспрессии GFAP-цитоплазмы (ПР + ЗР) и отдельно в ПР, чем в группе с ОГЛ и ПВЛ (рис. 3).

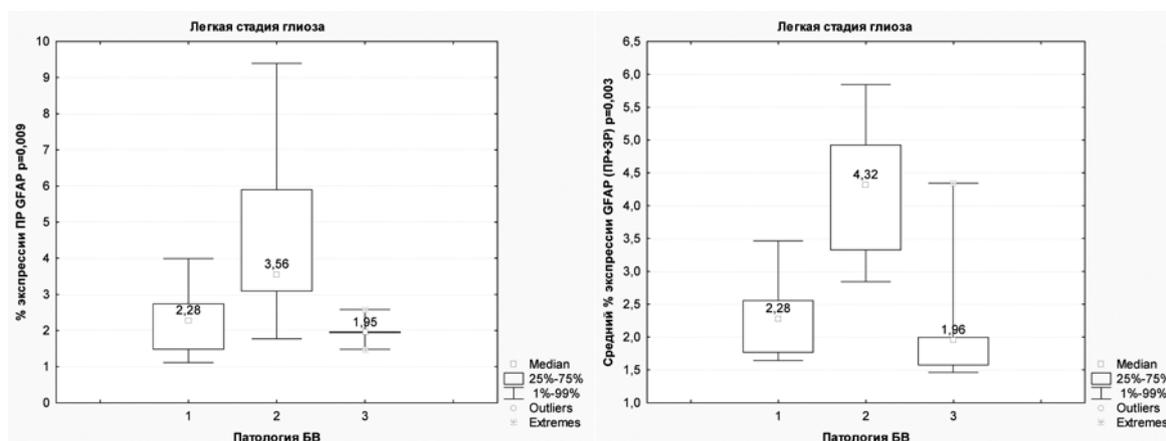


Рис. 3. Морфометрические показатели астроцитов при легкой степени реактивного глиоза в зависимости от патологии БВ (1 – ОГЛ, 2 – ТГ, 3 – ПВЛ)

При II степени реактивных изменений выявлялись двуядерные формы астроцитов, а также периваскулярные амфилофильные шарики, свидетельствующие о хронической повышенной проницаемости сосудистых стенок. В связи с малым числом случаев умеренной степени в группе ПВЛ (2 случая) провести сравнение морфометрических показателей не представляется возможным.

Тяжелые реактивные изменения со стороны астроцитов сопровождались нарушением компартментализации клеток в виде перекрытия их отростков, формирующих в отдельных случаях густую сеть GFAP-положительных волокон, или сближением тел реактивных астроцитов с ретракцией их отростков. В большем количестве реактивных астроцитов наблюдалось увеличение числа ядер, нарастание дистрофических и дегенеративных изменений. При сравнении морфометрических показателей при тяжелой степени в группе ТГ и ПВЛ статистически значимые различия не обнаружены.

В группе с ПВЛ у 5 детей (31,25%) очаги некрозов сопровождались легкими реактивными изменениями астроцитов, при этом в 3 случаях фоновой морфологической картиной служили проявления отечно-геморрагического поражения БВ. Остальные случаи с некротическими очагами в перивентрикулярной области встретились на фоне ТГ с реактивными изменениями астроцитов от легкой до выраженной степени, на последнюю из них пришлось большинство случаев (56,25%). При сравнении стадий течения ПВЛ и реактивного астроцитоза статистически значимые различия отсутствовали. Однако у троих детей, умерших на 2-е, 4-е и 5-е сутки жизни, очаги некроза белого вещества в острой стадии развития обнаруживались в сочетании с тяжелыми проявлениями реактивного астроглиоза, что свидетельствует в пользу внутриутробного происхождения последнего, служащего в качестве фонового состояния БВ для развития некротических поражений в перивентрикулярной области.

Выводы

1. Морфологические изменения в белом веществе перивентрикулярной области полушарий головного мозга, а также иммуногистохимические и морфометрические показатели реактивной астроцитарной глии в группах детей с инфекционными заболеваниями и гипоксическими состояниями различий не имеют. Полученные результаты соответствуют литературным данным о схожих патогенетических механизмах при повреждении белого вещества головного мозга у детей [20].

2. У детей, родившихся на 24–33-й неделях гестации, в 54,84% случаев определяются иммуноморфометрические показатели слабой степени

реактивного астроглиоза, тогда как у доношенных детей и детей, родившихся близко к доношенному сроку гестации, реактивные изменения астроцитов чаще соответствуют умеренной и выраженной степени (в совокупности 69,6%), что обусловлено, в первую очередь, морфофункциональным созреванием астроцитов.

3. При выраженном реактивном астроглиозе определяются прогрессирующие дегенеративные изменения со стороны астроцитов (кариопикноз, сморщивание GFAP-положительной цитоплазмы и ретракция отростков), которые в 64,3% случаев сопровождаются развитием некротических очагов в перивентрикулярной области белого вещества. Остальные 35,7% случаев приходятся на морфологические проявления тяжелого телэнцефального глиоза, часть детей из этой группы, возможно, имеют недиагностированные очаги некрозов за пределами изучаемых нами участков мозга. На возможные неблагоприятные последствия астроцитов указывают многие исследователи, но механизм развития этого феномена до конца не ясен [12].

4. Иммуногистохимическое исследование ткани головного мозга с применением маркера GFAP с высокой точностью позволяет проводить дифференциальную диагностику между различными формами поражений белого вещества.

Литература

- Li, J. Tumor Necrosis Factor α mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present / J. Li [et al.] // *J Neurosci.* — 2008. — V. 28 (20). — P. 5321–5330.
- Sun, D. Structural remodeling of astrocytes in the injured CNS / D. Sun, T.C. Jakobs // *Neuroscientist.* — 2012. — V. 18 (6). — P. 567–588.
- Sun, D. Structural remodeling of fibrous astrocytes after axonal injury / D. Sun [et al.] // *J Neurosci.* — 2010. — V. 30 (42). — P. 14008–14019.
- Myer, D.J. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury / D.J. Myer [et al.] // *Brain.* — 2006. — V. 129. — P. 2761–2772.
- Sofroniew, M.V. Astrocytes: biology and pathology / M.V. Sofroniew, H.V. Vinters // *Acta Neuropathol.* — 2010. — V. 119. — P. 7–35.
- Wilhelmsson, U. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration / U. Wilhelmsson [et al.] // *J Neurosci.* — 2004. — V. 24 (21). — P. 5016–5021.
- Gilles, F.H. Perinatal telencephalic leucoencephalopathy / F.H. Gilles, S.F. Murphy // *Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 1969. — V. 32 (5). — P. 404–413.
- Eng, L.F. Glial fibrillary acidic protein: GFAP thirty-one years (1969–2000) / L.F. Eng, R.S. Ghimikar, Y.L. Lee // *Neurochem Res.* — 2000. — V. 25 (9–10). — P. 1439–1451.
- Bush, T.G. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic / T.G. Bush [et al.] // *Neuron.* — 1999. — V. 23. — P. 297–308.
- Chen, Y. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by glutathione-dependent mechanism / Y. Chen [et al.] // *J Neurochem.* — 2001. — V. 77. — P. 1601–1610.

11. Lau, L.T. Astrocytes produce and release Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha and Interferon-Gamma following traumatic and metabolic injury / L.T. Lau, C.-H. Yu // *J Neurotrauma*. — 2001. — V. 18 (3). — P. 351–359.

12. Sofroniew, M.V. Molecular dissection of reactive astroglial scar formation / M.V. Sofroniew // *Trends Neurosci*. — 2009. — V. 32 (12). — P. 638–647.

13. Drögemüller K. Astrocyte gp130 expression is critical for the control of Toxoplasma encephalitis / K. Drögemüller [et al.] // *J Immunol*. — 2008. — V. 181 (4). — P. 2683–2693.

14. Власюк, В.В. Патология головного мозга у детей — при инфекциях, гипоксически-ишемических поражениях и пороках развития / В.В. Власюк. — СПб.: ЛЕМА, 2012. — 160 с.

15. Wilhelmsson, U. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury / U. Wilhelmsson [et al.] // *PNAS*. — 2006. — V. 103 (46). — P. 17513–17518.

16. Volpe, J.J. *Neurology of the newborn* / J.J. Volpe — Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2008. — 1094 p.

17. Back, S.A. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth / S.A. Back, A. Riddle, M.M. McClure // *Stroke*. — 2007. — V. 38 (2). — P. 724–730.

18. Back, S.A. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia / S.A. Back [et al.] // *J Neurosci*. — 2002. — V. 22 (2). — P. 455–463.

19. Back, S.A. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury / S.A. Back [et al.] // *J Neurosci*. — 2001. — V. 21 (4). — P. 1302–1312.

20. Khwaja, O. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity / O. Khwaja, J.J. Volpe // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. — 2008. — V. 93 (2). — P. F153–F161.

References

1. Li J, Ramenaden R, Peng J, Koito H, Volpe JJ, Rosenberg PA. Tumor Necrosis Factor α mediates lipopolysaccharide-induced microglial toxicity to developing oligodendrocytes when astrocytes are present. *J Neurosci*. 2008 May; 28(20): 5321–30.

2. Sun D, Jakobs TC. Structural remodeling of astrocytes in the injured CNS. *Neuroscientist*. 2012 Dec; 18(6): 567–88.

3. Sun D, Lye-Barthel M, Masland RH, Jakobs TC. Structural remodeling of fibrous astrocytes after axonal injury. *J Neurosci*. 2010 Oct; 30(42): 14008–14019.

4. Myer DJ, Gurkoff GG, Lee SM, Hovda DA, Sofroniew MV. Essential protective roles of reactive astrocytes in traumatic brain injury. *Brain*. 2006 Jul; 129: 2761–2772.

5. Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol*. 2010 Dec; 119: 7–35.

6. Wilhelmsson U, Li L, Pekna M, Berthold C-H, et al. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *J Neurosci*. 2004 May; 24(21): 5016–5021.

7. Gilles FH, Murphy SF. Perinatal telencephalic leukoencephalopathy. *Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1969; 32(5): 404–413.

8. Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP thirty-one years (1969–2000). *Neurochem Res*. 2000 Oct; 25(9-10): 1439–51.

9. Bush TG, Puvanachandra N, Horner CH, et al. Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite outgrowth after ablation of scar-forming, reactive astrocytes in adult transgenic. *Neuron*. 1999 Jun; 23: 297–308.

10. Chen Y, Vartiainen NE, Ying W, Chan PH, Koistinaho J, Swanson RA. Astrocytes protect neurons from nitric oxide toxicity by glutathione-dependent mechanism. *J Neurochem*. 2001 March; 77: 1601–1610.

11. Lau LT, Yu C-H. Astrocytes produce and release Interleukin-1, Interleukin-6, Tumor Necrosis Factor Alpha and Interferon-Gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma*. 2001; 18(3): 351–359.

12. Sofroniew MV. Molecular dissection of reactive astroglial scar formation. *Trends Neurosci*. 2009 Dec; 32(12): 638–647.

13. Drögemüller K, Helmuth U, Brunn A, et al. Astrocyte gp130 expression is critical for the control of Toxoplasma encephalitis. *J Immunol*. 2008; 181(4): 2683–2693.

14. Vlasyuk V.V. The pathology of children's brain — in infections, hypoxic-ischemic injury and malformations. Saint-Petersburg; 2012 (in Russian).

15. Wilhelmsson U, Bushong EA, Price DL, et al. Redefining the concept of reactive astrocytes as cells that remain within their unique domains upon reaction to injury. *PNAS*. 2006 Nov; 103(46): 17513–17518.

16. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; c 2008. 1094 p.

17. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke*. 2007 Nov; 38(2): 724–730.

18. Back SA, Han BH, Luo NL, et al. Selective vulnerability of late oligodendrocyte progenitors to hypoxia-ischemia. *J Neurosci*. 2002 Jan; 22(2): 455–463.

19. Back SA, Luo NL, Borenstein NS, et al. Late oligodendrocyte progenitors coincide with the developmental window of vulnerability for human perinatal white matter injury. *J Neurosci*. 2001 Feb; 21(4): 1302–1312.

20. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008 March; 93(2): F153–F161.

Автор:

Барашкова Светлана Валерьевна — заочный аспирант отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций, заведующая патолого-анатомическим отделением, врач-патологоанатом Детской городской больницы № 19 им. К.А. Раухфуса; тел.: 8(812)578-75-64, e-mail: patanatomdgb19@yandex.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ВНУТРИУТРОБНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Е.А. Мурина¹, В.В. Васильев^{1,2}, З.А. Осипова¹, О.В. Голева¹, Е.С. Романова², С.Х. Куюмчян²

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

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

The results of virological surveillance for intrauterine infections in Saint-Petersburg

E.A. Murina¹, V.V. Vasiliev^{1,2}, Z.A. Osipova¹, O.V. Goleva¹, E.S. Romanova², S.K. Kuyumchyan²

¹ Science Research Institution of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, беременных и рожденных ими детей с использованием различных вирусологических методов.

Материалы и методы: сыворотки крови 164 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет с диагнозом «внутриутробная инфекция». Сыворотки крови от 80 беременных женщин (в каждом триместре, всего – 240 образцов) и 42 родившихся у них детей (в возрасте 1–2 и 4–6 месяцев, всего – 84 образца). Во всех образцах методом ИФА определяли иммуноглобулины класса М и G (IgM и IgG) к герпесу 1-го типа, цитомегаловирусной (ЦМВ), токсоплазменной, микоплазменной и хламидийной инфекциям, краснухе, вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и парвовирусу В19, а также – авидность IgG антител. Для подтверждения использовали иммуноблоттинг (иммуноблот) на аппарате «Иммуноблот 2000» с использованием тест-наборов фирмы Euroimmun AG (Германия). Статистическая обработка результатов проведена с использованием программ Microsoft Excel, Statistica 6.

Результаты: в этиологической структуре внутриутробных инфекций доминируют цитомегаловирусная инфекция (45%), инфекция вирусом простого герпеса 1-го типа (23%) и вирусом Эпштейна – Барр (14%). У 35% беременных во 2-м и/или 3-м триместрах обнаруживаются лабораторные признаки реактивации цитомегаловирусной инфекции, в 15% случаев – острой парвовирусной инфекции. Специфические IgM к ЦМВ выявлены у 6,2% детей первых шести месяцев жизни.

Выводы: необходимо осуществлять мониторинг беременных с целью своевременного выявления реактивации цитомегаловирусной и острой парвовирусной инфекций с определением специфических IgM, IgG и авидности IgG. Порядок использования иммуноблоттинга в диагностике внутриутробных инфекций нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, диагностика, иммуноферментный анализ, иммуноблоттинг.

Введение

Внутриутробные, или врожденные инфекции (ВУИ) – это большая группа инфекционных за-

Abstract

The purpose of research is the determining the etiological structure of intrauterine infections in Saint-Petersburg pediatric patients, pregnant women and infants born to them using a variety of virological methods.

Methods: serum from 164 children aged from 1 month to 14 years with diagnosis of «intrauterine infection». Serum from 80 pregnant women, collected in each trimester (total – 240 samples, their 42 children (at the age of 1–2 and 4–6 months of life, total – 82 samples). Immunoglobulin Mand G (IgM and IgG) to herpes virus type 1, cytomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, mycoplasma and chlamydia, rubella, Epstein-Barr virus (EBV) and parvovirus B19, as well as IgG avidity, were determined by ELISA in all these samples. The immunoblot (Western blot), using the «Immunoblot2000» with test kits from «Euroimmun AG» (Germany), was applied to confirm cases. Statistical analysis was performed with the programs Microsoft Excel, Statistica 6.

Results: cytomegalovirus, herpes virus 1st type and Epstein-Barr virus infections are dominate in the structure of intrauterine ones (45%, 23% and 14%, respectively). Laboratory evidence of reactivation of cytomegalovirus (35% of pregnant women in the 2nd and/or 3rd trimesters) and acute parvovirus infection (15% of cases) were found. Specific IgM to cytomegalovirus were detected in 6,2% of children in the first six months of life.

Conclusions: with the aim of early detection of cytomegalovirus reactivation and acute parvovirus infection it is necessary to monitor pregnant women with the definition of specific IgM, IgG and avidity IgG. The procedure to using immunoblotting in the diagnosis of intrauterine infections needs to be further study.

Key words: intrauterine infection, diagnosis, ELISA, Western blot.

болеваний детей раннего возраста или плода. В последнее время наблюдается значительный рост данной патологии, которую можно связать с уве-

личением заболеваний, передающихся половым путем, у населения детородного возраста, а следовательно, — с проникновением внутриутробно вирусов и микроорганизмов к плоду. Дополнительно на увеличение ВУИ влияют неблагоприятная экологическая обстановка и снижение иммунного статуса в человеческой популяции.

Внутриутробные инфекции вызываются различными инфекционными агентами, но однообразные эпидемиологические параметры, сходная клиническая картина и основной источник заражения плода, которым является мать, позволили объединить их в отдельную группу. В 1971 г. ВОЗ выделил понятие TORCH-синдром. Это аббревиатура наиболее часто встречающихся внутриутробных инфекций (Т — токсоплазмоз, О — другие, в которые входит ВИЧ, сифилис, гепатиты, стрептококки и прочие вирусные и бактериальные инфекции, R — краснуха, С — цитомегаловирус, Н — герпес). В настоящее время от данного термина стараются отойти, поскольку он не охватывает всех возбудителей, которые вызывают ВУИ. При более полной диагностике удалось зафиксировать такие инфекционные агенты, как вирусы гриппа, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), энтеровирусы, представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), парвовирус В19, герпес-вирусы типов 4 (Human Herpes Virus IV (Epstein — Barrvirus)) и 6 (Human Herpes sVirus VI) [3, 5, 17] и др.

Внутриутробные инфекции представляют значительный риск, поскольку наличие у беременной хронической патологии может вызвать различные осложнения протекающей беременности, заканчивающейся младенческой смертностью, а у детей, перенесших врожденную инфекцию, очень часто могут развиваться серьезные нарушения здоровья, приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом.

ВУИ относятся к тяжелым заболеваниям, но их истинная частота не установлена по настоящее время. Ссылаясь на ряд авторов, принято считать, что данная патология может встречаться у 10% и более от числа всех живорожденных. По нашим данным, этот показатель может составлять до 30%.

Принимая во внимание широкую распространенность, серьезность прогноза и ощутимые нарушения здоровья детей с ВУИ, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной педиатрии [1, 2, 8, 10 — 14, 18].

Цель исследования — определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге у больных детей, беременных и рожденных от них детей с помощью различных вирусологических методов.

Задачи исследования

1. Определение этиологической структуры ВУИ в Санкт-Петербурге на основании выявления иммуноглобулинов различных классов у детей с установленным диагнозом ВУИ.

2. Изучение динамики специфических антител к возбудителям актуальных ВУИ у беременных и рожденных ими детей.

3. Изучение возможности использования иммуноблоттинга для диагностики ВУИ.

4. Уточнение дизайна лабораторного обследования при ВУИ.

Материалы и методы

Объектом для исследования являлись сыворотки крови 164 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, находившихся в 2010 — 2013 гг. на стационарном и амбулаторном лечении в НИИДИ по поводу ВУИ. Дополнительно исследовалась кровь от 80 беременных женщин, находящихся под наблюдением в женских консультациях Санкт-Петербурга, и 42 родившихся у них детей. Кровь на обследование бралась в 1-м, 2-м и 3-м триместрах беременности и у детей, рожденных от них, в возрасте 1, 2 и 3 месяцев.

Во всех исследуемых образцах определяли иммуноглобулины класса М и G (IgM и IgG) к герпесу 1-го типа, цитомегаловирусной (ЦМВ), токсоплазменной, микоплазменной и хламидийной инфекциям, краснухе, вирусу Эпштейна — Барр (ВЭБ) и парвовирусу В19. Для определения фазы инфекционного процесса применялся тест на определение avidности IgG антител.

Определение иммуноглобулинов различных классов и индекса avidности производили с использованием диагностических наборов, производства «Вектор-Бест» на автоматических иммуноферментных анализаторах «Лазурит» и «ARCHITECT-1000SR®». Для подтверждения лабораторного диагноза у пациентов использовали иммуноблоттинг (иммуноблот) на аппарате «Иммуноблот 2000» с использованием тест-наборов фирмы Euroimmun AG (Германия).

Результаты проведенных исследований обрабатывались статистическим методом с использованием программы Microsoft Excel, Statistica 6.

Результаты и обсуждение

При обследовании 164 детей различного возраста, проходящих лечение в НИИДИ за период с 2010 по 2013 г., была определена этиологическая структура основных нозологических форм, связанных с вирусами (рис. 1).

Специфические иммуноглобулины класса G, как правило, выявлялись в высоких титрах, а IgM обнаруживались всего в 1 — 2 % случаев, за исключением ЦМВ (15%).

Таблица 2

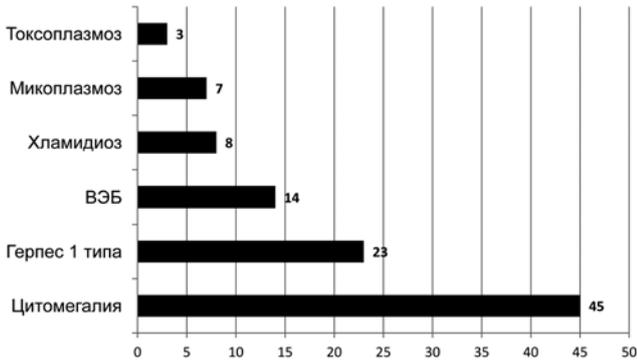


Рис. 1. Этиологическая структура ВУИ в НИИДИ за 2010–2013 гг. (%)

Однако серологическая диагностика, основанная на определении титра специфических иммуноглобулинов класса G, не позволяет дифференцировать первичную инфекцию с реактивацией хронического процесса. Для этого необходимо определять avidность антител IgG.

В первые 3–4 месяца с момента начала инфекционного процесса идет выработка недостаточно специфичных, т.е. низкоавидных иммуноглобулинов класса G, имеющих непрочные связи с соответствующими антигенами. Низкоавидные антитела IgG характеризуют первичный инфекционный процесс, и при рецидивах они не вырабатываются. В течение некоторого времени происходит модуляция этих антител и начинается выработка организмом высокоавидных антител, которые прочно связываются с антигенами и нейтрализуют инфекционные агенты. Выявление высокоавидных антител IgG характеризует наличие поздней стадии инфекционного процесса (свыше 3–4 месяцев) или свидетельствует о хронической форме и о давно перенесенном заболевании.

Определение индекса avidности при цитомегаловирусной и герпетической инфекциях у детей показало четкую тенденцию к увеличению острой первичной инфекции, паст-инфекции и реинфекции с увеличением их возраста (табл. 1, 2).

Таблица 1

Фазы инфекционного процесса при цитомегаловирусной инфекции (%)

Возраст ребенка	Острая инфекция	Паст-инфекция	Реинфекция
0–1 мес.	1,5	0	0
1–3 мес.	1,7	0,8	0
3–7 мес.	3,2	2,8	1,0
7–14 мес.	3,4	1,9	4,1
Более 14 мес.	5,7	2,8	9,8

Фазы инфекционного процесса при герпетической инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (%)

Возраст ребенка	Острая инфекция	Паст-инфекция	Реинфекция
0–1 мес.	2,0	0	0
1–3 мес.	7,0	6,8	1,0
3–7 мес.	12,5	11,9	4,0
7–14 мес.	12,7	12,3	11,3
Более 14 мес.	34,9	23,7	14,5

При обследовании беременных, в целом, специфические иммуноглобулины класса G были обнаружены у 100% беременных во всех 3 триместрах, но с различной частотой.

К антигенам вируса герпеса 1-го типа IgG определялся у 90% обследованных, ЦМВ — у 85,0%, краснухи — у 87,5%, токсоплазм — у 45%, парвовируса В19 — у 74,75%, что отражает широкое распространение этих микроорганизмов в популяции женщин детородного возраста. Специфические IgM определялись достоверно реже ($p < 0,05$): в 7,5% к герпесу 1-го типа, в 35% — к ЦМВ, в 5% — к краснухе и в 15% — к парвовирусу В19. Обращает на себя внимание, что лабораторные признаки острой (реактивации латентной) ЦМВ (обнаружение специфических IgM) выявлены у каждой третьей беременной, что обуславливает целесообразность мониторинга этой инфекции в данной категории пациентов [19].

При проведении мониторинга антител различных классов к вирусу герпеса 1-го типа в первом, втором и третьем триместрах беременности выявлено, что изолированно IgM обнаруживались только в 1-м триместре (во 2-м и 3-м триместрах — только в сочетании с IgG).

Доля IgG с высокими титрами (>3000 оптических единиц (о.е.) к 3-му триместру увеличилась более чем в два раза по отношению к 1-му ($p < 0,05$), а доля антител класса G с низкими (< 1000 о.е.) и средними (1000–3000 о.е.) титрами имела явную тенденцию к уменьшению в 3-м триместре (табл. 3).

При этом лабораторные признаки острой инфекции, вызванной вирусом простого герпеса 1-го типа (IgG с низкой avidностью в присутствии IgM) обнаружены в 2% случаев в 1-м триместре, в 4,1% — во 2-м и полностью отсутствовали в 3-м триместре. При мониторинге антител различных классов к ЦМВ существенных различий по триместрам не выявлено, за исключением уменьшения доли серонегативных беременных, которая постоянно снижалась — к 3-му триместру до 8% по сравнению с 19% в 1-м (табл. 4).

Таблица 3

Мониторинг антител различных классов к герпесу 1-го типа у беременных в 1-м, 2-м и 3-м триместре (%)

Триместр	IgM	IgM + IgG	IgG (< 1000 о.е.)	IgG (1000 – 3000 о.е.)	IgG (> 1000 о.е.)	Отриц.
1	5,8	1,8	3,6	56,0	25,4	7,4
2	0	3,9	3,0	47,0	39,2	6,9
3	0	2,6	2,6	34,3	52,6	7,9

Таблица 4

Мониторинг антител различных классов к ЦМВ у беременных (%)

Триместр	IgM	IgM + IgG	IgG (< 1000 о.е.)	IgG (1000 – 3000 о.е.)	IgG (> 1000 о.е.)	Отриц.
1	3,8	23,0	11,6	36,5	5,7	19,0
2	3,7	20,8	13,2	37,7	7,5	16,8
3	3,3	22,2	13,9	34,8	6,9	8,0

Доля беременных с острой фазой цитомегаловирусной инфекции (низкоavidные IgG в сочетании с IgM) увеличилась с 2,6% в 1-м триместре до 4,9% в 3-м. Иммуноглобулины класса G к парвовирусу В19 обнаруживались у 63 беременных (74,75%) уже в 1-м триместре, тогда как IgM выявлены у 15 (18,75%), в основном во 2-м и 3-м триместрах беременности. Так как вирус-нейтрализующие IgM к парвовирусу В19 методом ИФА становятся доступными для детекции через 2 месяца после заражения, полученные данные свидетельствуют о высокой частоте острой парвовирусной инфекции у беременных и, следовательно, значительном риске ее трансплацентарной передачи.

Исследования сыворотки крови от 42 детей, рожденных данными матерями, показали, что в первый месяц жизни иммуноглобулины класса G к вирусу герпеса 1-го типа обнаружены у 30 человек (71,4%), ЦМВ – у 28 (66,6%), вирусу краснухи – у 31 (73,8%), токсоплазме – у 12 (28,57%), парвовирусу В19 – у 24 (57,1%).

Иммуноглобулины класса M удалось обнаружить у детей 1 – 2 месяца жизни в 2,4% к вирусу герпеса 1-го типа и у 6,2% к ЦМВ, но уже к 3 месяцам они в 21,4% фиксировались лишь к ЦМВ. Этот факт может свидетельствовать о высокой частоте врожденной ЦМВ, далеко не всегда протекающей манифестно в первые месяцы жизни ребенка [19].

При сравнении частоты выявления иммуноглобулинов класса G у матерей (во время беременности) и у их детей первых 6 мес. жизни наблюдалось уменьшение частоты обнаружения этих антител у детей по сравнению с матерями (табл. 5).

Практически у всех детей обнаруживались иммуноглобулины к перечисленным инфекционным агентам, за исключением одного ребенка, у которого они отсутствовали полностью. Две трети детей имели материнские антитела к 3 – 4 вирусным агентам, и лишь пять человек – ко всем обследуемым инфекциям.

В настоящее время все более актуальным становится применение в диагностической практике иммуноблота – метода, который достаточно узко использовался для небольшого числа инфекций в качестве референсного.

На сегодняшний день он все более широко применяется для определения антител к специфическим и неспецифическим антигенам различных микроорганизмов, давая возможность установить фазу инфекционного процесса.

Производители набора для определения антител класса IgG к вирусу краснухи (который использовали в данной работе) тестировали его только на детях, прошедших вакцинацию или переболевших краснухой, но не давали интерпретацию результатов при ВУИ, т.е. не сравнивали антитела беремен-

Таблица 5

Частота выявленных иммуноглобулинов класса G у матерей (в время беременности) и их детей (%)

	Герпес 1-го типа	ЦМВ	Краснуха	Токсоплазма	Парвовирус В19
Матери	90,0	85,0	87,5	45,0	74,75
Дети	71,4	66,6	73,8	23,8	57,1

ной и рожденного от нее ребенка. Одной из инновационных разработок, проводимой в нашем отделе, стала параллельная интерпретация результатов исследования «мать – новорожденный».

На рисунке 2 показан пример проведения исследования с применением иммуноблота у пары «мать – ребенок». Первые два стрипа, на которых видны полосы (места связывания антител с белками антигенов краснухи), являются контрольными, где белки вируса разделены по молекулярной массе методом электрофореза и перенесены на нитроцеллюлозную мембрану стрипа. Вторая и третья пара стрипов – исследуемые образцы крови матери, взятой в 1-м и 2-м триместре и кровь рожденного ей ребенка, полученная в 1 и 3 месяца.

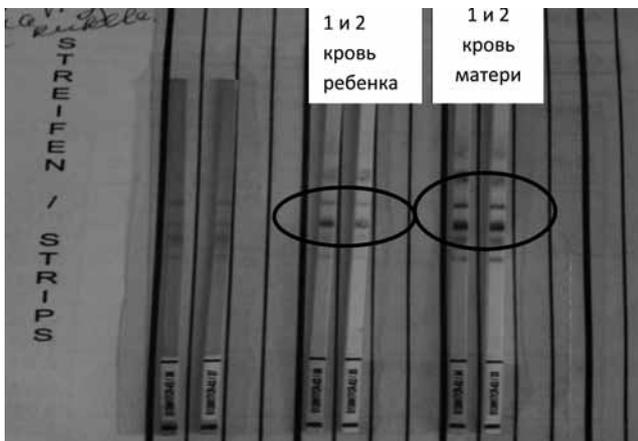


Рис. 2. Протокол проведения иммуноблота

При проведении ИФА у матери в данном биологическом материале были обнаружены антитела к вирусу краснухи IgG, и они показывали паст-инфекцию или вакцинацию, поскольку были высокоавидными. У ребенка при проведении ИФА были обнаружены антитела к вирусу краснухи IgG, которые оказались высокоавидными и расценивались как материнские антитела.

Результаты иммуноблота с образцом матери полностью совпадали с результатами ИФА (1 полоса – IgG антигены, 2 и 3 полосы, т.е. гликопротеины E-1 и E-2 – инфекция в прошлом или вакцинация).

При проведении иммуноблота у ребенка подтверждается наличие IgG антител, но полосы слабее по окраске, чем у матери, и во второй сыворотке крови слабее, чем в первой. При дальнейшем анализе результатов отчетливо видно, что 2-я полоска указывает на обнаружение поверхностного гликопротеина E-1, которая уменьшается во второй сыворотке крови, и полное отсутствие 3-й полосы, отражающей наличие гликопротеина E-2.

По данным производителя, согласно инструкции, полученный результат характерен для ранней стадии острой инфекции, ребенок должен переносить острую краснушную инфекцию, но он родился здоровым и никаких клинических признаков заболевания не обнаружено. При детальном изучении всех лабораторных и клинических показателей мы пришли к предварительному (проектному) заключению, что при трансфере через плаценту не все антитела к поверхностным гликопротеинам ее преодолевают, в частности, антитела к E-2 не попадают к ребенку.

Можно предположить, что это одно из косвенных доказательств наличия сниженных титров антител у ребенка по отношению к матери, что обнаруживается практически в 78% обследованных парах «мать – ребенок» при исследовании методом ИФА. В наших исследованиях с помощью иммуноблота такие пары встречались в 60% случаев. В 28% всех обследованных на наличие антител методом ИФА снижения их у ребенка по отношению к матери не наблюдалось, и в 40% при проведении иммуноблота обнаруживались антитела к E-1 и E-2 (см. рис. 2).

По нашим пилотным исследованиям, обнаружение у новорожденного ребенка антител к краснушной инфекции без снижения титров по отношению к материнским и наличие поверхностных гликопротеинов E-1 и E-2 может означать, что он защищен материнскими антителами, а наличие только 1 гликопротеина и снижение титров антител у ребенка по отношению к матери может быть сигналом, что новорожденный рискует заболеть краснухой.

Выводы

1. В этиологической структуре ВУИ в Санкт-Петербурге у детей с 1 года до 18 лет доминируют вирусы семейства Herpesviridae: цитомегаловирус (45% всех случаев ВУИ), вирус простого герпеса 1-го типа (23%) и ВЭБ (14%). С увеличением возраста детей нарастает число случаев выявления острой первичной инфекции, паст-инфекции и реинфекции.

2. Динамическое обследование беременных свидетельствует о высокой частоте выявления лабораторных признаков реактивации ЦМВИ (у 35%) и острой парвовирусной инфекции (15%), что определяет целесообразность мониторинга этих инфекций. Это также подтверждается выявлением специфических IgM к ЦМВ у детей первых 6 мес. жизни в 6,2% случаев.

Иммуноблоттинг может оказаться полезным методом в определении принадлежности IgG, выявляемых в крови ребенка, в отсутствии специфических IgM, однако методология его применения нуждается в дальнейшем изучении.

В дизайн стандартных лабораторных исследований биологического материала на ВУИ целесообразно, помимо выявления специфических IgM, включить определение avidности (при наличии антител класса IgG) к герпесу 1-го типа, ЦМВ, парвовирусу В19 и ВЭБ с последующим подтверждением в иммуноблоте. Однако при интерпретации результатов, полученных с помощью наборов иммуноблот, необходимо учитывать все диагностические результаты и проводить тщательный анализ анамнестических данных.

Литература

1. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд; пер. с англ. — М.: Медицина, 2000. — 288 с.
2. Нисевич, Л.Л. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети / Л.Л. Нисевич [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 9–13.
3. Васильев, В.В. Парвовирусная (В19V) инфекция у беременных и детей раннего возраста / В.В. Васильев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 26–33.
4. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.
5. Заплатников, А.А. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией / А.А. Заплатников [и др.] // Рус. мед. журн. — 2005. — № 13 (1). — С. 45–47.
6. Коровина, Н.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): пособие для врачей. / Н.А. Коровина [и др.]. — М.: Посад, 1999.
7. Лобзин, Ю.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Рос.мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 40–41.
8. Васильев, В.В. Реактивация латентной цитомегаловирусной инфекции как причина врожденного заболевания (клинический случай) / В.В. Васильев [и др.] // Российский семейный врач. — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 36–39.
9. Lanari, M. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome / M. Lanari [et al.] // J Med Virol. — 2003. — V. 70 (4). — P. 628–632.
10. Hall, C.B. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) / C.B. Hall [et al.] // J Pediatr. — 2004. — V. 145 (4). — P. 472–477.
11. Ковтун, И.Ю. Результаты раннего и отдаленного катмнеза у детей, родившихся от матерей с герпесвирусной инфекцией / И.Ю. Ковтун, Н.Н. Володин, Д.Н. Дегтярев // Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — С. 273–275.
12. Заплатников, А.А. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у детей: автореф. дис. ... д-ра мед.наук / А.А. Заплатников. — М., 2003.
13. Корнева М.Ю. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М.Ю. Корнева [и др.] // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2005. — № 2. — С. 48–52.
14. Нисевич, Л.Л. Современные проблемы диагностики и профилактики врожденной краснухи / Л.Л. Нисевич // Детский доктор. — 2000. — № 5. — С. 26–30.

15. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / под ред. Н. Н. Володина. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.

16. Fowler K.W. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status / K.W. Fowler [et al.] // N Engl J Med. — 1992. — V. 326. — P. 663–667.

17. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / J.S. Remington, J.O. Klein, eds. — 5th ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001. — P. 389–424.

18. Царегородцев, А.Д. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации / А.Д. Царегородцев, И.И. Рюмина // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2001. — Т. 46, № 2. — С. 4–7.

19. Шабалов, Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций / Н.П. Шабалов // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 87–91.

References

1. Grinow A., Osborn J., Sazerlend Sh., editors. Congenital, perinatal and neonatal infections. M.; c2007 (in Russian). 288 p.
2. Nisevich L.L., Talalayev A.G., Kask L.N., Mironyuk O.V. et al. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2002; 1(4): 9–13.
3. Vasilyev V.V., MurinaYe.A., Sidorenko S.V., Mukomolova A.L. et al. Zhurnalinfektologii. 2011; 3(4): 26-33.
4. LobzinYu.V., Vasilyev V.V., Skripchenko N.V., Ivanova V.V., Babachenko I.V., Tekhova I.G. et al. Zhurnal infektologii. 2010; 2(2): 14-24.
5. Zaplatnikov A.L., Korneva M. Yu., Korovina N. A. et al. Russkiy meditsinskiy zhurnal. 2005; 13(1): 45-7.
6. Korovina N. A., Zaplatnikov A. L., Cheburkin A. V., Zakharova I. N. Cytomegalovirus infection in young children (clinical picture, diagnosis, modern therapy options): Manual for doctors. M., c1999.
7. Lobzin Yu. V., Vasilyev V. V. Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. 2001; 5: 40-1.
8. Vasilyev V.V., MurinaYe.A., Kvetnaya A.S. et al. Rossiyskiy semeynyy vrach. 2013; 17(1): 36
9. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome. J Med Virol. 2003; Aug; 70(4): 628-632.
10. Hall C. B., Caserta M. T., Schnabel K. C., Boettrich C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). J Pediatr. 2004 Oct; 145(4): 472-7.
11. Problems of intrauterine infection in fetus and newborn. M; c2000. The results of early and prolonged catamnesis in children born from mothers with herpes infection; p. 273-5.
12. Zaplatnikov A.L. Kliniko-patogeneticheskoye obosnovaniye immunoterapii i immunoprofilaktiki infektsionno-vozpалitelnykh zabolevaniy u detey [Clinical and pathogenetic substantiation of immunotherapy and immunoprophylaxis of infectious and inflammatory diseases in children]: [master's thesis]. Moscow (Russia); 2003.
13. Korneva M. Yu., Korovina N. A., Zaplatnikov A.L. et al. Rossiyskiy vestnik perinatologi i pediatrii. 2005; 2: 48-52.
14. Nisevich L. L. Detskiy doktor. 2000; 5: 26-30.
15. Volodin N. N., editor. Protocols of diagnosis, treatment and prevention of intrauterine infections in newborns M., c2007 (in Russian). 288 p
16. Fowler K. W., Stagno S., Pass R. F. et al. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status. N Engl J Med; 1992; 326: 663-7.

17. Remington J. S., Klein J. O., editors. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. 5th ed. Philadelphia, PA: WB-SaundersCo; c2001. 389-424 p

18. Tsaregorodtsev A. D., Ryumina I. I. Rosciyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2001; 46 (2): 4-7.

19. Shabalov N. P. Pediatriya. 2000; 1: 87-91.

Авторский коллектив:

Мурина Елена Александровна – руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, д.б.н.; тел.: 8(812)234-60-04, факс 8(812)234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

Васильев Валерий Викторович – руководитель отдела врожденной инфекционной патологии, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru

Осипова Зинаида Алексеевна – научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций, к.б.н.; тел.: 8(812)234-60-04, факс (812)-234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна – старший научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Научно-исследовательского института детских инфекций, к.б.н.; тел.: 8(812)-234-60-04, факс (812)-234-96-91, e-mail: lemur@niidi.ru

Романова Елена Сергеевна – доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-738-79-20, e-mail: asrom@yandex.ru

Куюмчян Софья Хигметовна – аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-405-66-62, e-mail: sonya-she@mail.ru

СПОРНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИКО-СТАТИСТИЧЕСКОГО УЧЕТА ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

И.Г. Техова^{1,2}, М.Г. Дарьина^{1,2}, К.Н. Мовчан^{1,2}, Н.М. Хрусталева¹, Ю.В. Горелик¹, К.И. Русакевич²

¹ Медицинский информационно-аналитический центр, Санкт-Петербург, Россия

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

Controversial questions of medical statistical registration of congenital infections

I.G. Tekhova^{1,2}, M.G. Dariina^{1,2}, K.N. Movchan^{1,2}, N.M. Khrustaleva¹, Yu.V. Gorelik¹, K.I. Rusakevich²

¹ Medical Information Analytic Centre, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме. Совершенствование оказания медицинской помощи в случаях внутриутробных инфекций (ВУИ) — одна из важнейших задач, решаемых в современном акушерстве и перинатологии. Реальная частота распространения ВУИ не известна. Одной из причин такой ситуации является отсутствие единых подходов к диагностике, учету и регистрации случаев ВУИ. Использование стандартного определения случая позволяет обеспечить общие подходы к выявлению внутриутробных инфекций как в родильных домах, так и в стационарах для детей.

Ключевые слова: внутриутробные инфекции, новорожденные, стандартное определение случая.

Введение

Поиск путей борьбы с внутриутробными инфекциями (ВУИ) является одной из важнейших медико-социальных задач современного акушерства и перинатологии. Особое ее значение обусловлено высоким уровнем заболеваемости беременных, рожениц и родильниц с поражением плодов и новорожденных, существенным удельным весом случаев бактериально-вирусных заболеваний в структуре материнской смертности и неблагоприятных перинатальных исходов [1, 2]. В структуре смертности новорожденных инфекционная патология занимает 1 — 3-е место, обуславливая от 11 до 45% потерь от различных причин [3]. По данным С. Maher et al., ВУИ развиваются в 27,4 — 36,6% наблюдений у детей, родившихся живыми [4].

Единые подходы к диагностике, учету и регистрации ВУИ в Российской Федерации отсутствуют, поэтому судить об истинной частоте распространения ВУИ не представляется возможным. Согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) врожденные/внутриутробные инфекции обозначены в подрубриках «Врожденная пневмония» (код P23) и «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального

Abstract. Medical aid improvement in the cases of congenital infections (CI) is one of the most important problems in modern obstetrics and perinatology. The true incidence of congenital infections is not known. One of the reasons for this situation is the lack of common approaches to diagnostics and registration of congenital infections. Use of a standard definition of CI will allow providing the common approaches to diagnostics and registration of congenital infections both in maternity hospitals and hospitals for children.

Key words: congenital infection, newborn, standard definition of congenital infection.

периода» (коды P35 — P39). Государственному статистическому учету (статистическая форма № 2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за 20__ год») подлежат заболевания, соответствующие кодам по МКБ 10: A54.3, P23, P35 — P37. Регистрация случаев внутриамниотической инфекции (P39.2) и инфекции, специфичной для перинатального периода (P39.9), Роспотребнадзором не предусмотрена. В связи с этим данные о количестве ВУИ, учтенные в акушерских и детских стационарах, отличаются от данных, представленных в статистической форме № 2.

Материалы и методы

В результате проведенного ретроспективного эпидемиологического анализа данных госпитальных эпидемиологов стационаров Санкт-Петербурга в 2013 г. в учреждениях родовспоможения и родильных отделениях стационаров города выявлены 960 случаев ВУИ. Соотношение ВБИ к ВУИ составило 1:4,9. В структуре ВУИ преобладали внутриамниотические инфекции (P39.2) — 584 случая (61%). Инфекции, специфичные для перинатального периода (P39.9), составили 28% — 270 случаев, другие инфекции — 106 случаев (11%).

Среди случаев, наблюдаемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных в стационарах для детей, в структуре инфекционной заболеваемости новорожденных также преобладали внутриамниотические инфекции — 291 (60%) и инфекции, специфичные для перинатального периода, — 101 случай (21%).

Результаты и обсуждение

В настоящее время отсутствуют достоверные данные о распространенности перинатальных инфекций, так же, как и о вероятности заражения и заболевания плода от инфицированной матери. О частоте той или иной инфекционной перинатальной патологии суждение обычно выносится ретроспективно, на основании выявления заболеваний у детей. Тотальный скрининг на перинатально значимые инфекции не проводится ни в одной стране мира. В результате не учитываются случаи, когда у инфицированных матерей рождаются здоровые дети. Некоторому искажению показателей инфицированности, заболеваемости, риска вертикальной передачи возбудителей способствует и отсутствие микробиологического мониторинга за плодами при прерванной беременности, а также игнорирование обязательной микробиологической оценки тканей мертворожденных детей, плацент во всех случаях преждевременных, осложненных родов, а также родов, завершившихся рождением больного, слабого или маловесного ребенка. Кроме того, в настоящее время существует проблема неоднозначности трактовки и применения некоторых терминов, используемых в данной области медицины. Частое применение различных терминов («Внутриутробная инфекция», «Врожденная инфекция», «Перинатальная инфекция», «Внутриутробное инфицирование») для обозначения одной и той же клинической ситуации вносит определенную путаницу [5].

Вместе с тем, необходимо различать такие понятия, как «Внутриутробное инфицирование» и «Внутриутробная инфекция». Эти термины не являются синонимами. Под внутриутробным инфицированием понимают только проникновение микроорганизмов к плоду и его заражение при отсутствии признаков и проявлений инфекционной болезни плода. Внутриутробное инфицирование отражает только факт инфекционного заражения плода в период внутриутробного развития или во время родов. В тоже время ВУИ представляют собой инфекционные процессы, вызванные возбудителями, которые проникли к ребенку от матери либо до родов, либо в процессе рождения ребенка. В этой связи термин «Инфицирование» несет эпидемиологическую нагрузку, тогда как термин «Инфекция» имеет более широкое клинко-эпидемиологическое толкование.

Инфицирование ребенка может произойти и в послеродовом периоде: инфицирующая доза возбудителя может быть передана новорожденному с молоком матери, при переливании крови, в случае нарушения требований гигиены рук, в том числе медицинских работников, и через контактированные изделия медицинского назначения. Пути передачи возбудителей инфекционных заболеваний плоду/новорожденному в различные периоды представлены в таблице.

Таблица

Пути передачи возбудителей инфекционных заболеваний плоду/новорожденному

Период проникновения возбудителя	Пути передачи
До родов	Трансплацентарный Восходящая инфекция
Во время родов	При контакте с инфицированными выделениями из гениталий, кровью, калом
После родов	При кормлении молоком При переливании крови Посредством внутрибольничного инфицирования

При анализе проблем диагностики, профилактики и лечения ВУИ, с одной стороны, встречаются случаи позднего распознавания ВУИ и несвоевременного лечения, с другой — отмечаются гипердиагностика, проведение недостаточно обоснованной антимикробной терапии в антенатальном периоде, что не всегда безопасно для плода [6].

Малосимптомные варианты клинического течения ВУИ обуславливают трудности ее верификации в антенатальном периоде и определения прогноза исхода для новорожденного. Поэтому диагностика ВУИ должна основываться прежде всего на целенаправленной оценке данных анамнеза, особенностей клинической картины заболевания, результатов исследования показателей иммунореактивности и интерферонового статуса организма матери. При этом необходимо учесть, что использование инвазивных методов исследования повышает риск инфицирования плода.

Специалисты учреждения родовспоможения весьма ограничены в возможности точной верификации ВУИ как по времени (ограниченный срок пребывания матери и ребенка в роддоме), так и по техническим возможностям (в частности — низкие возможности лабораторной базы). Постановка диагноза ВУИ, как правило, осуществляется на основании данных анамнеза матери и клинических проявлений, что является недостаточным, так как по данным анамнеза и особенностям течения беременности можно лишь предположить возможность внутриутробного инфицирования [7].

На основании клинических данных новорожденного переводят в стационар, где и проводится полное обследование с использованием методов лабораторной диагностики, включающих исследование матери, плаценты и плода. Бактериологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование плаценты и оболочек должно осуществляться обязательно. Инфицирование плода может закончиться инфекционным процессом, санацией организма с формированием иммунитета или носительством с развитием отсроченной патологии. Поэтому смысл в проведении лабораторной диагностики ВУИ всем новорожденным отсутствует (антитела могут присутствовать в организме вследствие того, что ребенок контактировал с возбудителем или переносит инфекцию в латентной форме, когда нет необходимости в лечении).

При подозрении на ВУИ показано лабораторное обследование новорожденного. Проводить его необходимо в первые часы жизни ребенка, так как в более поздние сроки положительные результаты лабораторных тестов возможны и при постнатальном инфицировании. В пользу диагноза ВУИ свидетельствуют положительные результаты лабораторной диагностики, полученные в первые 7 дней после рождения, а при использовании культурального метода обнаружения возбудителя в биологических жидкостях — в первые 3 недели жизни ребенка. Серологические результаты при ВУИ могут быть и отрицательными, если синтез иммуноглобулинов недостаточен из-за слабого антигенного раздражения или вследствие иммунодефицита (например, у недоношенных новорожденных) [1].

Достоверность диагностики ВУИ новорожденных влияет не только на качество и эффективность лечения, но и на адекватность профилактических и противоэпидемических мероприятий. В связи с этим для полного и своевременного выявления всех случаев ВУИ целесообразно пользоваться стандартным определением случая (СОС) данной патологии, которое представляет собой набор стандартных критериев для решения вопроса о наличии или отсутствии у индивидуума определенного заболевания/состояния.

Использование на практике стандартного эпидемиологического определения случая обеспечивает возможность единообразной диагностики каждого наблюдения, независимо от времени, места возникновения и уровня его выявления. Кроме того, использование понятия СОС позволяет сравнить количество случаев, возникших в определенное время / в конкретном месте, с количеством случаев, возникших в другое время / в другом месте. В целом, применение стандартного определения эпидемиологического случая позволяет убедиться, что различия, выявленные при сравнении количества случаев (показателей частоты их

возникновения) в различных группах населения (на неоднородных территориях, в разные периоды времени), связаны не с различиями в способах диагностики заболеваний, а с действием иных причин. Стандартное эпидемиологическое определение случая не всегда совпадает с клиническим определением случая, поскольку предназначено не для клинической диагностики и выбора лечения, а для того, чтобы, пропустив все многообразие спектра клинических и лабораторных проявлений данного заболевания через призму определения случая, отделить случаи от «не случаев». Эпидемиолог анализирует данные о популяции людей, его задача — разделить их на случаи и «не случаи» с тем, чтобы можно было оценить прежде всего частоту возникновения заболеваний как отражение действия причинных факторов и, применяя одно и то же определение случая, сопоставить данные, полученные в различных ситуациях. В эпидемиологической практике применение СОС позволяет обеспечить активное выявление случаев при эпидемиологических расследованиях даже тогда, когда клинический диагноз не сформулирован.

Заключение

В стандартное эпидемиологическое определение случая входит, как правило, набор клинических и лабораторных критериев, объединенных (в идеале) в виде алгоритма, обеспечивающего недвусмысленное применение этих критериев. Использование стандартного определения случая позволит обеспечить унификацию учета и регистрации ВУИ различными специалистами во всех типах учреждений, обеспечит единые подходы к выявлению внутриутробных инфекций, как в родильных домах, так и в отделениях новорожденных детских стационаров. Диагностически значимые проявления ВУИ нуждаются в дополнительном изучении в связи с отсутствием официально признанных стандартных определений случаев, значительно возросшими в последние годы возможностями лабораторных и инструментальных исследований. Существующие протоколы диагностики и лечения ВУИ не пересматривались с 2002 г. (зарубежная практика развитых стран — пересмотр каждые два года).

В настоящее время в Санкт-Петербурге мультидисциплинарная рабочая группа специалистов, состоящая из акушеров-гинекологов, неонатологов, неонатологов-реаниматологов, инфекционистов, неврологов, эпидемиологов и патоморфологов, осуществляет разработку научно обоснованной Системы профилактики и борьбы с ВУИ, включающей: стандартное определение случая ВУИ; стандарты диагностики и терапии врожденных инфекций; единые критерии проведения анализа случаев заболевания с использованием принципов доказательной медицины; внесение изменений

в нормативные документы по клинической и лабораторной диагностике врожденных/внутриутробных инфекций, систему их регистрации.

Внедрение Системы профилактики и борьбы с ВУИ в учреждениях родовспоможения города в значительной степени будет способствовать снижению частоты случаев врожденных/внутриутробных инфекций, что, в свою очередь, должно оказаться существенным вкладом в решение задач по устранению демографических проблем как в Санкт-Петербурге, так и в России в целом.

Литература

1. Макаров О.В. Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции / О.В. Макаров [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — № 1. — С. 12–17.
2. Володин, Н.Н. Неонатология : национальное руководство / Н.Н. Володин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 749 с.
3. Боровкова, Е.И. Взаимодействие возбудителей инфекции с организмом беременной как фактор риска внутриутробного инфицирования плода / Е.И. Боровкова // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2005. — Т. 4, № 56. — С. 12–17.
4. Maher, C. Ureaplasma urealyticum chorioamnionitis / C. Maher, M. Haran, D. Farrell // Am J Obstet Gynec. — 2001. — V. 34 (4). — P. 477–479.
5. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей. — Изд. 2-е, переработанное и дополненное. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 104 с.

6. Peckham, C.S. Инфекции в период беременности / Catherine S. Peckham // Врожденные и перинатальные инфекции: предупреждение, диагностика и лечение / под ред. Мари-Луис Ньюэлл и Джэймса Мак-Интайра. — СПб., 2004. — С. 12–26.

7. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика: учебное пособие для врачей / под ред. заслуженного деятеля науки РФ, академика РАМН Ю.В. Лобзина. — Изд. 2-е, исправленное и дополненное. — СПб.: Тактик-Студио, 2013. — 104 с.

References

1. Makarov O.V., Bahareva I.V., Gankovskaja L. V., Idrisova L. S // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2006; 1 (in Russian)
2. Volodin N.N., Neonatology // National Guidelines, — M.: GJeOTAR-Media, 2008. (in Russian)
3. Borovkova E.I. Interactions of infecting agents with pregnant host as a risk factor of intrauterine fetal infection // Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2005; 4, №56 (in Russian)
4. Maher C, Haran M, Farrell D. Ureaplasma urealyticum chorioamnionitis. Am J Obstet Gynec. 2001; 34(4): 477- 479.
5. Protocols for diagnostics, treatment and prevention of congenital infections in newborns. — M.: GOU VUNMTs MZ RF, 2002 — P.104. (in Russian)
6. Catherine S. Peckham. Infections during pregnancy / Congenital and perinatal infections: prevention, diagnostics and treatment. Edited by Marie-Louise Newell and James McIntyre. Cambridge University Press, 2000 — P. 12-26
7. Congenital infections: clinical symptoms, diagnostics, treatment, prevention: / Guidelines for physicians. // St. Petersburg: Taktik-Studio, 2013. — P.104. (in Russian)

Авторский коллектив:

Техова Ия Георгиевна — врач-эпидемиолог сектора клинической эпидемиологии организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности Медицинского информационно-аналитического центра, доцент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)576-27-10, +7-911-919-51-88, e-mail: iya-tekhova@yandex.ru

Дарьина Мария Геннадьевна — заведующий сектором клинической эпидемиологии организационно-методического отдела мониторинга качества медицинской деятельности Медицинского информационно-аналитического центра, ассистент кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)576-27-10, e-mail: DaryinaM@miac.zdrav.spb.ru

Мовчан Константин Николаевич — заведующий организационно-методическим отделом мониторинга качества медицинской деятельности Медицинского информационно-аналитического центра, профессор кафедры хирургии им. Н.Д. Монастырского Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)576-27-66, e-mail: MovchanK@miac.zdrav.spb.ru

Хрусталева Наталья Михайловна — госпитальный эпидемиолог Детской городской больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(812)735-90-11, e-mail: childone@dgb.spb.ru

Горелик Юлия Владимировна — заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии новорожденных Детской городской больницы № 1; тел.: 8(812)735-16-91, e-mail: childone@dgb.spb.ru

Русакевич Ксения Игоревна — студентка 5 курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)576-27-66, e-mail: MovchanK@miac.zdrav.spb.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА РАЗЛИЧНЫЕ ВАРИАНТЫ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Е. Шумлянская¹, А.В. Рудакова^{1,2}

¹ Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

The cost-effectiveness of different diagnostic options of TB among HIV-infected patients

V.E. Shumlyanskaya¹, A.V. Rudakova^{1,2}

¹ Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

² Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Реферат

Диагностика туберкулеза (ТБ) у пациентов с ВИЧ представляет собой сложную проблему и требует существенных затрат системы здравоохранения.

Цель: оценка эффективности затрат на различные варианты диагностики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированной популяции.

Материалы и методы: оценка осуществлялась с помощью моделирования с позиции системы здравоохранения. Анализ проводили в когортах с уровнем иммуносупрессии <200, 200–499, >500 клеток/мкл. Временной горизонт исследования – 2 года. Оценивались три алгоритма: «Базовый» – последовательность стандартных этапов диагностики ТБ в РФ, «Дополнение» – «Базовый» алгоритм дополнен Gene Xpert MBT/Rif; «Замена» – только Gene Xpert MBT/Rif.

Результаты: использование алгоритма «Дополнение» в группе пациентов с CD4+ <200 кл/мкл позволяет дополнительно выявить 8 больных ТБ на 1000 ВИЧ-инфицированных, значительно увеличить число эффективно пролеченных пациентов, в том числе среди пациентов с исходной лекарственной устойчивостью к рифампицину, предотвратить 5 летальных исходов, уменьшить вероятность передачи ТБ контактам и дальнейшее распространение ТБ в популяции. Дополнительные затраты на 1 эффективно пролеченного пациента, выявленного в рамках алгоритма «Дополнение», по сравнению с «Базовым», с учетом популяционного эффекта диагностических пропусков, составят 1130 тыс. руб., дополнительные затраты на 1 предотвращенный летальный исход – 943 тыс. руб. Алгоритм «Замена» может привести к значительным диагностическим потерям, и его использование не имеет ни клинической, ни экономической целесообразности.

Выводы: добавление Gene Xpert MBT/Rif к алгоритму поиска ТБ экономически оправданно в когорте пациентов с уровнем CD4+ <200 клеток/мкл.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ, диагностика, эффективность затрат.

Введение

Все известные методы диагностики туберкулеза (ТБ) среди людей, живущих с ВИЧ, имеют

Abstract

Diagnostic of active tuberculosis among HIV – infected people is difficult problem, demanding of significant health-care costs.

The objective: to evaluate the cost-effectiveness of different diagnostic scenarios detecting tuberculosis among HIV-infected.

Material and methods: the evaluation was carried out through modeling, from the health care system perspective, in cohorts with different CD 4+ counts (<200, 200–499, >500). The three scenarios were examined: (1) «Base» – the current TB diagnostic scheme in the Russia; (2) «Addition» – the «Base» scenario augmented by Xpert/Rif; (3) «Replacement» – only one Gene Xpert/Rif.

Results: using «Addition» scenario in CD 4+ cohort <200, allows to detect 8 additional TB patients per 1000 HIV-infected people, significantly increases the number of effectively treated patients, including patients with initial rifampicin drug resistant, prevents 5 deaths, reduce opportunity of transmission TB and further spread TB in population. Additional costs per one additional effectively treated patient, identified in the «Addition» scenario, compared to «Basic», is 1130 thousand rubles, additional costs per one prevented death is 943 thousand rubles. Using the algorithm «Replacement» can lead to significant diagnostic delays, its use has neither clinical nor economic feasibility.

Conclusions: adding Gene Xpert MBT/Rif to the TB diagnostic algorithm is economically feasible in patient cohort with CD 4+ <200 cells/ml.

Key words: tuberculosis, HIV, cost-effectiveness, diagnostics.

ограниченную чувствительность. Часть пациентов, не выявленных своевременно, попадет в поле зрения системы здравоохранения при прогресси-

ровании заболевания [1], часть из них погибнет. Прогрессирование ТБ и продолжительность жизни пациентов, которым своевременно не начато лечение ТБ, напрямую зависят от уровня CD 4+. К сожалению, даже современные молекулярно-генетические методы, такие как тест Gene Xpert MTB/Rif, не исключают пропуска диагноза у ВИЧ-инфицированных пациентов.

На XIX Международной конференции по ВИЧ в Вашингтоне в 2012 г. были доложены результаты когортного исследования, в рамках которого оценивалась чувствительность теста Gene Xpert MTB/Rif среди ВИЧ-инфицированных пациентов, не получающих антиретровирусной терапии (АРВТ). Была подчеркнута необходимость рутинной оценки симптомов и индуцирования мокроты перед проведением теста Gene Xpert MTB/Rif, так как чувствительность метода у пациентов с ВИЧ, особенно при дефиците мокроты и низком уровне CD 4+, не позволяет выявить всех пациентов с туберкулезом [2].

Возможность пропуска активного ТБ требует оценки влияния этого факта на дальнейшее распространение ТБ в популяции. Вероятность передачи ТБ от ВИЧ-инфицированного больного здоровому человеку зависит от нескольких факторов: уровня иммуносупрессии, количества близких контактов, продолжительности совместного пребывания. Известно, что при краткосрочных контактах на рабочем месте, в транспорте (например, в самолете) вероятность передачи ТБ очень мала [3, 4].

Согласно результатам мета-анализа нескольких проспективных когортных исследований, которые оценивали влияние ВИЧ-инфекции на трансмиссию ТБ среди домашних контактов, пациенты с ВИЧ являются не более опасными для их близких контактов, чем пациенты без ВИЧ-инфекции [5, 24]. С увеличением уровня иммуносупрессии снижается вероятность передачи ТБ близким контактам (ОР — 0,49; 95% ДИ, 0,24–0,96 при уровне CD 4+ < 250 клеток/мкл), в то время как при уровне CD 4+ > 250 клеток/мкл вероятность передачи ТБ близким контактам такая же, как у ВИЧ-негативных пациентов [6]. Это связано с тяжестью состояния пациента при низком уровне CD 4+, невозможностью поддерживать обычный уровень социальной активности, большой долей пациентов с внелегочными формами ТБ и повышением количества пациентов с олигобацилярной мокротой.

Для прямой оценки уровня передачи ТБ от ВИЧ-инфицированного пациента (как и для пациентов с ТБ без ВИЧ) используют индекс близких контактов. В 2008 г. в 8 европейских странах изучалась зависимость распространения респираторных инфекций в популяции от интенсивности социальных контактов. Было показано, что интенсив-

ность контактов в различных возрастных группах в разных европейских странах сходна, что позволяет использовать результаты этого исследования в странах с похожей социальной структурой, в том числе в России [7, 8].

В среднем в возрастной группе от 20 до 50 лет количество контактов составляет 13,8. Домашние и рабочие контакты составляют по 23% от общего числа контактов. 45% от всех ежедневных контактов — физические контакты продолжительностью 4 ч и больше, 25% имеют продолжительность от 1 до 4 ч. Всего от 1 ч и более продолжаются 70% всех контактов. Таким образом, 1 работающий пациент с ТБ в течение дня имеет продолжительные контакты в среднем с 9,7 людьми. Количество продолжительных контактов в семьях размером от 1 до 3 человек в среднем равно 2 [9]. Самый высокий риск развития ТБ среди контактов наблюдается в течение первого года после контакта. Среди контактов пациентов с ВИЧ и ТБ распространенность активного ТБ составляет 5,4% (ДИ 95%, 2,2–12,4%), латентного туберкулеза (ЛТБ) — 45,7% (ДИ 95%, 38,7–52,9%) [12]. Продолжительность пребывания пациентов с ТБ и ВИЧ вне зоны внимания системы здравоохранения описана в работе группы исследователей из ЮАР. По их данным, диагностический пропуск для 34,6% больных длится в среднем 2,5 месяца (от 56 до 87 дней), для 33,3% — 5 месяцев (от 88 до 223 дней), для 32,1% — больше, чем 236 дней или в среднем 8 месяцев [13].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на различные варианты диагностики туберкулеза среди ВИЧ-инфицированной популяции.

Материалы и методы

Оценка осуществлялась методом моделирования с позиции системы здравоохранения. Анализировали 3 алгоритма диагностического поиска активного ТБ среди ВИЧ-инфицированных пациентов:

1. «Базовый» — последовательность стандартных этапов диагностики ТБ в РФ: консультация специалиста, микроскопия мазка мокроты, рентгенографическое исследование органов грудной клетки и дополнительные методы в случае неясной рентгенологической картины (компьютерная томография) с последующим культуральным исследованием для подтверждения диагноза и определения ЛУ *M. tuberculosis* методом Bactec MGIT на жидких средах.

2. «Дополнение» — последовательность стандартных диагностических этапов, дополненная быстрым молекулярно-диагностическим методом Gene Xpert MTB/Rif, который позволяет получить информацию о наличии возбудителя ТБ в исследу-

емом материале и его чувствительности/устойчивости к рифампицину в течение нескольких часов, начать терапию ТБ с учетом ЛУ возбудителя и сократить пребывание пациента в стационаре.

3. «Замена» – последовательность стандартных диагностических этапов заменена исследованием Gene Xpert MBT/Rif для максимального сокращения времени на диагностический этап и получения информации о диагнозе в течение 1 дня.

Оценка проводилась в гипотетических когортах численностью 1000 пациентов с разным уровнем CD4+ клеток (< 200, от 200 до 499, >500 клеток/мкл) в рамках двухлетнего временного горизонта.

В когорте пациентов с уровнем CD4+ <200 клеток/мкл диагностические потери возможны при использовании любого из рассмотренных диагностических алгоритмов («Базового», «Дополнение», «Замена») и составляют 12%, 4%, 37% от расчетного количества больных соответственно (табл. 1).

В остальных когортах диагностические пропуски возможны только в рамках алгоритма «Замена», поэтому в дальнейшем рассматривались только данные когорты CD4 < 200 клеток/мкл.

Возрастная группа и средний размер семьи (размер частного домохозяйства) соответствовали при проведении оценки данным Федерального центра СПИД и Всероссийской переписи населения 2010 г. [10, 11].

При проведении исследования были использованы следующие допущения:

1. У всех выявленных пациентов ТБ диагностирован сразу после развития активного процесса, поэтому они не рассматривались в качестве источника дальнейшего распространения ТБ.

2. Все потерянные в ходе первоначального поиска пациенты с ТБ будут выявлены с использованием алгоритма «Базовый».

Таблица 1

Количество случаев активного ТБ среди контактов пациентов когорты CD4+ < 200 клеток/мкл и стоимость диагностики

Количество пациентов в когорте		1000						
Активный ТБ в когорте		9,7%						
«Базовый»		«Дополнение»			«Замена»			
Количество пропущенных пациентов ВИЧ/ТБ [28]								
12		3,8			36			
ЛЧ	МКЛУ (35,4%)	ЛЧ	МКЛУ (35,4%)	ЛЧ	МКЛУ (35,4%)			
7,8	4,2	2,5	1,3	23,2	12,8			
Количество близких контактов больных из когорты, всего								
194								
Количество близких контактов пропущенных ВИЧ-инфицированных пациентов с ТБ, всего								
16		8			5			25
Количество контактов с активным ТБ (5,4% в год, продолжительность контакта 2,5 мес.)								
0,17		0,1			0,06			0,3
МБТ+ (76%)	МБТ- (24%)	МКЛУ	МБТ+ (76%)	МБТ- (24%)	МКЛУ	МБТ+ (76%)	МБТ- (24%)	МКЛУ
0,13	0,04	0,1	0,04	0,01	0,03	0,4	0,1	0,3
			Стоимость исследований, руб.			Источник информации		
Осмотр врача-фтизиатра			450			15		
Микроскопия мазка (2 исследования)			240			15		
Рентгенография грудной клетки			239			15		
Туберкулиновая проба			200			15		
КТ			1316			15		
Vastec MGIT			6000			15		

МБТ+ – есть бактериовыделение; МБТ- – бактериовыделение отсутствует; МЛУ – лекарственная устойчивость M. tuberculosis; ЛЧ – лекарственная чувствительность M. tuberculosis, КТ – компьютерная томография легких.

3. Невыявленные пациенты в связи с тяжестью физического состояния имели длительные контакты только с членами семьи, т.е. в среднем 2 контакта в день [9].

4. В первый месяц без лечения погибнет 7% пациентов с ЛЧ ТБ и 16% с МКЛУ ТБ [14, 25].

5. Среднее время до выявления ТБ при диагностическом пропуске – 2,5 месяца [13].

6. Выявленные пациенты с активным ТБ из группы контактов ВИЧ-инфицированных пациентов не инфицированы ВИЧ; все они будут выявлены в рамках алгоритма «Базовый».

Предполагали, что процесс диагностики ТБ среди контактов включает осмотр врача, рентгенографическое исследование грудной клетки, микроскопию мазка мокроты, для подтверждения диагноза используется исследование Bactec MGIT на жидких средах. Расчет затрат на диагностику и лечение выявленного среди контактов активного ТБ произведен на основании действующей в РФ «Инструкции по химиотерапии больных туберкулезом», утвержденной Приказом МЗ № 109 [16], тарифов на оказание противотуберкулезной медицинской помощи и услуги в системе ОМС по Санкт-Петербургу на 2014 г. [17, 18], прайс-листов на платные услуги НИИ фтизиопульмонологии г. Санкт-Петербурга [15] и Центрального НИИ туберкулеза г. Москвы [19], средневзвешенных оптовых цен на лекарственные средства на декабрь 2013 г. [20]. При расчете учитывали, что у 76% пациентов с лекарственно-чувствительным ТБ отмечался распространенный процесс с выделением МБТ, у 24% – ограниченный процесс без

выделения МБТ. Пропорции эффективно и неэффективно пролеченных пациентов, выбывших и досрочно прекративших терапию, умерших от ТБ и других причин, определялись в соответствии с данными аналитического обзора по ТБ в Российской Федерации за 2011 г. [21]. При расчете затрат на умерших и выбывших пациентов предполагали, что события происходили равномерно в течение периода пребывания в стационаре (табл. 2).

Процесс подтверждения диагноза ТБ у не выявленных в процессе основного диагностического этапа пациентов с ТБ и ВИЧ включал осмотр врача-фтизиатра, микроскопию мазка мокроты (2 исследования), рентгенографическое исследование грудной клетки, компьютерную томографию (КТ) и исследование Bactec MGIT на жидких средах. Учитывали, что данные о ЛУ были недоступны в момент госпитализации, и пациенты в течение 1 месяца получали терапию по 1-му режиму (HRZE) с дальнейшим переходом на 4-й режим при получении данных о ЛУ (6 месяцев ZOfICsCapPAS и 12 месяцев ZOfIPAS) или продолжали получать 1-й режим (и 6 месяцев HZE). Выбывшие в процессе лечения пациенты в дальнейшем терапию не получали. Эффективность лечения и уровень летальности пациентов с разным иммунным статусом соответствовали данным российских исследователей [22]. Предполагали, что все пациенты с ТБ, в соответствии с отечественными и международными рекомендациями, получали АРВТ. Стоимость АРВТ при расчетах не учитывалась.

Основные параметры диагностики и лечения у пациентов с ТБ/ВИЧ, использованные при моделировании, представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 2

Стоимость лечения пациентов с ТБ без ВИЧ

Показатель	«Базовый»	«Дополнение»	«Замена»	Источник
Всего койко-дней, ЛЧ	90	90	90	16
Всего койко-дней, ЛУ после Bactec	210	210	180	16
Всего койко-дней, ЛУ до Bactec	0	180	180	16
Стоимость койко-дня, ЛЧ МБТ+, руб.	1018,11			17
Стоимость койко-дня, ЛЧ МБТ-, руб.	842,91			
Стоимость койко-дня, ЛУ, руб.	1162,63			17
Стоимость лекарственных средств, ИФ, ЛЧ, 1 день (HRZE), руб.	12,82			20, 23
Стоимость лекарственных средств, ИФ, ЛУ, 1 день (ZOfICsCapPAS), руб.	1605			20, 23
Стоимость лекарственных средств, ФП, ЛЧ МБТ+, руб.	593			20
Стоимость лекарственных средств, ФП, ЛЧ МБТ-, руб.	715			
Стоимость лекарственных средств, ФП, ЛУ, руб.	212 170			20

ТБ – туберкулез, ЛЧ – лекарственная чувствительность, ЛУ – лекарственная устойчивость, ИФ – интенсивная фаза, ФП – фаза продолжения.

Таблица 3

Стоимость диагностики пациентов ТБ/ВИЧ, не выявленных в рамках анализируемых алгоритмов (CD4+ < 200 клеток/мкл)

Количество пропущенных в рамках алгоритмов пациентов ТБ/ВИЧ (в расчете на 1000 пациентов)		
«Базовый»	«Дополнение»	«Замена»
12	3,8	36
Летальность вне лечения*, % [16]		
2,3	0,7	6,9
Количество диагностированных пациентов (в расчете на 1000 пациентов)		
9,7	3,1	29,1
Всего стоимость 1 случая диагностики, руб.		
8445		

* – до момента выявления – 2,5 месяца.

Таблица 4

Стоимость лечения пациентов ТБ/ВИЧ (CD4+ < 200 клеток/мкл)

Параметры	Показатель	Источник
Всего койко-дней, ЛЧ	90	16
Всего койко-дней, ЛУ после Вастек	210	16
Стоимость койко-дня, ЛЧ, руб.	823,89	17
Стоимость койко-дня, ЛУ, руб.	968,42	17
Стоимость лекарственных средств, ИФ, ЛЧ, 1 день (HRZE), руб.	12,82	20,23
Стоимость лекарственных средств, ИФ, ЛУ, 1 день (ZOflCsCapPAS), руб.	1605	20,23
Стоимость лекарственных средств, ФП, ЛЧ, руб.	593	20
Стоимость лекарственных средств, ФП, ЛУ, руб.	212 170	20
Стоимость пребывания в хирургическом стационаре, руб.		
Всего койко-дней	21	
Стоимость койко-дня, руб.	1512,16	18
Стоимость койко-дня, торакальная хирургия, руб.	1051,16	18
Стоимость оперативного вмешательства, руб.		
CD 4+ < 200	13900*	18
200 – 499	9097,9**	18
> 500	0	

* – по поводу ТБ органов брюшной полости [23];

** – по поводу ТБ органов грудной клетки [23];

ТБ – туберкулез, ЛЧ – лекарственная чувствительность, ЛУ – лекарственная устойчивость, ИФ – интенсивная фаза, ФП – фаза продолжения.

Результаты и обсуждение

При использовании алгоритма «Базовый» в когорте с CD 4+ <200, расчетное количество пропущенных больных с активным ТБ – 12. 10,8 из них будут выявлены в среднем через 2,5 месяца (табл. 5).

Таблица 5

Затраты на диагностику ТБ среди пропущенных в рамках анализируемых алгоритмов пациентов с ВИЧ CD 4+<200 клеток/мкл (в расчете на 1000 пациентов)

«Базовый»	«Дополнение»	«Замена»
Всего затраты на диагностический этап, руб.		
81934	25945	272 300

Число близких контактов этой группы – 24. В результате среди не ВИЧ-инфицированных контактов в течение 1 года будет дополнительно выявлено 0,27 пациента с активным ТБ (табл. 6).

Таблица 6

Затраты на диагностику ТБ среди контактов пропущенных в рамках анализируемых алгоритмов пациентов ТБ/ВИЧ (CD 4+<200 клеток/мкл)

Стоимость 1 случая, ТБ не выявлен, руб.		
1129		
Всего затраты на диагностику, ТБ не выявлен, руб.		
219 026		
Стоимость 1 случая, ТБ выявлен, руб.		
7129		
Общие затраты на диагностику, ТБ выявлен, руб.		
Базовый	Дополнение	Замена
1925	610	3721

Результаты оценки эффективности затрат на различные варианты диагностики ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+ <200 клеток/мкл представлены в таблице 7.

Из таблицы 7 видно, что общие затраты на когорту из 1000 пациентов составят в рамках «Базового» алгоритма 19 979 тыс. руб., величина коэффициента эффективности затрат – 568 тыс. руб. на 1 эффективно пролеченного пациента. Структура затрат представлена на рисунке 1.

Использование алгоритма «Дополнение» позволяет выявить больше пациентов и начать терапию с учетом данных о лекарственной чувствительности возбудителя ТБ к Rif у 87% госпитализированных. Поэтому в этой когорте количество случаев ТБ среди контактов в 3 раза меньше. Коэффици-

ент эффективности дополнительных затрат при использовании данного алгоритма по сравнению с «Базовым» – 1130 тыс. руб./эффективно пролеченного пациента и 943 тыс. руб./предотвращенный летальный исход. Структура затрат представлена на рисунке 2.

Таблица 7

Эффективность затрат на диагностику ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов с CD4+ <200 клеток/мкл

Параметры	«Базовый»	«Дополнение»	«Замена»
Всего эффективно пролеченных пациентов в когорте, пациентов/1000	35	39	36
Всего летальных исходов, пациентов/1000	30	25	30
Всего затраты, руб./1 пациента в когорте	19 979	24 637	21 195
Затраты/эффективность, тыс. руб./эффективно пролеченного пациента	568	627	593
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительно эффективно пролеченного пациента (по сравнению с алгоритмом «Базовый»)		1130	2123
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительно предотвращенный летальный исход (по сравнению с алгоритмом «Базовый»)		943	15 350

Алгоритм «Замена» приводит к значительным диагностическим потерям на начальном этапе поиска (см. табл. 1). Коэффициент эффективности дополнительных затрат по сравнению с «Базовым» алгоритмом – 2123 тыс. руб./эффективно пролеченного пациента и 15 350 тыс. руб./предотвращенный летальный исход (см. табл. 7). Структура затрат представлена на рисунке 3.

При любом алгоритме максимальный объем затрат приходится на диагностику и лечение ТБ/ВИЧ, а затраты на выявление и лечение ТБ у контактов пациентов минимальны.

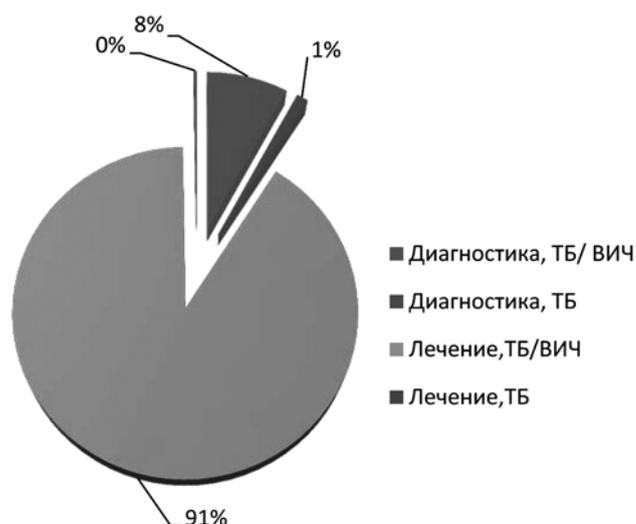


Рис. 1. Структура затрат на когорту CD 4+ <200 клеток/мкл, %, алгоритм «Базовый»

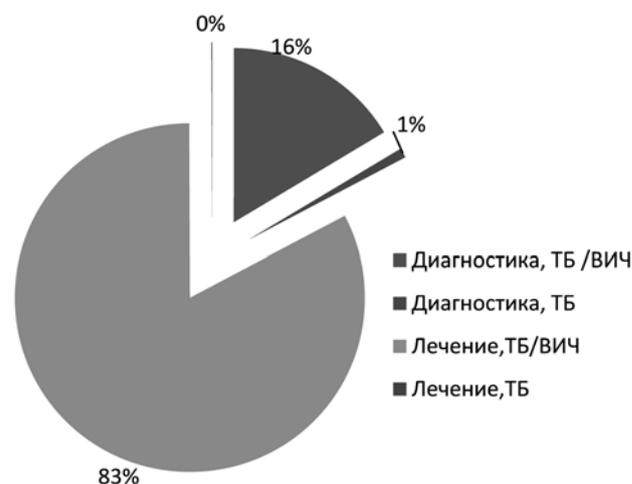


Рис. 2. Структура затрат на когорту CD 4+ <200 клеток/мкл, %, алгоритм «Дополнение»

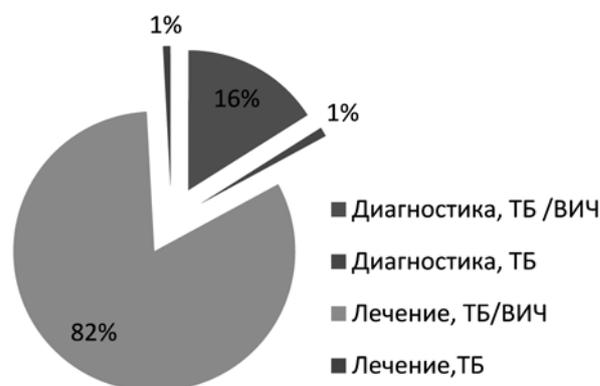


Рис. 3. Структура затрат на когорту CD 4+ <200 клеток/мкл, %, алгоритм «Замена»

Что касается интерпретации полученных результатов, в настоящее время экономический эквивалент жизни среднестатистического 30-летнего человека в РФ – 4,60 млн руб., а 40-летнего – 3,21 млн руб. [27]. Таким образом, дополнение рутинно используемого в РФ алгоритма диагностики методом Gene Xpert MBT/Rif у пациентов с CD4+ <200 клеток/мкл может рассматриваться в качестве экономически приемлемого вмешательства.

Надежность полученных результатов оценивалась с помощью анализа их чувствительности к изменениям параметров моделирования в реальных пределах. В частности, было показано, что независимо от уровня заболеваемости ТБ самые низкие значения коэффициента «затраты/эффективность» во всех когортах соответствуют алгоритму «Базовый», однако эффективность затрат на все варианты диагностики при повышении заболеваемости ТБ увеличивается (табл. 8).

Таблица 8

Коэффициент «затраты/эффективность», тыс. руб./эффективно пролеченного пациента при увеличении показателей заболеваемости (анализ чувствительности)

% активного ТБ в когорте	17,8		
	«Базовый»	«Дополнение»	«Замена»
Всего эффективно пролеченных пациентов в когорте, пациентов/1000	65	72	66
Всего летальных исходов, пациентов /1000	55	46	55
Всего затраты, руб./1 пациента в когорте	35780	42786	36775
Затраты/эффективность, тыс. руб./эффективно пролеченного пациента	553	591	561
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительно эффективно пролеченного пациента (по сравнению с «Базовым» алгоритмом)		906	1090
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительно предотвращенный летальный исход, (по сравнению с «Базовым» алгоритмом)		755	1843

Проведенный анализ имеет ряд важных ограничений. В частности, в данном исследовании не учитывалась продолжительность нахождения больного ТБ/ВИЧ в популяции до момента выявления, кроме пропущенных в ходе диагностики, а также влияние времени, затраченного на выявление больных ТБ, при движении в рамках различных диагностических алгоритмов.

Выводы

1. Добавление Gene Xpert MBT/Rif для поиска ТБ (алгоритм «Дополнение») в группе пациентов с уровнем CD 4+ <200 позволяет:

- дополнительно выявить 8 больных ТБ на 1000 ВИЧ-инфицированных пациентов;
- увеличить число эффективно пролеченных пациентов, включая пациентов с исходной ЛУ к рифампицину;
- предотвратить 5 летальных исходов среди пациентов с ТБ и ВИЧ;
- уменьшить вероятность передачи ТБ контактам и дальнейшее распространение ТБ в популяции.

Увеличение затрат на диагностику при использовании алгоритма «Дополнение» позволяет сократить на 8% затраты на лечение больных ТБ/ВИЧ.

2. Дополнительные затраты на 1 эффективно пролеченного пациента, выявленного в рамках алгоритма «Дополнение» по сравнению с «Базовым», с учетом популяционного эффекта диагностических пропусков, составят 1130 тыс. руб., дополнительные затраты на 1 предотвращенный летальный исход – 943 тыс. руб.

3. Алгоритм «Замена» приводит к значительным диагностическим потерям, и его использование не имеет ни клинической, ни экономической целесообразности.

4. При повышении заболеваемости ТБ в популяции пациентов с ВИЧ увеличивается экономическая целесообразность добавления диагностического метода Gene Xpert MBT/Rif к базовому варианту диагностики.

Литература

1. Lawn, S.D. Progression of subclinical culture positive tuberculosis to symptomatic disease in HIV-infected individuals / S.D. Lawn, A.D. Kerkhoff, R. Wood // AIDS. – 2011. – V. 25. – P. 2190 – 2191.

2. Mupfumi, L. The value of universal TB screening with Gene Xpert MTB/RIF in pre-ART patients in Harare / L. Mupfumi [et al.] // Session XIX International AIDS Conference. Washington, USA; 22–27 July 2012. – <http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=224&AID=10846> просмотрено 12.01.2014

3. Davidow, A.L. Workplace contact investigations in the United States / A.L. Davidow [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. – V. 7 (3). – P. 446 – 452.

4. Marienau, K.J. Tuberculosis investigations associated with air travel: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, January 2007-June 2008 / K.J. Marienau [et al.] // *Travel Med. Infect. Dis.* — 2010. — V. 8. — P. 104–112.
5. Huang, C. The Effect of HIV-Related Immunosuppression on the Risk of Tuberculosis Transmission to Household Contacts / C. Huang [et al.] // *CID.* — 2014. — V. 58. — P. 765–774.
6. Cruciani, M. The Impact of Human Immunodeficiency Virus Type 1 on Infectiousness of tuberculosis: A Meta-Analysis / M. Cruciani [et al.] // *CID.* — 2001. — V. 33 (1). — P. 1922–1930.
7. Fok, A. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies / A. Fok [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* — 2008. — V. 12. — P. 480–492.
8. van der Sande, A.B. Incidence of tuberculosis and survival after its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2 / A.B. van der Sande // *AIDS.* — 2004. — V. 18 (14). — P. 1933–1941.
9. Mossong, J. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases / J. Mossong [et al.] // *PLoS Medicine.* — 2008. — V. 5 (3). — P. 0381–0391.
10. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.». — Федеральный Центр СПИД. — <http://www.hivrussia.org/news/index.shtml#43>
11. Официальная публикация итогов Всероссийской переписи населения 2010 года. Т. 6 «Число и состав домохозяйств». — http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
12. Fox, G.J. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis / G.J. Fox [et al.] // *Eur Respir J.* — 2013. — V. 41. — P. 140–156.
13. Boniface, R. Correlates of Delayed Diagnosis among Human Immunodeficiency Virus-Infected Pulmonary Tuberculosis Suspects in a Rural HIV Clinic, South Africa / R. Boniface [et al.] // *Tuberculosis Research and Treatment.* — 2012. — Article ID 827148, 1–7. — <http://dx.doi.org/10.1155/2012/827148> просмотрено 12.06.2014
14. Styblo, K. Tuberculosis control and surveillance. Recent advances in respiratory medicine. / K. Styblo. — London: Churchill, 1986. — P. 77–108.
15. ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии МЗ РФ». Прайс платных услуг. — <http://www.spbniif.ru/patsientam/konsultativnaya-pomoshch>, просмотрено 12.12.2013
16. Приказ № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». — М., 2003.
17. Распоряжение Правительства Санкт-Петербурга и Комитета экономического развития и, промышленной политики и торговле «Об утверждении нормативов финансовых затрат на оказание государственных услуг (выполнение работ) по противотуберкулезной медицинской помощи государственными автономными и бюджетными учреждениями здравоохранения Санкт-Петербурга на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов» от 27 декабря 2012. — 1947-р.
18. Дополнительные тарифы на медицинскую помощь (на текущее содержание) для учреждений здравоохранения Санкт-Петербурга, оказывающих специализированную помощь, в объеме Территориальной программы ОМС, с 01.01.2013 по 31.12.2013. Приложение 13-с. — http://lofoms.spb.ru/komm_r13 просмотрено 10.11.2013
19. ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН. Прайс платных услуг <http://www.cniitramn.ru/patientam/services> просмотрено 16.07.2014
20. Фарминдекс. — http://www.pharmindex.ru/lekarstvennie_sredstva, просмотрено 10.12.2013.
21. «Туберкулез в Российской Федерации 2011 г.». Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2013. — С. 122–140.
22. Зими́на, В.Н. Совершенство диагностики и эффективность лечения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии : автореф. дис. д-ра мед. наук / В.Н. Зими́на. — М., 2012. — 44 с.
23. Маркелов Ю.М. Клинико-экономическое обоснование ускоренной диагностики лекарственной устойчивости бацилярных форм легочного туберкулеза / Ю.М. Маркелов, Д.Л. Айзиков // *МедАльянс.* — 2013. — Т. 1. — С. 91–94.
24. Carvalho, A.C. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients / A.C. Carvalho [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — V. 164 (12). — P. 2166–2171.
25. van Leth, F. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis; a re-assessment of the Styblo rule / F. van Leth [et al.] // *Bulletin of the World Health Organization.* — 2008. — V. 86 (1).
26. Anandaiah, A. Novel Developments in the Epidemic of Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis Coinfection / A. Anandaiah [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2011. — V. 183. — P. 987–997.
27. Трунов, И.Л. Стоимость жизни: эквивалент стоимости человеческой жизни / И.Л. Трунов, Л.К. Айвар, Г.Х. Харисов // *Представительная власть — XXI век.* — 2006. — Т. 3 (69). — С. 24–29.
28. Шумлянская, В.Е. Эффективность затрат на различные подходы к диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / В.Е. Шумлянская // *Тезисы IV Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии.* — М., 2014. — 276 с.

References

1. Lawn S.D., Kerkhoff A.D., Wood R. Progression of sub-clinical culture positive tuberculosis to symptomatic disease in HIV-infected individuals // *AIDS.* 2011; 25:2190–2191.
2. Mupfumi L., Mason P., Zinyowera S., Mutetwa R. The value of universal TB screening with Gene Xpert MTB/RIF in pre-ART patients in Harare. Session XIX International AIDS Conference. Washington, USA; 22-27 July 2012 <http://pag.aids2012.org/Abstracts.aspx?SID=224&AID=10846> просмотрено 12.01.2014
3. Davidow A.L., Mangura B.T., Wolman M.S. et al. Workplace contact investigations in the United States // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2003; 7(3): 446–452.
4. Marienau K.J., Burgess G.W., Cramer E. et al. Tuberculosis investigations associated with air travel: U.S. Centers for Disease Control and Prevention, January 2007-June 2008 // *Travel Med. Infect. Dis.* 2010; 8: 104–112.
5. Huang C. et al. The Effect of HIV-Related Immunosuppression on the Risk of Tuberculosis Transmission to Household Contacts // *CID* 2014; 58:765-774.
6. Cruciani M., Malena M., Bosco O., Gatti G., Serpelloni G. The Impact of Human Immunodeficiency Virus Type 1 on Infectiousness of tuberculosis: A Meta-Analysis // *CID* 2001; 33(1):1922-1930.
7. Fok A., Numata Y., Schulzer M. et al. Risk factors for clustering of tuberculosis cases: a systematic review of population-based molecular epidemiology studies // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12:480–492.
8. van der Sande A.B., Maarten F., van der Loeff M.F., Bennett R.C., Dowling M., Aveika A.A. et al. Incidence of tuberculosis and survival after its diagnosis in patients infected with HIV-1 and HIV-2 // *AIDS* 2004; 18(14): 1933-1941.

9. Mossong J., Hens N., Jit M., Beutels P., Auranen K., Mikolajczyk R., Massari M. et al. Social Contacts and Mixing Patterns Relevant to the Spread of Infectious Diseases // *PLoS Medicine*. 2008; 5(3): 0381-0391.
10. Spravka «VICH-инфекция в Российской Федерации в 2013 г.», Федераль'nyj Centr SPID, <http://www.hivrussia.org/news/index.shtml#43>
11. Oficial'naja publikacija itogov Vserossijskoj perepisi naselenija 2010 goda, tom 6 «Chislo i sostav domohozjajstv» http://www.gks.ru/free_doc/new_site/perepis2010/croc/perepis_itogi1612.htm
12. Fox G.J., Barry S.E., Britton W.J., Marks G.B. Contact investigation for tuberculosis: a systematic review and meta-analysis // *Eur Respir J*. 2013; 41: 140-156.
13. Boniface R., Moshabela M., Zulliger R., MacPherson P., Nyasulu P. Correlates of Delayed Diagnosis among Human Immunodeficiency Virus-Infected Pulmonary Tuberculosis Suspects in a Rural HIV Clinic, South Africa. *Tuberculosis Research and Treatment*. 2012; Article ID 827148, 1-7. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/827148> prosmotreno 12.06.2014
14. Styblo K. Tuberculosis control and surveillance. Recent advances in respiratory medicine. London: Churchill. 1986; 77–108.
15. FGBU «Spb NII Ftiziopul'monologii MZ RF». Prajs platnyh uslug. <http://www.spbniif.ru/patsientam/konsultativnaya-pomoshch>. prosmotreno 12.12.2013
16. Prikaz N109 MZ RF ot 21.03.2003 «O sovershenstvovanii protivotuberkuleznyh meroprijatij v Rossijskoj Federacii», M., 2003.
17. Rasporjazhenie Pravitel'stva Sankt-Peterburga i Komiteta jekonomicheskogo razvitija i, promyshlennoj politiki i torgovle «Ob utverzhdenii normativov finansovyh zatrat na okazanie gosudarstvennyh uslug (vypolnenie rabot) po protivotuberkuleznoj medicinskoj pomoshhi gosudarstvennymi avtonomnymi i bjudzhetnymi uchrezhdenijami zdavoohranenija Sankt-Peterburga na 2013 god i na planovyj period 2014 i 2015 godov» ot 27 dekabrya 2012; 1947-r.
18. Dopolnitel'nye tarify na medicinskiju pomoshh' (na tekushhee sodержanie) dlja uchrezhdenij zdavoohranenija Sankt-Peterburga, okazyvajushhih specializirovannuju pomoshh', v ob#eme Territorial'noj programmy OMS, s 01.01.2013 po 31.12.2013. Prilozhenie 13-s. http://lofoms.spb.ru/komm_r13 prosmotreno 10.11.2013
19. FGBU «CNIIT» RAMN. Prajs platnyh uslug <http://www.cniitramn.ru/pacientam/services> prosmotreno 16.07.2014
20. Farmindeks. http://www.pharmindex.ru/lekarstvennie_sredstva. prosmotreno 10.12.2013.
21. «Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2011 g». Analiticheskij obzor statisticheskikh pokazatelej, ispol'zuemyh v Rossijskoj Federacii i v mire, M., 2013; 122-140.
22. Zimina V.N. Sovershenstvovanie diagnostiki i jeffektivnost' lechenija tuberkuleza u bol'nyh VICH-инфекцией pri razlichnoj stepeni immunosupressii. Avtoref. dis. d-ra med. nauk. M., 2012.- 44 str.
23. Markelov Ju.M., Ajzikov D.L. Kliniko-jekonomicheskoe obosnovanie uskorennoj diagnostiki lekarstvennoj ustojchivosti bacilljarnyh form legochnogo tuberkuleza // *MedAl'jans*. 2013; 1: 91-94.
24. Carvalho A.C., DeRiemer K., Nunes Z.B., Martins M., Comelli M. et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to contacts of HIV-infected tuberculosis patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; 164 (12): 2166-2171.
25. van Leth F., van der Werfa M.J. et al. Prevalence of tuberculous infection and incidence of tuberculosis; a re-assessment of the Styblo rule // *Bulletin of the World Health Organization*. 2008; 86 (1).
26. Anandaiah A., Dheda K., Keane J., Koziel H. et al. Novel Developments in the Epidemic of Human Immunodeficiency Virus and Tuberculosis Coinfection // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011; 183: 987-997.
27. Trunov I.L., Ajvar L.K., Harisov G.H. Stoimost' zhizni: jekvivalent stoimosti chelovecheskoj zhizni // *Predstavitel'naja vlast' – XXI vek* 2006; 3(69): 24 – 29.
28. Shumljanskaja V.E. Jeffektivnost' zatrat na razlichnye podhody k diagnostike tuberkuleza u pacientov s VICH-инфекцией // *Tezisy IV Konferencii po voprosam VICH/SPIDa v Vostochnoj Evrope i Central'noj Azii- Moskva*, 12-13 maja 2014: 276.

Авторский коллектив:

Шумлянская Вера Евгеньевна – соискатель кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии; тел.: +7-911-031-35-66, e-mail: shumlyk@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна – профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи, медицинского образования и профессионального развития Научно-исследовательского института детских инфекций, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

К ПРОБЛЕМЕ ДИАГНОСТИКИ ВРОЖДЕННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Г.П. Мартынова¹, Н.Ф. Кузнецова², Л.П. Алыева², И.А. Кутищева¹

¹ Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

² Краевая межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

The problem diagnosis of congenital tuberculosis (Clinical report)

G.P. Martynova¹, N.F. Kuznetsova², L.P. Alyeva², I.A. Kutisheva¹

¹ Krasnoyarsk State Medical University named after professor V.F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

² City Children's Infectious Hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

Внутриутробная инфекция (ВУИ) занимает одно из ведущих мест в структуре неонатальной смертности и является основной ее причиной или осложняет в 37,5% случаев течение основного заболевания у новорожденных [1]. Число детей с выраженными последствиями ВУИ в виде хронических манифестных форм инфекционно-воспалительных заболеваний, остаточных патологических явлений и стойких структурных врожденных дефектов систем и органов значительно превосходит число диагностированных инфекций в периоде новорожденности. Выхаживание значительной части этих детей и их последующая реабилитация выходят за рамки медицины и становятся социальной проблемой [2, 3]. Одной из них является врожденный туберкулез.

Врожденный туберкулез встречается чрезвычайно редко. Описаны только единичные случаи [4–6]. Внутриутробное заражение плода возможно двумя путями: гематогенным (транспланцетарным) или алиментарным (при заглатывании и аспирации инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) околоплодных вод, слизи из родовых путей). При гематогенном пути МБТ проникают от матери к плоду через пупочную вену в печень, где формируется первичный аффект с вовлечением в процесс регионарных лимфоузлов ворот печени, мезентериальных и реже внутригрудных лимфоузлов. Также возможно проникновение МБТ через нижнюю полую вену в правые отделы сердца. При алиментарном пути заражения первичный очаг формируется в легких, среднем ухе и кишечнике.

Транспланцетарный путь распространения инфекции наиболее вероятен при диссеминированных формах туберкулеза у матери. При этом более половины матерей не имеют клинических симптомов заболевания.

Клиника врожденного туберкулеза многообразна, определяется генезом, характером пато-

логического процесса у матери, сроком беременности, массивностью и вирулентностью возбудителя. Если заражение происходит на ранних сроках гестации, беременность заканчивается выкидышем или мертворождением. Жизнеспособный плод чаще рождается преждевременно и с признаками гипотрофии. Симптомы врожденного заболевания у ребенка в среднем начинают проявляться на 24-й день жизни (1–84). К наиболее частым из них относят: гепатоспленомегалию (76%), респираторный дистресс-синдром (72%), лихорадку (48%), лимфоаденопатию (38%), увеличение живота (24%), синдром нервной возбудимости или угнетения (21%), наличие выделений из ушных раковин (17%), папулезные высыпания на коже (14%). Большинство новорожденных с врожденным туберкулезом имеют патологические изменения в рентгенографии легких. Кожные тесты, как правило, отрицательные. Смертность в данной группе детей высокая — 38%, среди младенцев, получавших специфическую терапию, — до 22% [7]. Мы наблюдали клинический случай врожденного туберкулеза.

Ребенок Г., 27.09.2013 года рождения, от II беременности, II срочных родов с массой 2200 г, посредством экстренной операции кесарева сечения от матери, страдающей табакокурением, алкоголизмом, хроническим вирусным гепатитом С. На учете в женской консультации с 12 недель гестации. При первичном обследовании выявлен сифилис, по поводу которого женщине проведен полный курс специфического и профилактического лечения водорастворимым пенициллином. Беременность протекала с явлениями хронической фетоплацентарной недостаточности. Сразу после родов матери диагностирован: диссеминированный туберкулез легких, женщина отправлена на лечение в специализированный диспансер, который самовольно покинула.

Состояние мальчика при рождении расценено как тяжелое, обусловленное тяжелой асфиксией за счет аспирации меконием, с оценкой по шкале Апгар 2/4 балла. Ребенок в родовом зале переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В первые сутки из роддома переведен в отделение анестезиологии и реанимации городской детской больницы Красноярского края, где находился в течение 10 дней, из них – 9 на ИВЛ, затем 19 дней – на выхаживании в отделении патологии новорожденных, где был привит вакциной БЦЖ. При обследовании у ребенка выявлена гепатоспленомегалия и анемия III степени, по поводу которой неоднократно проводилась трансфузия эритроцитарной массы. Получил профилактическое лечение по схеме раннего врожденного сифилиса. Из отделения ребенок выписан в возрасте 29 суток (28.10.2013 г.) в удовлетворительном состоянии с диагнозом: ВУИ неутонченной этиологии, острый респираторный дистресс-синдром новорожденных, синдром механической аспирации, ДН III степени. Сопутствующий: Некротизирующий энтероколит, стадия IIВ. Перинатальная энцефалопатия гипоксически-ишемического генеза II степени. Внутрижелудочковое кровоизлияние I степени с двух сторон. Анемия III степени. Фон: Задержка внутриутробного развития III степени, асимметричный вариант.

В течение недели ребенок находился дома в контакте с матерью. В это же время родители заметили у младенца помутнение роговицы правого глаза. Спустя три недели обратились к участковому педиатру. Ребенок был сразу направлен в Красноярскую краевую офтальмологическую клиническую больницу им. проф. П.Г. Макарова, куда был госпитализирован в возрасте 1 мес. 23 дн. (20.11.2013 г.). При обследовании у младенца диагностирован: Врожденный кератоувеит? (не исключалась сифилитическая этиология), вторичная глаукома, фиброз стекловидного тела?, отслойка сетчатки правого глаза. Мальчи-

ку параорбитально проводилась антибактериальная и гормонотерапия, симптоматическое лечение. На 6-е сутки у ребенка зарегистрирован подъем температуры тела до 38,5°C, стал вялым, по поводу чего 30.11.2013 г. был переведен в инфекционный стационар Краевой межрайонной детской клинической больницы № 1 г. Красноярска.

При поступлении в инфекционный стационар состояние мальчика расценено как тяжелое, температура тела 38,9°C, отмечается периодическое беспокойство с запрокидыванием головы кзади, большой родничок 4,0×2,0 см, умеренно напряжен. В области правого глаза – незначительная отечность, отделяемого нет. Кожные покровы бледные, с «мраморным» рисунком. В легких – жесткое дыхание, хрипов нет, ЧД 36 в мин. Сердечные тоны – ритмичные, ЧСС 138 в мин, систолический шум. Живот вздут, доступен пальпации во всех отделах. Печень 1/3×2,5×2,0 см, селезенка +0,5 см, края плотной консистенции. Стул кашицеобразный. Диурез достаточный. Помимо стандартного, назначено обследование на ВУИ, вирусные гепатиты, консультации «узких» специалистов (невролога, окулиста, дерматовенеролога), R-графия органов грудной клетки, ультразвуковое обследование (УЗИ) внутренних органов, нейросонография (НСГ) головного мозга. Назначена антибактериальная (цефтриаксон внутримышечно), антифунгицидная (флюконазол внутрь), дегидратационная терапия, симптоматическое лечение.

В течение первых суток в состоянии ребенка наблюдалась отрицательная динамика: появилось выраженное беспокойство, увеличился экзофтальм и отечность периорбитальной области справа, усилилась гиперемия век, выросла гепатоспленомегалия (печень 1/2×4,0×4,0 см, селезенка +4,0 см) (рис. 1).

В развернутом анализе крови выявлены анемия, лейкоцитоз, анизоцитоз и пойкилоцитоз на 2+ (табл. 1).

Таблица 1

Показатели периферической крови

Дата забора	Л 10 ⁹ /л	Гем., г/л	эр., 10 ¹² /л	тр., 10 ⁹ /л	э, %	п/я, %	с/я, %	л, %	м, %	СОЭ, мм/час
30.11.13	16,9	97	3,15	262	2	3	38	41	16	2
03.12.13	12,2	82	2,59	245	1	6	63	19	11	40
04.12.13	18,4	140	4,14	208	1	6	64	22	7	17
13.12.13	7,0	104	3,12	256	10	4	54	29	3	3
31.12.12	8,4	159	4,75	218	10	3	29	38	20	5

Рис. 1. Поражение правого глаза при врожденном туберкулезе

При проведении НСГ: Легкая дилатация затылочных рогов, боковых желудочков. УЗИ внутренних органов: Спленомегалия. Электрокардиография: без патологии. При осмотре неврологом заподозрен менингоэнцефалит. Рекомендована дифдиагностика с тромбозом центральной вены сетчатки левого глаза, ретробульбарной флегмоной, синус-тромбозом, а также нейросифилисом. При проведении R-графии органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония, синдром легочной диссеминации (возможно, туберкулезной этиологии) (рис. 2).

Рис. 2. Рентгенография органов грудной клетки: по всем легочным полям определяются мелкие просовидные очаги характерные для милиарного туберкулеза

По тяжести состояния ребенок переведен в отделение анестезиологии и реанимации, где проведена люмбальная пункция (табл. 2). При оставлении спинномозговой жидкости при комнатной температуре на сутки фибринозная пленка или сгусток, что наблюдается при туберкулезном менингите, не образовались.

Заподозрена генерализованная туберкулезная инфекция (диссеминированный туберкулез легких, менингит). Не исключалось, что поражение левого глаза имеет также специфическую этиологию. Учитывая ухудшение в состоянии ребенка, проведена замена антибактериальной терапии (внутривенно добавлен меропенем), усилена дегидратационная терапия, назначен иммуноглобулин внутривенно № 3, эритроцитарная взвесь по показаниям.

На 4-й день госпитализации ребенок осмотрен фтизиатром. Учитывая данные анамнеза, клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования, данные объективного осмотра, была назначена специфическая терапия 4 препаратами (изониазид 10 мг/кг/сут, паразиномид 20 мг/кг/сут per os, рифампицин 10 мг/кг/сут, стрептомицин 15 мг/кг/сут, в сочетании с витамином B6). Рекомендовано постановка пробы Манту и «Диаскентеста» с оценкой через 72 часа [8]. Обе пробы – отрицательные.

Ребенок в ежедневном режиме наблюдался офтальмологами больницы. Со стороны правого глаза отмечалась отрицательная динамика: нарастал экзофтальм, увеличилось гнойное отделяемое. Диагностирована: гнойная язва роговицы, эндофтальмит правого глаза. Учитывая, что состояние глаза ухудшает общее состояние ребенка, 06.12.2013 г. принято комиссионное решение о проведении экзисцерации правого глаза. Полученный материал отправлен на бактериологическое и гистологическое исследование.

Через три недели после начала специфической терапии (26.12.2013 г.) ребенку проведена компьютерная томография грудной клетки: по всем легочным полям определяются множественные «разнокалиберные» образования неправильной формы с неровными нечеткими контурами, с тенденцией

Таблица 2

Исследование спинномозговой жидкости

Дата забора	Цвет	Прозрачность	Цитоз, кл/мкл	л, %	н, %	Общий белок, мг/л	Реакция Панди	Глюкоза, моль/л	Лактат, моль/л
03.12.13	б/ц	проз.	73	99	1	1032	3+	1,9	1,42
20.12.13	б/ц	проз.	58	100	0	1006	3+	1,1	1,91
06.01.14	б/ц	проз.	44	85	15	746	2+	2,3	1,2
09.01.14	б/ц	проз.	16	100	0	663	2+	1,8	1,2

к слианию. Трахея и крупные бронхи проходимы. В средостении и корнях легких обызвествления в лимфоузлах. Парааортально в брюшной полости на уровне ворот печени определяется конгломерат лимфоузлов с обызвествлением. Аномалия развития почек — подковообразная почка. Дано заключение: необходимо исключить диссеминированное туберкулезное поражение органов грудной клетки и брюшной полости.

В специализированной лаборатории ребенку проведены обследования на МБТ: кровь методом реакции преципитации; гамма-интерферон МБТ — результат отрицательный. При проведении бактериологического исследования: мочи, ликвора двукратно; мазков из зева трехкратно, содержимого левого глаза и фрагмента роговицы правого глаза, на 39-й день исследования получен положительный результат (обнаружен рост МБТ во всех исследуемых биологических материалах). С целью проведения диффдиагностики, мальчику исключены другие TORCH-инфекции.

Начиная с 8-го дня проведения специфической терапии, у ребенка нормализовалась температура тела, но прогрессировал гидроцефальный синдром: окружность головы увеличилась за 1 месяц на 3,5 см, отмечалось периодически выраженное беспокойство. Положительная динамика в анализе ликвора зарегистрирована только через месяц от начала лечения (см. табл. 2). К этому времени нормализовались и показатели периферической крови (см. табл. 1), уменьшилась гепатоспленомегалия. Прибавка в массе за период госпитализации (1 мес. 21 дн.) составила 1250 г.

Спустя 1,5 месяца после госпитализации (15.01.2014 г.) больной представлен Врачебной комиссией фтизиатров, выставлен диагноз: Врожденный генерализованный туберкулез с поражением лимфоузлов ворот печени, всех групп внутригрудных лимфоузлов, легочной ткани и оболочек головного мозга, эндофтальмит правого глаза, фаза инфильтрации, МБТ (+) «0» группа. Ребенок 20.01.2014 г. переведен в противотуберкулезный детский диспансер для дальнейшего обследования и проведения специфической терапии.

Следовательно, данный случай показал, что постановка туберкулинового и «Диаскентеста», к сожалению, у больных с активным туберкулезом не всегда дает положительный результат. Микробиологические методы исследования на раннем этапе постановки диагноза также малоинформативны. Таким образом, диагноз врожденного туберкулеза может быть выставлен после тщательного сбора эпидемиологического анамнеза, клинического и

инструментального обследования матери и младенца, а также при наличии положительного эффекта от специфической противотуберкулезной терапии, которую следует назначить гораздо раньше окончательно установленного диагноза.

Литература

1. Абагва, З.Р. Влияние виферона на иммунитет новорожденных от матерей, инфицированных цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса : автореф. дис. ... канд. мед. наук / З.Р. Абагва. — М., 2001.
2. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель ; пер. с нем. — М.: Медицина, 2003. — 424 с.
3. Шабалов, Н.Л. Неонатология : учеб. пособие. В 2 т. / Н.Л. Шабалов. — Изд. 3-е — М.: Медпресс-информ, 2006. — 640 с.
4. Трун, Е.В. Случай врожденного туберкулеза у ребенка грудного возраста / Е.В. Трун, Т.В. Мякишева // Вестн. Смоленской гос. мед. академии. — 2011. — № 2 — С. 13—16.
5. Лютина, Е.И. Случай врожденного туберкулеза / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Туб. и болезни легких. — 2014. — № 3. — С. 64—66.
6. Кочеткова, С.И. Случай врожденного туберкулеза у новорожденного ребенка / С.И. Кочеткова, Т.Н. Татаурова // Гос. мед. академия, Н. Новгород. — <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/26.php>
7. Furin, J.J. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Tuberculosis / J.J. Furin, J.L. Johnson // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2005. — V. 11, № 3. — P. 189—194.
8. Корецкая, Н.М. Диаскентест — новый метод диагностики туберкулезной инфекции / Н.М. Корецкая // Sib. мед. обозрение. — 2013. — № 2. — С. 94—97.

References

1. Abagva Z.R. Vliyaniye viferona na immunitet novorozhdennykh ot materey, infitsirovannykh tsitomegalovirusom i virusom prostogo gerpesa: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. — M., 2001.
2. Frize K., Kakhel' V. Infektsionnyye zabolevaniya beremennyykh i novorozhdennykh / per. s nem. — M.: Meditsina, 2003. — 424 s.
3. Shabalov N.L. Neonatologiya: ucheb. posobiye. V 2 t. Izd. 3-ye — M.: Medpress-inform, 2006. — 640 s.
4. Trun, Ye.V. Sluchay vrozhdennoy tuberkuleza u rebenka grudnogo vozrasta / Ye.V. Trun, T.V. Myakisheva // Vestn. Smolenskoy gos. med. akademii. — 2011. — № 2 — S. 13-16.
5. Lyutina, Ye.I. Sluchay vrozhdennoy tuberkuleza / Ye.I. Lyutina, F.K. Manerov // Tub. i bolezni legkikh. — 2014. — №3. — S. 64-66.
6. Kochetkova, S.I. Sluchay vrozhdennoy tuberkuleza u novorozhdennogo rebenka / S.I.Kochetkova, T.N.Tataurova // Gos. med. akademiya, N. Novgorod. — <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/26.php>
7. Furin, J.J. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Tuberculosis / J.J. Furin, J.L. Johnson // Curr. Opin. Pulm. Med. — 2005. — Vol. 11, №3. — P. 189-194.
8. Koretskaya, N.M. Diaskentest — novyy metod diagnostiki tuberkuleznoy infektsii / N.M. Koretskaya // Sib. med. obozreniye. — 2013. — №2. — S. 94-97.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел. 8(391)224-32-95, e-mail: doc – martynova@yandex.ru

Кузнецова Наталья Федоровна — заведующая инфекционным стационаром Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(391)224-33-15, e-mail: savelevanf@mail.ru

Альева Лариса Петровна — врач-невролог инфекционного стационара Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)224-33-15

Кутищева Ирина Александровна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: 8(391)224-32-95, e-mail: iria24@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ВРОЖДЕННОГО ТОКСОПЛАЗМОЗА

С.А. Сотников^{1,2}, Е.Ю. Крюков^{1,2}, А.С. Иова¹, Н.П. Шабалов³, С.В. Малкова²

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

² Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

³ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical report of generalized congenital toxoplasmosis

S.A. Sotnikov^{1,2}, E.Yu. Krjukov^{1,2}, A.S. Iova¹, N.P. Shabalov³, S.V. Malkova²

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Children's City Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Токсоплазмоз — паразитарное заболевание, характеризующееся преимущественно латентным или хроническим течением, поражением нервной системы, органов ретикулоэндотелиальной системы, мышц, миокарда и глаз [1, 2].

Врожденный токсоплазмоз (ВТ) — это следствие трансплацентарного гематогенного инфицирования плода *Toxoplasma Gondii* (TG) от первично зараженной беременной женщины. Первичная инфекция в 60% случаев среди здоровых беременных женщин имеет бессимптомное течение. Симптоматика на протяжении беременности имеет стертое течение. Самыми частыми проявлениями являются утомляемость, субфебрильная температура, лимфаденопатия и миалгии. Латентная токсоплазменная инфекция с проявлением в течение беременности может привести к врожденной инфекции наиболее часто у женщин с иммунодефицитом (наиболее часто со СПИД) [3 — 5].

Классическая триада (хориоретинит, гидроцефалия и интракраниальные кальцификаты) не может быть использована как строгий диагностический критерий для врожденного токсоплазмоза, так как в большинстве случаев может отсутствовать.

Подтвержденное течение токсоплазмоза во время беременности имеет неблагоприятный прогноз. Как результат возможны спонтанные аборт, преждевременные роды, мертворождение. Признаками генерализации инфекции являются задержка внутриутробного развития, лихорадка, хориоамнионит (обычно двусторонний), интракраниальные кальцинаты, перивентрикулярные и субкортикальные постнекротические кисты, патология цереброспинальной жидкости (ксантохромия и плеоцитоз), рвота, эозинофилия,

патологическая кровоточивость, желтуха, гепатомегалия, спленомегалия, лимфаденопатия, сыпь. Характерен фокальный некротический ретинит, проявляющийся атрофией и образованием черного пигмента, панувеит. Папиллит обычно указывает на патологию ЦНС [6 — 9].

Неврологические проявления тяжелые и обычно представлены микроцефалией, макроцефалией, повышенным внутричерепным давлением с формированием окклюзионной гидроцефалии, нистагмом, аномальным мышечным тонусом, судорогами, задержкой развития приобретаемых навыков.

Латентный токсоплазмоз может реактивироваться у женщин с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и приводить к внутриутробной передаче. Наличие ВИЧ-инфекции сопровождается значительно более ранними проявлениями ВТ [10 — 12].

В связи с многоочаговым вовлечением ЦНС клинические проявления широко варьируют. Они включают интеллектуальные нарушения, судороги, снижение мышечной силы, нарушение черепно-мозговой иннервации, чувствительные нарушения, мозжечковые симптомы, менингизм, двигательные расстройства и нейропсихические проявления у пациентов с иммунологическими нарушениями [13 — 15].

Частота ВТ, по данным различных авторов, колеблется в пределах 1 — 6 случаев на 1000 новорожденных [2].

Под нашим наблюдением находился новорожденный ребенок, поступивший в отделение патологии новорожденных ДГБ № 1 Санкт-Петербурга в 1-е сутки жизни (22.01.2014 г.) и наблюдавшийся до 4 месяцев (22.05.2014 г.). Из анамнеза известно,

что возраст матери 24 года, она страдает хроническим гастродуоденитом, хроническим тонзиллитом, хроническим отитом, рецидивирующим фурункулезом, хроническим токсоплазмозом (латентное течение), носительством цитомегаловирусной инфекции. Настоящая беременность первая, на учете в женской консультации с 5-й недели. При постановке на учет выявлен IgM к токсоплазмозу. В дальнейшем обследована у инфекциониста, лабораторно IgM к токсоплазмозу не подтвержден, выявлены высокоавидные IgG, что трактовано как латентное течение хронического токсоплазмоза, лечение не показано. По данным пренатальной УЗ-диагностики, на 33-й неделе у плода выявлена киста лобной области справа, наружная и внутренняя гидроцефалия, кальцинаты в ткани хориона. Беременная консультирована нейрохирургом (30.12.2014 г.) — данные комплексного нейрорадиологического исследования указывают на наличие у ребенка вентрикуломегалии слева, кисты лобной доли справа. Наиболее вероятно, речь идет о пренатальной внутримозговой геморрагии справа, внутрижелудочковой слева (внутриутробная инфекция?). Целесообразно осуществлять ультразвуковой мониторинг с контролем вентрикуломегалии и размеров кисты. При стабильном состоянии плановое родоразрешение. В связи с признаками прогрессирования гидроцефалии по данным динамического ультразвукового наблюдения произведено преждевременное родоразрешение на 37-й неделе путем кесарева сечения. Исследование плаценты (родильный дом № 2) — токсоплазменный плацентит с задержкой созревания плаценты.

При рождении масса тела ребенка 3280 г, длина 51 см, окружность головы 35 см, окружность грудной клетки 34 см. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Закричала сразу, признаки гепатомегалии (+5 см ниже реберной дуги). Гемодинамика стабильная. Дыхательных нарушений нет. На коже лица, конечностей, туловища экхимозы по типу «черничного пирога». Через 12 ч после рождения появилась иктеричность кожи. Лабораторно анемия до 100 г/л, тромбоцитопения до $10^6 - 10^9$ /л, лейкопения до $3,5 \times 10^9$ /л. В возрасте 1 суток жизни переведена в ДГБ № 1.

При поступлении в ДГБ № 1 отмечается ухудшение клинико-лабораторных показателей за счет прогрессирования инфекционного процесса и угнетения центральной нервной системы. Кожный покров иктеричный на бледно-сером фоне, по всему телу сыпь по типу «черничного пирога», генерализованная пастозность. Крик раздраженный, голова гидроцефальной формы, микрофтальм, гепатомегалия (по данным УЗИ — реактивные изменения печени). Выраженная гипотония, гипорефлексия. Лабораторно лейкопения нараста-

ет до 2×10^9 /л, анемия до 66 г/л, тромбоцитопения до 44×10^9 /л. Электролитных нарушений нет. Гипогликемия до 1 ммоль/л. Гипербилирубинемия до 171–10–161 мкмоль/л. Уровень трансаминаз в норме. По данным нейросонографии признаки внутренней гидроцефалии, кистозное образование в лобной области справа, кальцификаты в подкорковых ядрах. Ребенок осмотрен офтальмологом — активный панувеит, хориоретинит; неврологом — генерализованная внутриутробная инфекция с поражением центральной нервной системы (цитомегаловирусной? токсоплазменной? этиологии) — энцефалит, вентрикулит. По данным УЗИ сердца — данных за ВПС нет, открытый артериальный проток. Учитывая данные анамнеза, клиническую картину, панцитопению, заболевание расценено как генерализованная внутриутробная инфекция (цитомегаловирусной? токсоплазменной? этиологии) с выраженным подавлением функции костного мозга, явлениями энцефалита и тяжелого хориоретинита, панувеита и высоким риском реализации бактериальной инфекции. Начата этиотропная терапия (цимивен (Ганцикловир «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) 20 мг 3 раза в сутки, курс 8 дней), антибактериальная терапия (нетромицин 10 мг 2 раза в сутки, курс 5 дней; тиенам 70 мг 2 раза в сутки, курс 34 дня). Проводилась иммунокорректирующая терапия (пентаглобин (иммуноглобулин человека нормальный, Биотест Фарма ГмбХ), 10 мл 1 раз в сутки, курс 3 дня), трансфузия эритроцитарной массы и тромбоконцентрата. В динамике к концу первой недели жизни отмечается тенденция к улучшению общего состояния — ребенок самостоятельно сосет, усваивает полный объем энтерального питания, регрессировала желтуха, утасла сыпь, регрессировал отечный синдром, сократились размеры печени. Нормогликемия. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. Уровень тромбоцитов поддерживается в пределах 50×10^9 /л на фоне заместительной трансфузии тромбоконцентрата (№ 3). По данным динамического нейросонографического мониторинга, внутричерепная ситуация стабильная, гидроцефальный синдром не нарастает. Исследование цереброспинальной жидкости не проводилось в связи с высоким риском постпункционных геморрагических осложнений на фоне тромбоцитопении. Вместе с тем, нарастают признаки иммуносупрессии (выраженная лейкопения, нейтропения), на этом фоне к 6-м суткам жизни формируется бактериальный очаг инфекции — остеомиелит правой бедренной кости. Антибактериальная терапия усилена ванкомицином (Тева, Фармацевтические предприятия Лтд (Израиль), 52 мг 2 раза в сутки, курс 29 дней), что дало в динамике регресс симптоматики и отсутствие костных деструктивных изменений, определен-

ных ретроспективно (посев пунктата сустава, посев крови — роста нет). На 6-е сутки жизни получены данные ПЦР обследования: «+» ПЦР крови ребенка к токсоплазмозу, «-» ПЦР крови ребенка к цитомегаловирусу. В крови матери «-» ПЦР к токсоплазмозу и цитомегаловирусу, грудное молоко — «+» ПЦР к токсоплазмозу и цитомегаловирусу. По данным ИФА крови: IgG к токсоплазме 1,009 (2-е сутки жизни), 2,576 (8-е сутки жизни), 1,799 (1 месяц 5 дней жизни); к цитомегаловирусу 2,542, 2,505, 1,436 соответственно; IgM и к токсоплазме, и к цитомегаловирусу — отрицательные. Специфическая терапия цимивеном цитомегаловирусной инфекции отменена на 8-е сутки жизни. С 7-х суток жизни начата специфическая терапия токсоплазмоза сумамедом парентерально (азитромицин, Плива Хрватска, 33 мг 1 раз в сутки курс 9 дней (в связи с отсутствием парентерального спирамицина и бисептола). Учитывая тяжелую панцитопению (лейкоцитоз $1,4 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты $30 \times 10^9/\text{л}$, сегментоядерные нейтрофилы 2%, моноциты 20%, лимфоциты 76 %, плазматические клетки 2%) в возрасте 14 суток жизни для исключения системного заболевания крови проведено исследование пунктата костного мозга — данных за системное заболевание крови не выявлено, морфологические изменения характерны для перенесенной тяжелой вирусной внутриутробной инфекции. ПЦР пунктата костного мозга дал положительный результат к токсоплазмозу и отрицательный результат к цитомегаловирусу. С 16-х суток жизни азитромицин отменен, начат курс бисептола (Ко-тримоксазол [Сульфаметоксазол + Триметоприм], АО Варшавский фармацевтический завод, Польша; 17 мг 2 раза в сутки по триметоприму, курс 19 дней), на этом фоне отмечена положительная динамика — повышение показателей периферической крови.

Учитывая тяжесть течения внутриутробной инфекции, ребенку исключена ВИЧ-инфекция (ф-50 отрицательная), исключен врожденный иммунодефицит (по результатам иммунограммы показатели в пределах нормы).

На фоне стабилизации уровня тромбоцитов в пределах $90 \times 10^9/\text{л}$ произведена диагностическая вентрикулярная пункция в возрасте 15 суток жизни (белок 8 г/л, цитоз 70/3, гистиоцитарный; в окрашенном препарате выявлены внутри- и внеклеточные токсоплазмы; ПЦР «+» к токсоплазме, «-» к цитомегаловирусу).

К 4-й неделе жизни на фоне стабильного соматического статуса в неврологическом сохраняется синдром гипервозбудимости, судорог нет. Проведен динамический осмотр офтальмолога — панувеит с отрицательной динамикой, очаги увеличиваются, явления иридоциклита (17-е сутки жизни), проведен короткий курс стероидами

(дексаметазон (ОАО «Фармак», Украина), 0,4 мл 1 раз 3 суток, парабульбарно). По данным нейросонографии к 20-м суткам жизни также отрицательная динамика — нарастает многоуровневая тетраентрикулярная гидроцефалия, в связи с чем на 21-е сутки жизни проведено оперативное лечение (№1) — перфорация межжелудочковой перегородки, имплантация вентрикулосубгалеального дренажа справа с заведением катетера через перегородку в просвет третьего желудочка. В динамике отмечается нарастание левого бокового желудочка (изолированный левый боковой желудочек), сформированное в межжелудочковой перегородке отверстие не функционирует, нарушен отток по отверстию Монро слева. В возрасте 28 суток жизни выполнено наружное трансептальное вентрикулярное дренирование слева (№ 2), что обеспечило стабилизацию внутричерепного состояния.

Курс бисептола завершен (16–29-е сутки жизни), начата парентеральная (40 мг 3 раза в сутки, курс 41 день) и интравентрикулярная (5 мг однократно в сутки) терапия клиндамицином (Хемофарм А.Д., Сербия).

На фоне наружного вентрикулярного дренирования отмечается ежедневное отхождение до 50–100 мл мутной, насыщенно-желтой цереброспинальной жидкости (белок до 12 г/л, цитоз гистиоцитарный).

По данным динамического офтальмологического осмотра к началу второго месяца жизни панувеит в стадии рубцевания, свежих очагов нет, формируется хориоретинальная атрофия.

В динамике выполняемые ПЦР цереброспинальной жидкости к токсоплазме дают положительные результаты, в крови к концу второго месяца жизни ПЦР к токсоплазме «-». С 2 месяцев 13 суток жизни продолжена специфическая терапия токсоплазмоза фансидаром (пириметамин (хлоридин) с сульфадиазином, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария; по ¼ таблетки 2 раза в сутки (1 мг/кг/сутки), каждые 2 дня, курс 1 месяц).

Стабильная внутричерепная ситуация по данным динамического нейросонографического мониторинга, санация цереброспинальной жидкости с уменьшением уровня белково-клеточной диссоциации (цитоз гистиоцитарный, до 80/3, белок до 1,6 г/л) позволила удалить вентрикулосубгалеальный дренаж справа (№ 3) и наружный дренаж слева (№ 4) в возрасте 2 месяцев 18 дней и 2 месяцев 25 дней жизни соответственно. Выработка дальнейшей нейрохирургической тактики определялась изменением внутричерепного состояния по данным ультразвукового мониторинга.

К концу третьего месяца жизни положительная динамика в соматическом статусе — ребенок самостоятельно сосет положенный объем пита-

ния, хорошо набирает вес. Дыхательных и гемодинамических нарушений нет. В неврологическом статусе — крик монотонный, резкий. Стридорозный оттенок вдоха на фоне крика. Судорог нет. Не контактна. Голова гидроцефальной формы. Зрительной функции нет, микрофтальм. Слуховое сосредоточение кратковременное, пытается гулить. Пытается удерживать голову на животе. Не переворачивается, мышечная гипотония. Данные офтальмологического осмотра — без ухудшения, панувеит, стадия рубцевания, свежих очагов нет. Лабораторно сохраняется анемия средней степени, без воспалительных изменений, нейтропении нет. Биохимические показатели печени и почек в норме. Методом ПЦР в цереброспинальной жидкости токсоплазма продолжает выделяться.

После удаления дренажей к возрасту 3 месяцев 2 дней жизни отмечается окклюзия отверстия в межжелудочковой перегородке и нарастание моновентрикулярной гидроцефалии слева. Выполнено МРТ головного мозга, оценен структурный дефицит, выбрана хирургическая «мишень». В рамках нейрохирургического консилиума выставлены показания для выполнения комбинированной эндоскопической операции (№ 5): микронейроэндоскопической перфорации межжелудочковой перегородки слева и тривентрикулоцистерностомии слева. В послеоперационном периоде отмечается стабилизация внутричерепной ситуации. Проведен десятидневный парентеральный курс бисептола (24 мг 2 раза в сутки). К 12-м суткам вновь ухудшение состояния, по данным ультразвукового мониторинга нарастают размеры правого бокового желудочка. Произведена диагностическая вентрикулярная пункция справа, введено контрастное вещество интравентрикулярно, выполнена МСКТ — вентрикулография, подтверждены признаки затруднения оттока по отверстию Монро справа. Проведена повторная эндоскопическая операция (№ 6) — микронейроэндоскопическая перфорация межжелудочковой перегородки справа. В послеоперационном периоде повторный курс бисептола (24 мг 2 раза в сутки) парентерально 5 дней.

По данным нейросонографии вентрикулометрия стабилизировалась, сформированные эндоскопические стомы функционируют удовлетворительно. К концу четвертого месяца жизни в соматическом статусе без патологии. В неврологическом статусе — гулит, улыбается, удерживает голову в положении на животе, зрительная функция сомнительна. По данным динамического офтальмологического осмотра — панувеит, стадия рубцевания, активных очагов нет; микрофтальм I степени. УЗИ сердца в динамике — данных за ВПС нет, сократительная функция в норме, минимальное открытое овальное окно. Нейрофи-

зиологические методы обследования: ЭЭГ — без эпилептической активности; ЗВП — признаков нарушения афферентации по зрительному тракту с двух сторон не выявлено, выраженное снижение функциональной активности корковых проекционных зон с двух сторон, больше слева (амплитуда ответа не превышает уровень шума усиления). Лабораторно компенсирована (гемоглобин 100 г/л, эритроциты $3,56 \times 10^9$ /л, лейкоциты $8,05 \times 10^9$ /л, тромбоциты 662×10^9 /л, сегментоядерные 25%, базофилы 1%, моноциты 6%, эозинофилы 8%, лимфоциты 59%; АЛТ 53, АСТ 46, билирубин 2,2, глюкоза 4,4 ммоль/л, мочевины 2,3, креатинин 0,033, щелочная фосфатаза 453, электролиты в пределах нормы; клинический анализ цереброспинальной жидкости — цитоз 64/3, гистиоцитарный, белок 640 мг/л; посев ликвора — отрицательный). На протяжении 14 дней до выписки и далее пероральный прием ровамицина (спирамицин, Famar France (Франция), 280 тыс. МЕ 2 раза/сутки).

В настоящее время заболеваемость токсоплазмозом не имеет тенденции к снижению. Инфицированность населения различных стран составляет от 4 до 68% (Покровский В.И., 1999). Токсоплазмоз опасен для больных СПИДом, у которых развиваются оппортунистические инфекции. Особенно большую угрозу токсоплазмоз представляет для беременных женщин, так как трансплацентарное инфицирование может привести к преждевременным родам, гибели плода, развитию глухоты, слепоты, отставанию в психомоторном развитии, церебральным параличам, микрофтальмией, гидроцефалией. Согласно бюллетеню Всемирной организации здравоохранения (2013; 1991: 501, 508), частота врожденного токсоплазмоза колеблется в европейских странах от 0,5 до 1,6 на 1000 живорожденных с частотой инвалидизации от 2,8 до 10 на 1000, причем в мире рождается 190 000 детей с врожденным токсоплазмозом. Инвалидность от врожденного токсоплазмоза — 1 200 000.

Особую роль играет диагностика на пренатальном этапе, когда выявляемые лабораторные данные могут нацелить клинициста на выбор более активной лечебной тактики как в отношении беременной, так и в отношении плода. Современные методы нейровизуализации (УЗИ, МРТ плода) позволяют определить степень и динамику структурных изменений центральной нервной системы плода и выбрать оптимальную последовательность действий, в том числе и нейрохирургических, если есть признаки вентрикулита с формированием многоуровневой гидроцефалии.

Каких-либо определенных алгоритмов лечения гидроцефалии при токсоплазмозе в литературе не описано. Приведенный клинический случай подтверждает тот факт, что классические хирургические способы лечения постинфекционной гидро-

цефалии вряд ли обеспечили бы полное излечение пациента. Возможность нейромониторинга внутричерепного состояния позволила своевременно применить ликвордренирующие методики и в дальнейшем отследить их результативность. Потребовалась комбинация пункционных, дренирующих и микронейроэндоскопических методик для осуществления первым этапом санации цереброспинальной жидкости, а затем адекватного ее оттока из формирующихся за счет спаечного процесса отдельных изолированных внутричерепных полостей. Эта задача оказалась выполнима только лишь при строгой персонализации выбора нейрохирургической тактики лечения пациента и использования, в том числе и не традиционной трансептальной имплантации вентрикулярного катетера при наружном вентрикулярном дренировании.

Выводы

1. Структурные внутричерепные изменения у плода (прогрессирование гидроцефалии), отслеженные в рамках пренатального наблюдения нейрохирурга, позволяют своевременно запланировать родоразрешение и оказать помощь новорожденному.
2. Санация цереброспинальной жидкости обеспечивается комплексом консервативных и хирургических методов лечения — парентерального комбинированного противопаразитарного и антибактериального лечения, интравентрикулярного противопаразитарного лечения с методом наружного вентрикулярного дренирования.
3. Сонографический мониторинг внутричерепного состояния на всем протяжении заболевания позволяет адекватно и своевременно выполнять необходимый объем дренирующих манипуляций и отслеживать их эффективность.
4. Лечение спаечных изменений с затруднением ликворооттока на различных уровнях требует сочетанного применения пункционных, дренирующих и микронейроэндоскопических методик.
5. Персонализация тактики лечения пациента, в том числе и нейрохирургической, позволяет обеспечить снижение уровня инвалидизации у детей с врожденным токсоплазмозом.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Врожденные инфекции: клиника, диагностика, лечение, профилактика / Ю.В. Лобзин. — СПб., 2010. — 62 с.
2. Лобзин, Ю.В. Руководство по инфекционным болезням / Ю.В. Лобзин — СПб., 2000. — Ч. 3. — С. 52—60.
3. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14—24.
4. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы. Вопросы этиологии, патогенеза и диагностики / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. — С. 122—125.

5. Robert-Gangneux, F. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis / F. Robert-Gangneux, M.-L. Dardy // Clin Microbiol Rev. — 2012. — V. 25, № 2. — P. 264—296.

6. Романова, Е.И. Токсоплазмоз : учебное пособие для врачей и студентов медицинских университетов / Е.И. Романова, Е.Л. Красавцев — Гомель: Гомельский государственный медицинский университет, 2005. — 36 с.

7. Васильев, В.В. Клинико-лабораторная характеристика первичного заражения *Toxoplasma gondii* (острый приобретенный токсоплазмоз) / В.В. Васильев, Г.М. Ушкова, Г.А. Жанарстанова // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 2—3. — С. 36—42.

8. Лобзин, Ю.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза / Ю.В. Лобзин, И.С. Васильева, В.В. Васильев // Рос. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 40—42.

9. Campello Porto, L. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994—2009 / L. Campello Porto, E.C. Duarte // Int J Infect Dis. — 2012. — V. 16, № 7. — P. 480—486.

10. Иова, А.С. Минимально инвазивные методы диагностики и хирургического лечения заболеваний головного мозга у детей (возможности и перспективы) : дис. ... д-ра. мед. наук / А.С. Иова. — СПб, 1996. — 285 с.

11. Шабалов, Н.П. Неонатология : учебное пособие в 2 томах / Шабалов Н.П. — 3-е изд., доп. и испр. — М.: МЕДпресс-информ, 2004. — 608 с.

12. Bonfioli, A.A. Toxoplasmosis / A.A. Bonfioli, F. Orifice // Semin Ophthalmol. — 2005. — V. 20 (3). — P. 129—141. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

13. Foulon, W. Prevention of congenital toxoplasmosis / W. Foulon, A. Naessens, D. Ho-Yen // J Perinat Med. — 2000. — V. 28. — P. 337—345. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

14. Paquet, C. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment / C. Paquet, M.H. Yudin // J Obstet Gynaecol Can. — 2013. — V. 35 (1). — P. 78—79. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

15. McLeod, R. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981—2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study / R. McLeod [et al.] // Clin Infect Dis. — 2006. — V. 42 (10). — P. 1383—1394. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

References

1. Lobzin Ju.V. Congenital infection: clinical features, diagnosis, treatment, prevention/ Lobzin Ju.V. — Saint-Petersburg, 2010; 62.
2. Lobzin Ju.V. Guide to infectious diseases/ Lobzin Ju.V. — Saint-Petersburg, 2000. Part 3. 146 p., 52-60.
3. Lobzin Y.V., Vasilyev V.V., Skripchenko N.V. et al. Actual aspects of congenital infections in Russian Federation. Zhurn infektol 2010; 2: 2: 14—24.
4. Cinzerling V.A. Infectious lesions of the nervous system. Questions of etiology, pathogenesis and diagnosis/ Cinzerling V.A., Chuhlovina M.L. — SPb: JeLBI-SPb, 2005. — 448 p. — 122-125
5. Robert-Gangneux F., Dardy M.-L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. Clin Microbiol Rev 2012; 25: 2: 264—296.
6. Romanova E.I. Toxoplasmosis. Training manual for doctors and students of medical universities / Romanova E.I.,

Krasavcev E.L. — Gomel, Gomel state medical University, 2005. — 36p.

7. Vasilyev V.V., Ushakova G.M., Zhanarstanova G.A. Clinical and laboratory characteristics of primary infection of *Toxoplasma gondii* (acute acquired toxoplasmosis). Zhurn infektol 2009; 1: 2—3: 36—42.

8. Lobzin Y.V., Vasilyeva I.S., Vasilyev V.V. Toxoplasmosis in pregnancy: clinical presentation, treatment and drug prevention of congenital toxoplasmosis. Ros med zhurn 2001; 5: 40—42.

9. Campello Porto L. Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994—2009. Campello Porto L., Duarte E.C. Int J Infect Dis 2012; 16: 7: 480—486.

10. Iova A.S. Minimally invasive methods of diagnosis and surgical treatment of brain diseases in children (opportunities and prospects): The dissertation of the doctor of medical Sciences / Iova A.S. — SPb, 1996. — 285 p.

11. Shabalov N.P. Neonatology: a training manual in 2 volumes — 3rd ed., Add. and Corr./ Shabalov N.P. — M.: MEDpress-inform, 2004. — 608 p.

12. Bonfioli AA, Orefice F. Toxoplasmosis. Semin Ophthalmol. [Internet] Jul-Sep 2005;20(3):129-41. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

13. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. [Internet] J Perinat Med. 2000;28:337-45. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

14. Paquet C, Yudin MH. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. [Internet] J Obstet Gynaecol Can. Jan 2013;35(1):78-9. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

15. McLeod R, Boyer K, Karrison T, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. Clin Infect Dis. [Internet] May 15 2006;42(10):1383-94. [Available from medline: <http://emedicine.medscape.com/article/1000028-clinical#showall>].

Авторский коллектив:

Сотников Семен Александрович — младший научный сотрудник НИЛ «Инновационные технологии медицинской навигации» Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач-нейрохирург Детской городской больницы № 1; тел. 8(812)735-91-11, +7-921-303-54-78, e-mail: sotnikov-sem@yandex.ru

Крюков Евгений Юрьевич — доцент кафедры детской невропатологии и нейрохирургии, старший научный сотрудник НИЛ «Инновационные технологии медицинской навигации» Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач-нейрохирург Детской городской больницы № 1, д.м.н.; тел. 8(812)735-91-11, e-mail: e.krukov@mail.ru

Иова Александр Сергеевич — заведующий кафедрой детской невропатологии и нейрохирургии, заведующий НИЛ «Инновационные технологии медицинской навигации» Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)445-10-44, e-mail: a_iova@mail.ru

Шабалов Николай Павлович — заведующий кафедрой и клиникой детских болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)292-33-53, e-mail: npshabalov@yandex.ru

Малкова Светлана Веленовна — врач-неонатолог Детской городской больницы № 1; тел.: 8(812)735-90-03, e-mail: 9219427515@gmail.ru

ВРОЖДЕННАЯ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

А.Ю. Туктарова¹, В.В. Васильев^{1,2}, И.А. Иващенко¹, Г.М. Ушакова¹

¹ Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

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

Congenital cytomegalovirus infection (clinical report)

A.Yu. Tuktarova¹, V.V. Vasilev^{1,2}, I.A. Ivashchenko¹, G.M. Ushakova¹

¹ Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

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

Введение

Врожденная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. Показатель заболеваемости врожденной ЦМВИ в РФ в 2009 г. составил 12,2 на 100 000 родившихся живыми [1]. Однако в связи с отсутствием стандартного определения случая врожденной ЦМВИ, консенсуса по методологии постановки диагноза истинная распространенность этой инфекции остается неизвестной.

Врожденная ЦМВИ является основной из причин нейросенсорной тугоухости, психоневрологических, соматических нарушений, нередко приводящих к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни. Заражение плода может происходить не только при первичном инфицировании во время беременности, но и при реактивации ЦМВИ, причем до 75 % случаев врожденной ЦМВИ связано с заражением плода именно при реактивации латентной инфекции у матери [2]. Это обстоятельство определяет клиническую целесообразность скрининга беременных и, в ряде случаев, их лабораторный мониторинг [3–5].

В РФ отсутствуют официальные клинические рекомендации по диагностике и ведению беременных с риском развития врожденной ЦМВИ. Следствием этого является низкая медицинская активность в период беременности с целью как уточнения факта заражения (амниоцентез — редкость, кордоцентез — казуистика), так и снижения риска трансплацентарной передачи вируса и минимизации последствий его передачи (антенатальное назначение противовирусных средств) [6]. Отсутствие настороженности в отношении вероятности врожденной ЦМВИ, недостаточная

подготовка специалистов женских консультаций, родильных домов в области инфекционной патологии приводят к поздней диагностике заболевания, несвоевременному началу терапии и, как следствие, — к более тяжелому течению болезни, ухудшению исходов.

Клинический случай

Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени тяжести, бессимптомной бактериурии, многоводия (с 36 недель беременности). На сроке гестации 35–36 недель отмечались зудящие, пузырьковые высыпания на половых органах, специфического лечения не проводилось.

Матери 18 лет, хронические, венерические заболевания, вредные привычки отрицает. *На учете в женской консультации Санкт-Петербурга состояла с 31-й недели гестации*¹. Обследована на вирусные гепатиты В, С, ВИЧ-инфекцию, сифилис, хламидии, микоплазмы, уреоплазмы (результаты отрицательны). *На маркеры ЦМВИ, инфекции вирусами простого герпеса 1-го, 2-го типов, токсоплазмоза, краснухи, парвовирусной В19 инфекции обследование не проводилось*. Группа крови матери А(II) Rh(+).

Выполнено два ультразвуковых исследования (УЗИ) плода. *Первое заключение: беременность 18 недель. Гиперэхогенный кишечник у плода, расширение межворсинчатого пространства — исключить внутриутробную инфекцию*. Второе заключение: беременность 36 недель 2 дня. Гидроцеле.

Роды первые на сроке 38–39 недель гестации, в головном предлежании, физиологические, стремительные, безводный период 1 ч. Околоплодные воды светлые, более 2 л. Оценка по Апгар 8/9 бал-

¹ Здесь и далее курсивом выделены те действия (или их отсутствие), которые, по мнению авторов, оказали значимое влияние на клиническую ситуацию, течение и исход заболевания или выполнялись неадекватно ситуации.

лов. Вес 2780 г, длина 50 см, окружность головы 31 см, окружность груди 30 см. К груди приложен в родильном зале. Гистология последа: продуктивный плацентит. Хроническая субкомпенсированная недостаточность плаценты.

Состояние в родильном доме с рождения удовлетворительное. Находился на совместном пребывании, кормился грудью, докорм из рожка. На 3-е сутки жизни желтушность кожных покровов, с 5-х суток жизни ахолический стул. Вакцинация в роддоме БЦЖ-М и против гепатита В не проводилась — отказ родителей. При обследовании: в клиническом анализе крови лейкоцитоз до $33,7 \times 10^9/\text{л}$ с палочкоядерным сдвигом до 17%, умеренная полицитемия, тромбоцитопения до $103 \times 10^9/\text{л}$, повышение аланинаминотрансферазы (далее — АЛТ) 69 ед./л (норма до 50), аспаратаминотрансфераза (далее — АСТ) 102 ед./л (норма — до 140), общий билирубин 115 ммоль/л (прямой — 81 ммоль/л). Проводилось лечение ампициллином (150 мг/кг/сутки внутримышечно 6 дней).

В последующие дни нарастала желтуха, в связи с чем на 7-е сутки жизни ребенок переведен в отделение патологии новорожденных детской больницы с диагнозом: «Внутриамниотическая инфекция (ВАИ) (P39.2). Тромбоцитопения неясной этиологии. Врожденный гепатит, неясной этиологии?»

При поступлении в стационар общее состояние расценено как средней степени тяжести за счет течения инфекционного процесса, выраженной неврологической симптоматики. В последующие дни наблюдалось ухудшение состояния в виде нарастания гипертензионно-гидроцефального синдрома (поза «лягавой собаки», вынужденное положение головы за счет дефанса затылочных мышц, афоничный болезненный крик, отсутствие реакции на звуки, фиксации взгляда, стабизм, тремор и дистония кистей, гипертенус), проявлений врожденного гепатита (гепатоспленомегалия, гиперферментемия, гипербилирубинемия, в основном за счет прямой фракции, ахолический стул, моча темного цвета).

В гемограмме сохранялся лейкоцитоз до $17 \times 10^9/\text{л}$, моноцитоз до 15%, в динамике ускорение СОЭ до 36 мм/ч, явления анемии. Биохимические показатели крови, гиперферментемия, АЛТ 265 ед./л, АСТ 314 ед./л, гипербилирубинемия за счет прямой фракции. В общем анализе мочи бактериурия, в динамике возрастная норма. В копрограмме ферментативные нарушения, в динамике возрастная норма.

УЗИ головного мозга: множественные субэпидимальные кисты с двух сторон. Утолщение стенки сосудов таламусов. УЗИ брюшной полости: печень +3,0 см, край острый. Воротная вена — норма. Печеночные вены не расширены. Холедох не расширен. Подчеркнуты стенки внутрипеченочных сосудов. Желчный пузырь частично сокращен.

Селезенка +1,5 см. Поджелудочная железа скрыта за газами. Почки — повышенная экзогенность коркового слоя. Мочевой пузырь — норма. Надпочечники без особенностей.

Осмотр офтальмолога — врожденный дакриоцистит правого глаза. Офтальмопатия новорожденных обоих глаз. Оптические среды прозрачны. На глазном дне обоих глаз центральные вены не расширены, не изменены, остатки ретинальных геморрагий в назальных квадрантах правого глаза.

Первое этиологическое обследование ребенка проведено на 10-е сутки жизни, методом ИФА обнаружены специфические IgM, G к ЦМВ, ПЦР крови ребенка — обнаружен генетический материал ЦМВ, в цереброспинальной жидкости ПЦР ЦМВ отрицательная.

Исследование задержанной вызванной отоакустической эмиссии и коротколатентных слуховых вызванных потенциалов — не зарегистрированы справа и слева.

На ЭЭГ: дезорганизованная активность в виде высокоамплитудного дельта-ритма. Быстрые волны практически не зарегистрированы. Эпилептической активности в данной записи не зарегистрировано. Заключение: диффузная медленная активность, возможно формирование гипсаритмии.

Противовирусная терапия назначена с 15-го дня жизни: «Зовиракс» 60 мг/кг/сутки в течение 7 суток и «Неоцитотект» внутривенно капельно 2 мл/кг через 96 ч (7 введений). При повторном обследовании ребенка после лечения сохранялись специфические Ig M, G к ЦМВ, ПЦР крови положительная. У матери IgM к ЦМВ отрицательны, IgG к ЦМВ положительны.

Повторная этиотропная терапия проводилась ганцикловиром (5 мг/кг каждые 12 ч внутривенно 21 день), после чего в крови ребенка продолжал обнаруживаться генетический материал ЦМВ (ПЦР), специфические IgM к ЦМВ отрицательны, Ig G к ЦМВ положительны. У матери IgM к ЦМВ отрицательны, IgG к ЦМВ положительны, ПЦР крови ЦМВ отрицательная.

На фоне комплексной терапии с применением ганцикловира отмечалась стабилизация состояния с возраста 3 недель, отчетливая положительная динамика с возраста 1,5 месяцев. Выписан домой в стабильном относительно-удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра в возрасте 2 месяца 15 дней с диагнозом «Внутриамниотическая инфекция (ВАИ) цитомегаловирусной этиологии с поражением ЦНС (врожденный энцефалит, синдром ВЧГ и двигательных расстройств) и печени (врожденный гепатит). Внутрижелудочковое кровоизлияние с 2 сторон. Задержка внутриутробного развития, гипотрофия. Анемия новорожденных. Врожденный дакриоцистит. Пупочная грыжа».

В возрасте 4 месяца ребенок поступил в отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций с диагнозом «Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Нейросенсорная тугоухость. Задержка психомоторного развития». Жалобы на задержку психомоторного развития, ежедневную потерю в весе до 10–20 г/сут, снижение аппетита, отсутствие реакции на звуковые раздражители.

При поступлении состояние средней тяжести по заболеванию, самочувствие удовлетворительное. Температура тела 36,6° С. Кожа, видимые слизистые без сыпи, кожа и склеры субиктеричны. Зев «чистый». Периферические лимфоузлы не увеличены. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 136 уд./мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. Частота дыхательных движений (ЧДД) 36 в мин. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 4,5 см ниже края реберной дуги, селезенка +5,5 см. Стул кашицеобразный. Диурез не нарушен.

В неврологическом статусе: череп симметричен. Большой родничок 4×4 см, на уровне краев черепа. Со стороны черепно-мозговых нервов: зрачки D=S, фотореакции симметричны, глазные щели D=S, движение главных яблок в полном объеме. За предметом прослеживает. Реакция на звуки отсутствует. Лицевая мускулатура симметрична. Язык в ротовой полости по средней линии. Мышечный тонус снижен диффузно. Сухожильные рефлексы D=S. Брюшные рефлексы сохранены. Менингеальные симптомы отрицательные. Опора слабая, практически отсутствует. При тракции за руки не подтягивается, на животе голову не поднимает.

В клиническом анализе крови умеренный лейкоцитоз до $14 \times 10^9/\text{л}$, лейкоцитарная формула не изменена, ускорение СОЭ до 40 мм/ч. В общем анализе мочи без особенностей. В биохимическом анализе крови сохраняется гиперферментемия (АЛТ 596 ед/л, АСТ 329 ед/л), гипербилирубинемия за счет прямой фракции.

УЗИ брюшной полости: левая доля печени не увеличена, толщина 34 мм. Правая доля не увеличена. Косо-вертикальный размер 68 мм. Структура паренхимы однородная. Очаговые образования не локализируются. Эхогенность паренхимы нормальная. Сосудистый рисунок, звукопроводимость — не изменены. Печеночные вены не расширены. Воротная вена 3,5 мм, селезеночная вена 1,9 мм. Холедох не расширен. Внутривенные протоки не локализируются. Размеры желчного пузыря 30×2 мм (сокращен после еды). Форма овальная. Стенки не уплотнены, не утолщены. Внутриполостные включения не локализируются. Размеры головки — тела — хвоста поджелудочной железы

9×8×9 мм. Контуры ровные, четкие. Эхогенность равна эхогенности печени. Вирсунгов проток не расширен. Очаговые образования не локализируются. Селезенка увеличена +3,5 см, размеры 80×35 мм. Контуры ровные, четкие. Структура паренхимы однородная. Очаговые образования не локализируются. Внутривенные и забрюшинные лимфатические узлы не локализируются. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Эластография печени (исследование проведено на аппарате FibroScan 502 фирмы ECHOSENS S.A.) из серии 10 измерений плотности печени общий результат эластичности (stiffness) составляет 10,6 кПа, что может соответствовать F III (3) стадии по METAVIR.

УЗИ головного мозга: смещения срединных структур нет. Ликворные пути проходимы. Легкая вентрикулодилатация боковых желудочков преимущественно за счет задних рогов, справа больше, чем слева. УЗ-признаки гигантской субэпендимальной многокамерной кисты слева 17×5 мм (последствия внутриутробной инфекции) без признаков компрессии окружающих тканей и ликворных путей. Линтикуло-стриарная васкулопатия с двух сторон.

КТ головного мозга: данных за объемное образование головного мозга не получено. Резидуальные изменения головного мозга.

Акустические и слуховые вызванные потенциалы: выявляются признаки нарушения слуховой афферентации на периферическом уровне с двух сторон.

Зрительные вызванные потенциалы: нарушения проведения зрительной афферентации по зрительным путям головного мозга с двух сторон не выявлено. Функциональная активность корковых нейронов зрительного анализатора в норме с двух сторон.

На ЭЭГ в фоновой записи доминирует тета-ритм. Легкие диффузные нарушения биоэлектрической активности головного мозга. Ирритация коры головного мозга диффузного характера легкой степени. Очагов, пароксизмов, типичных эпилептических комплексов нет.

В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа сохраняются IgM, G к ЦМВ, положительная ПЦР ДНК ЦМВ в крови. Проведен курс специфической терапии («Неоцитотект» 1 мл/кг внутривенно капельно каждые 48 ч, всего — 3 введения). Повторного этиологического обследования не проводилось, оно рекомендовано через 3 месяца.

За время лечения состояние ребенка с положительной динамикой: самочувствие удовлетворительное, исчезла желтуха. Кожные покровы и видимые бледно-розовые. Периферические лимфатические узлы не увеличены. ЧСС 136 уд./мин.

Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧДД 36 в мин. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги + 4 см, селезенка + 4,5 см. Стул кашицеобразный. Диурез не нарушен.

В неврологическом статусе отчетливая положительная динамика: опора крепкая, на полную стопу. При тракции за руки подтягивается. На животе голову поднимает, удерживает. Однако реакция на звуки отсутствует, сохраняется диффузное снижение мышечного тонуса.

Общее время пребывания в стационаре НИИ детских инфекций составило 30 дней. Выписан домой в стабильном удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра, невролога, инфекциониста, ЛОР-врача по месту жительства с диагнозом «Врожденная цитомегаловирусная инфекция с поражением головного мозга и печени. Нейросенсорная тугоухость. Задержка психомоторного развития».

Обсуждение

Приведенный клинический случай представляет собой интерес, в первую очередь, как образец неадекватного ведения беременности и отсутствия преемственности в системе «женская консультация – родильный дом»:

1. Женщина состоит на учете в женской консультации с 31-й недели гестации, при этом первое УЗ-исследование выполнено на сроке беременности 18 недель. Восемнадцатилетняя беременная может и не знать, что ранняя постановка на учет – залог того, что она будет находиться под постоянным наблюдением специалистов. Однако специалист, выполнявший УЗИ плода беременной, не может не знать, что ранняя постановка беременной на учет – один из основных критериев качества работы женской консультации [7, приложение 1, п. 10]. В данном случае в течение 12 недель ни один медицинский работник юридически не принимал участия в ведении беременной.

2. Скрининг беременных на ЦМВИ не входит в перечень диагностических мероприятий в амбулаторных условиях [7, приложение 5]. Однако почему не выполнено обследование на краснуху и токсоплазмоз, что предписывает тот же руководящий документ? При УЗ-исследовании на сроке 18 недель описаны признаки врожденной патологии плода, в заключении указано: «исключить внутриутробную инфекцию». Роды состоялись в сроке 38–39 недель. Вопрос: почему лечащий врач никак не отреагировал на заключение специалиста по УЗИ? Приказ Минздрава [7] предписывает направлять таких беременных в перинатальные центры. Почему этого не было сделано хотя бы в сроке 31-й недели гестации?

3. Отсутствие преемственности в деятельности женской консультации и родильного дома (нередко имеет место [8, 9]) привело к тому, что ребенку с клинико-лабораторными признаками, подозрительными на врожденную инфекцию (результаты УЗИ плода в женской консультации на сроке 18 (!) недель гестации, отсутствие у матери исследований на маркеры TORCH-комплекса во время беременности, гепатит, энцефалит, синдром внутричерепной гипертензии в раннем неонатальном периоде) за 6 суток пребывания в родильном доме не предпринято попыток выяснить возможную этиологию заболевания, а терапевтическая тактика ограничилась назначением ампициллина (вероятно, по причине лейкоцитоза). Срок выполнения ПЦР – 1 сутки, к моменту перевода в детскую больницу ребенок уже мог получать противовирусную терапию 3–5 суток (или был бы переведен раньше).

4. Диагноз (перевода из родильного дома в отделение патологии новорожденных детской больницы и при выписке из нее) «Внутриамниотическая инфекция цитомегаловирусной этиологии...» в данном случае неправомерен, потому что ВАИ имеет совершенно четкие клинико-лабораторные критерии, к числу которых относится выявление возбудителя в амниотической жидкости ДО родов. Вероятно, такой диагноз сформулирован для того, чтобы избежать термина «врожденная инфекция», т.к. врожденные инфекции не являются страховым случаем.

5. В отсутствие национальных клинических рекомендаций по лечению врожденной ЦМВИ у новорожденных, вероятно, следует пользоваться результатами зарубежного опыта [4], которые свидетельствуют, что оптимальным противовирусным препаратом в данном случае является ганцикловир, а не ацикловир.

6. Практический опыт Научно-исследовательского института детских инфекций показывает нецелесообразность ни серологических, ни молекулярно-генетических исследований непосредственно после проведения этиотропной терапии ЦМВИ. Именно поэтому после того, как в НИИ был проведен курс терапии «Неоцитотектом» в связи с продолжением выявления положительной ПЦР крови ребенка, повторное исследование и не было назначено сразу, а отсрочено на 3 месяца. Не было никакой необходимости исследовать кровь матери, к тому же в динамике, если ЦМВИ доказана у ребенка и он (ребенок) получает противовирусные препараты. Другое дело, что на наличие генетического материала ЦМВ надо было бы исследовать слюну и грудное молоко матери К КОНЦУ курса противовирусной терапии у ребенка для решения вопроса, не продолжает ли мать являться источником инфекции и если да – обсуждать перспективу отказа от грудного вскармливания.

7. Безусловно, ребенок нуждается в дальнейшем наблюдении целого ряда специалистов, в том числе — в области перинатальных гепатитов в связи с выраженным фиброзом по данным эластографии.

Заключение

Приведенный клинический пример в очередной раз подчеркивает необходимость обучения работников женских консультаций и родильных домов современным знаниям об инфекционном процессе. Даже на фоне адекватного этиотропного лечения не удалось избежать таких осложнений, как нейросенсорная тугоухость, поражение головного мозга и печени, что лишний раз доказывает целесообразность лабораторного мониторинга за герпетической и особенно ЦМВ-инфекцией (в связи с высокой частотой реактивации за время беременности и риском передачи вирусов плоду в это время).

Литература

1. Лялина, Л.В. Проблемы клинической и эпидемиологической диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции / Л.В. Лялина [и др.] // Эфферентная терапия — 2010. — Т. 16, № 4. — С. 89–93.
2. Wang, C. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection / C. Wang [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2011. — V. 52, № 2. — P. 11–13.
3. Coll, O. Guidelines on CMV congenital infection WAPM Perinatal Infections Working Group / O. Coll [et al.] // J. Perinat. Med. — 2009. — V. 37 (5). — P. 433–445.
4. Lazzarotto, T. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: A case report and review of the literature / T. Lazzarotto [et al.] // Scand J Clin Lab Invest Suppl. — 2014. — V. 74 (244). — P. 34–40.
5. Yinon, Y. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / Y. Yinon, D. Farine, M.H. Yudin // Obstet. Gynecol. Surv. — 2010. — V. 65 (11). — P. 736–743.
6. Лобзин, Ю.В. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 2. — С. 14–24.

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». — <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

8. Васильев, В.В. Врожденные инфекции в практике семейного врача / В.В. Васильев // Российский семейный врач — 2013. — Т. 17, № 1. — С. 16–22.

9. Васильев, В.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная-плод-ребенок первого года жизни / В.В. Васильев [и др.] // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92–97.

References

1. Ljalina, L.V. Jfferentnaja terapija — 2010. — Т.16, №4. — С. 89 — 93.
2. Wang C. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection / Wang C., Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. // Clin. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 52, № 2. — P. 11-13.
3. Coll O., Benoist G., Ville Y., Weisman L.E. et al Guidelines on CMV congenital infection WAPM Perinatal Infections Working Group. J. Perinat. Med. 2009 37(5): 433-45.
4. Lazzarotto T., Gabrielli L., Guerra B., Cervi F., Piccirilli G, Simonazzi G, Chierighin A, Bellini F, Landini MP. Diagnosis and prognosis of congenital CMV infection: A case report and review of the literature. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 2014;74(244):34-40.
5. Yinon Y, Farine D, Yudin M.H. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy / // Obstet. Gynecol. Surv. 2010 65(11):736-43.
6. Lobzin Yu.V. Zhurnal infektologii. 2010; 2 (2): 14-24.
7. The Ministry of Health of the Russian Federation. The order from November 1, 2012 N 572n «The establishment of policy for medical care on the profile «Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)» [Internet resource]. Access: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.
8. Vasilev, V.V. Rossijskij semejnyj vrach — 2013. — Т. 17, №1. — С. 16 — 22.
9. Vasilev V.V. rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92–97.

Авторский коллектив:

Туктарова Алсу Юнировна — младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: +7-921-635-88-32, e-mail: alsusha88@gambler.ru

Васильев Валерий Викторович — руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел. +7-921-940-93-84, e-mail: vcubed@yandex.ru

Иващенко Ирина Александровна — врач-невролог отделения нейроинфекций и органной патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: Iwa.set@mail.ru

Ушакова Галина Михайловна — врач-инфекционист поликлиники Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; e-mail: galaush@mail.ru

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТРОГО ВЯЛОГО ПАРАЛИЧА У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ ЛИ

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.В. Матюнина

Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Differential diagnosis of Acute Flaccid Paralysis in children: clinical case of Leigh disease

N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, N.V. Matyunina

Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Введение

Проблема острых вялых парезов (ОВП) в настоящее время является одной из наиболее значимых с медико-социальной точки зрения, особенно в детском возрасте. После успешной ликвидации натуральной оспы Всемирная ассамблея здравоохранения в 1988 г. объявила глобальную программу ликвидации полиомиелита. Период эффективной борьбы человечества с полиомиелитом насчитывает более 50 лет, когда были созданы вакцины на основе инактивированных и живых ослабленных вирусов полиомиелита. Благодаря массовой иммунизации против полиомиелита и поддержания на должном уровне качественного эпидемиологического надзора, территория Российской Федерации с 2002 г. сертифицирована как зона, свободная от полиомиелита [8]. Однако сертификация отдельных стран и даже регионов мира как свободных от полиомиелита не означает, что исчезла опасность возникновения случаев этого заболевания, до тех пор, пока в мире существуют отдельные очаги циркуляции дикого полиовируса [6, 8].

До введения массовой иммунизации против полиомиелита в СССР в середине 1950-х гг. регистрировалось от 10 до 13,5 тысяч случаев заболеваний этой инфекцией. После введения массовой иммунизации против полиомиелита (в 1960–1961 гг. было привито более 100 млн человек, или около 80% населения) заболеваемость полиомиелитом снизилась более чем в 200 раз (560 случаев в 1963 г. и 61 случай в 1967 г.). В последующие годы заболеваемость полиомиелитом продолжала снижаться и носила спорадический характер. В 1970-е гг. регистрировалось от 18 до 69 случаев полиомиелита. В 1980–1990-е гг. регистрировалась спорадическая заболеваемость, более 80% территорий страны были свободны от этой инфекции. Имели место локальные вспышки полиомиелита в 1982 г. в Республике Дагестан и Чечено-Ингушской Республике, в 1986 г. — в Республике Дагестан.

В 1995 г. в Чеченской Республике была зарегистрирована вспышка полиомиелита, в результате

которой заболело 144 ребенка, 5 случаев заболевания полиомиелитом зарегистрировано в Ингушетии. Заболевания имели место преимущественно среди непривитых детей в возрасте до 7 лет, из которых большая часть — в возрасте до 4 лет. Причиной вспышки послужило резкое ухудшение социально-политической обстановки на этих территориях и, как следствие, снижение активности проведения профилактических прививок против полиомиелита [5, 9]. С января 2010 г. в Республике Таджикистан, сертифицированной как территория, свободная от полиомиелита, зарегистрировано более 500 случаев острых вялых параличей с подозрением на паралитический полиомиелит, в 183 случаях подтверждено наличие дикого полиовируса. Учитывая интенсивность миграционных потоков из Республики Таджикистан, существует риск завоза «дикого» полиовируса на территорию России. На сегодняшний день в России диагностировано 16 случаев, связанных с заражением полиомиелитом. Всего признаны больными 7 человек, еще 9 — носители вируса. В настоящее время сохраняется угроза заноса дикого полиовируса из 3 эндемичных стран (Нигерия, Пакистан и Афганистан) в страны, свободные от полиомиелита [6].

В начале XXI в. в процессе ликвидации полиомиелита в ряде стран (Доминиканская Республика, Республика Гаити, Филиппины, Мадагаскар, Индонезия) были зарегистрированы вспышки заболеваний с явлениями ОВП, обусловленные вакцинородственными полиовирусами [5, 6]. В основе стратегии борьбы с полиомиелитом, наряду с массовой вакцинацией детей, лежит строгий клинико-эпидемиологический надзор за всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом острого вялого паралича (ОВП) у детей до 15 лет, учитывая, что основу клинической картины паралитических форм полиомиелита составляют вялые парезы и параличи [1, 2, 5, 8]. С 1996 г. в нашей стране в целях ликвидации полиомиелита введен эпидемиологический надзор за ОВП среди детей до 15 лет. В соответствии с определением стан-

дартного случая под ОВП понимают любой случай остро возникшего паралича (пареза) в одной или нескольких конечностях у детей до 15 лет. Одним из важнейших показателей качества эпиднадзора и способности медицинских работников не пропустить заболевание полиомиелитом является ежегодное выявление и регистрация случаев ОВП — не менее одного на 100 тысяч детей в возрасте до 15 лет. При этом особое внимание уделяется так называемым горячим случаям ОВП, к которым, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, относятся заболевшие дети с явлениями ОВП до 5 лет, не привитые против полиомиелита или имеющие менее 3 прививок, а также больные дети с явлениями ОВП (до 15 лет) среди беженцев, вынужденных переселенцев, цыганского населения, прибывшие из зон военных конфликтов или имевшие контакт с лицами, прибывшими из эндемичных по полиомиелиту стран [3, 9].

К заболеваниям у детей, сопровождающимся развитием ОВП и подлежащим эпидемиологическому расследованию, наряду с инфекционными поражениями периферической нервной системы и спинного мозга (полиневропатии, полиомиелит, миелиты, мононевропатии), относятся травматические невропатии, а также относительно редко встречающиеся опухоли спинного мозга, которые, развиваясь на уровне поясничного утолщения, могут проявляться вялым парезом. Однако под маской ОВП могут протекать различные заболевания, такие как: декомпенсация перинатального поражения ЦНС, опухоли головного или спинного мозга, демиелинизирующие заболевания ЦНС, транзиторные нарушения кровообращения головного и спинного мозга, ботулизм, черепно-мозговая травма, врожденная нервно-мышечная патология, а также наследственные болезни обмена веществ (митохондриальные заболевания) [5, 8]. Последнее приобретает актуальность, так как часто манифестирует в раннем детском возрасте, особенно у непривитых детей. Наследственные болезни обмена веществ (НБО) — это моногенно наследующиеся заболевания, обусловленные мутациями генов, под контролем которых осуществляется синтез полипептидов (белков), выполняющих различные функции (структурные, иммунной защиты, ферментного катализа, транспортные). Наследование происходит по различным типам: аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному, X-сцепленному рецессивному и митохондриальному. В соответствии с клинической классификацией НБО митохондриальные болезни, так же, как болезни обмена жирных кислот и гликогенозы, относятся к группе НБО с нарушением образования и утилизации энергии [4, 7, 10]. Дебют митохондриальных заболеваний происходит в раннем детском возрасте. Первые симптомы носят не-

специфический характер, в виде отставания моторного и/или психоречевого развития, появления утомляемости, мышечной слабости, дискоординации движений, что затрудняет своевременную диагностику митохондриальных болезней обмена веществ. Основным биохимический признак митохондриальной дисфункции — лактатацидоз [6]. Прогрессирование заболевания ведет к развитию двигательных нарушений с поражением ЦНС и других органов и систем организма. О трудностях дифференциальной диагностики острого вялого пареза и митохондриальных заболеваний свидетельствует следующее наблюдение.

Клинический случай

Ребенок Д., 1 год 9 мес. находился на стационарном лечении в Научно-исследовательском институте детских инфекции (НИИДИ) с 20.06.13 г. по 18.07.13 г. Мальчик поступил с диагнозом: острый вялый парез?

Анамнез заболевания: ребенок с 02.04.13 г. по 10.04.13 г. перенес ОРВИ, через 2 недели появилась слабость в мышцах ног, ребенок перестал ходить. В дальнейшем отмечалось постепенное нарастание неврологического дефицита: 04.05.13 г. — ребенок не мог сидеть без поддержки, появилась атаксия, периодически нистагм, 20.05.13 г. — поперхивания при еде, редкая рвота, 14.06.13 г. — появились эпизоды тахипноэ. В течение 2 месяцев ребенок потерял в весе 1,5 кг.

Ввиду прогрессирующей неврологической симптоматики и потери веса ребенок 18.06.13 г. госпитализирован в ДГБ № 19 с подозрением на объемное образование головного мозга. Проведено КТ-обследование головного мозга. Данных за объемное образование не получено. Учитывая взаимосвязь появления неврологической симптоматики с перенесенным инфекционным заболеванием, пациент для уточнения диагноза переведен в НИИДИ с диагнозом: острый вялый парез?

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности (1-я — замершая), протекавшей с угрозой прерывания. Роды на 38/39 неделе, масса тела — 3500 г, Апгар 7/8 баллов. Затяжная желтуха новорожденных (до 1 мес.). В возрасте 3 недель — везикулопустулез, гнойный омфалит. С рождения нарушение сна (ночная бессонница). С 10 мес. — снижение прибавки в весе. Моторное развитие с легкой темповой задержкой: начал ходить в 1,5 года, быстрая утомляемость при ходьбе, ребенок часто присаживался на корточки. Амбулаторно наблюдался неврологом с диагнозом — перинатальное поражение ЦНС, темповая задержка моторного развития, миатонический синдром. Получал симптоматическое лечение, без эффекта. Прогрессировала мышечная слабость.

При поступлении в НИИДИ: состояние по неврологическому статусу тяжелое за счет преобладания двигательных нарушений (ребенок самостоятельно не удерживает голову в вертикальном положении, не сидит, не стоит). Сознание ясное. Психическое развитие, уровень речевого развития соответствуют возрасту. Глазная симптоматика — горизонтальный нистагм при взгляде в стороны, непостоянный вертикальный при взгляде вверх. Мимика симметричная, язык по средней линии, бульбарных нарушений нет. Диффузная мышечная гипотония, снижение мышечной силы в верхних и нижних конечностях до 2–3 баллов. Рефлексы глубокие и поверхностные симметричные, средней живости. Непостоянный симптом Бабинского с обеих сторон. На фоне нормальной температуры тела и стабильной гемодинамики отмечалось тахипноэ до 48–50 в 1 мин. В биохимическом анализе крови с повышением уровня лактата — до 5,1 ммоль/л (норма 0,5–2,2 ммоль/л). На основании клинико-анамнестических данных проводился дифференциальный диагноз между острым вялым парезом, энцефаломиелитом, наследственно-дегенеративным заболеванием, наследственными болезнями обмена веществ.

Согласно предполагаемому диагнозу, ребенку было проведено следующее обследование. Электронейромиографическое исследование от 21.06.13 г. — выявлены признаки поражения моторных волокон верхних и нижних конечностей аксонально-демиелинизирующего характера по полинейропатическому типу. Признаки выраженного аксонально-демиелинизирующего поражения сенсорных волокон периферических нервов верхних и нижних конечностей с 2 сторон по полинейропатическому типу. Проведена диагностическая люмбальная пункция 24.06.13 г. — цитоз 8/3, белок 0,3 г/л. В связи с тем, что ребенок раннего возраста поступает с подозрением на ОВП, были двукратно взяты образцы фекалий для вирусологического обследования на полиовирусы в региональной референс-лаборатории (в работе) и кал на энтеровирусы 23.06.13 г. — отрицательно. В крови методом ПЦР обнаружены ДНК ВПГ 1–2-го типа, ВЭБ, анализ ликвора (ПЦР ДНК ВПГ 1–2-го, 6-го типа, ВЭБ — отрицательно). 28.06.13 г. проведено МРТ головного мозга с контрастированием: МР-картина диффузных изменений ствола головного и спинного мозга на уровне верхних шейных сегментов С1–С3, которые, более вероятно, соответствуют воспалительному и/или демиелинизирующему процессу (энцефаломиелиту). Учитывая анамнез (развитие мышечной слабости в течение 2 мес.), наличие нормальных рефлексов с конечностей, данные МРТ, диагноз «острый вялый парез» вызывал сомнения.

Анализируя полученные результаты клинико-лабораторных, функциональных и лучевых ме-

тодов обследования, был выставлен клинический диагноз: энцефаломиелит микст-герпес-вирусной (ВЭБ+ВПГ 1, 2) этиологии, подострое течение. Проводилась терапия с включением противовирусных (ацикловир, виферон), противовоспалительных (метипред), антиоксидантных (цитофлавин) и нейрометаболических (пантогам, элькар) препаратов, на фоне которой отмечалась положительная динамика в виде нарастания мышечного тонуса, уменьшения атаксии, ребенок самостоятельно сидел, стоял у опоры. Ребенок выписан с клиническим улучшением 18.07.13 г. (провел в стационаре 28 койко-дней).

Принимая во внимание подострое начало заболевания в течение 2 месяцев, разнообразие неврологической симптоматики, наличие высокого уровня лактата в периферической крови, заподозрена митохондриальная патология, относящаяся к наследственным болезням обмена веществ (НБО). Ребенок проконсультирован генетиками. Образцы крови на ДНК-диагностику НБО отправлены в Медико-генетический научный центр РАМН в лабораторию наследственных болезней обмена веществ.

В период с ноября 2013 г. по январь 2014 г. мальчик повторно госпитализировался в НИИДИ с волнообразным ухудшением по неврологическому статусу на фоне обострения ОРВИ, с быстрой стабилизацией после неспецифической терапии. Получены результаты анализа кала на полиовирусы от 23.06.13 г. — отрицательно. Таким образом, клинический диагноз ребенка трактовался как энцефаломиелит микст-герпесвирусной (ВЭБ+ВПГ 1,2) этиологии, подострое течение. С 01.02.14 г. отмечается резкое нарастание неврологической (стволовой) симптоматики, дыхательной недостаточности, в связи с чем ребенок переведен на ИВЛ. Сознание на уровне 13–14 баллов по шкале комы Глазго, выполняет простые просьбы, пытается говорить. Глазные щели D>S, зрачки одинаковые — 3 мм, фотореакции живые. Выраженные глазодвигательные нарушения за счет пареза зрения вверх, в стороны. Корнеальные рефлексы вызываются, глоточный, небный рефлексы — сохранены. Периодически отмечается спонтанная двигательная активность — приподнимает ручки, пытается брать предметы. Диффузная мышечная гипотония, рефлексы высокие, симптом Бабинского с обеих сторон. Брюшные рефлексы живые. Менингеальных симптомов нет. Соматический статус: повышение АД до 120–140/70–80 мм рт. ст., температуры тела до 39°C (по центральному типу с отсутствием разницы между ректальной и аксиллярной). В лабораторных показателях на протяжении всего периода заболевания сохранялся высокий уровень лактата в периферической крови до 5,6 ммоль/л.

При проведении контрольного МРТ головного мозга — выраженное распространение патологического процесса в ЦНС: симметричное диффузное поражение стволовых структур и ножек мозжечка, патологические зоны вдоль субэпендимарных отделов задних рогов боковых желудочков на валик мозолистого тела, симметричные зоны патологического сигнала в области внутренней капсулы с обеих сторон с наличием кавитаций (рис.). По заключению специалистов МРТ-диагностики, изменения наиболее вероятно соответствуют заболеванию группы метаболических и токсических энцефалопатий (в ряд дифференциального диагноза включается лейкоцистозия с повышенным лактатом, болезнь Ли).

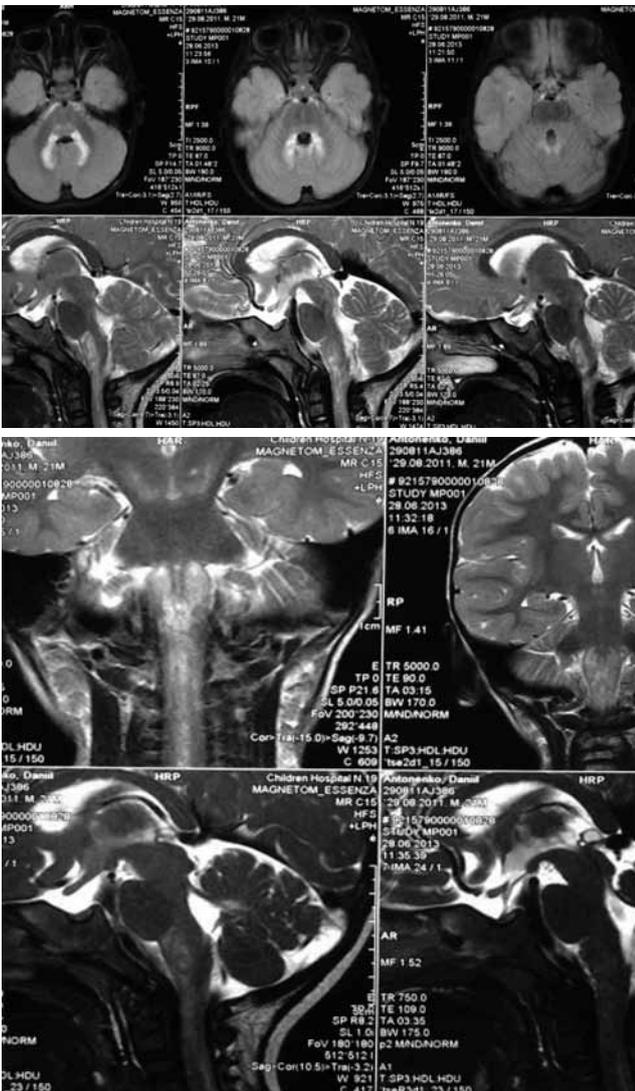


Рис. МРТ головного мозга больного Д., 1 год 9 мес.

При динамическом наблюдении за ребенком складывается впечатление, что выявление вирусов в крови, вероятнее всего, связано с сопутствующими

основному заболеванию инфекциями, усугубляющими течение неврологической патологии. С учетом анамнестических, клинико-лабораторных данных, результатов МРТ-исследований, проведенных в динамике, наиболее вероятно заболевание группы наследственных болезней обмена веществ с поражением ЦНС.

С целью уточнения диагноза в Медико-генетическом научном центре в лаборатории наследственных болезней обмена веществ проведена ДНК-диагностика, выявившая частые мутации в гене SURF1 с.845_846delCT в гомозиготном состоянии, что молекулярно-генетически соответствует синдрому Ли. Следовательно, окончательный диагноз: Подострая некротизирующая энцефаломиелопатия (болезнь Ли). Сопутствующий диагноз: Хроническая герпесвирусная инфекция.

Ребенок переведен в детский хоспис для дальнейшего пребывания. 10.10.14 г. — ребенок умер.

Выводы

1. Острые вялые парезы у детей раннего возраста требуют дифференциальной диагностики как с инфекционными заболеваниями нервной системы, так и при подостром развитии неврологической симптоматики с наследственными болезнями обмена веществ (митохондриальные болезни).

2. Распространенность и симметричность поражения вещества головного мозга по данным МРТ в сочетании неврологическим дефицитом являются основанием для обязательного генетического обследования (ДНК-диагностика).

3. Исходы НБО, как правило, неблагоприятны. Однако быстроту прогрессирования НБО определяют сопутствующие инфекционные агенты, как острые, так и хронические, что определяет важность их своевременного выявления и лечения.

4. В представленном клиническом случае подострое развитие неврологической симптоматики, изменение уровня лактата, симметричность поражения вещества головного мозга без накопления контраста послужили основанием заподозрить генетически опосредованное поражение ЦНС на фоне врожденного нарушения метаболизма, наблюдать и обследовать ребенка совместно с генетиками.

Литература

1. Информационное письмо ФГУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Роспотребнадзора от 31.03.2011 г. № 09/ФЦ/1365 «О работе Комиссии по диагностике полиомиелита и острых вялых параличей в 2010 г.».

2. Методические указания МУ 3.1.1.2360-08 «Эпидемиологический контроль за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в постсертификационный период». — Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 6 мая 2008 г.

3. Горелик, Е.Ю. Случай нейробластомы у ребенка раннего возраста, манифестировавшей синдромом острого вялого паралича / Е.Ю. Горелик [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 91–95.

4. Евтушенко, С.К. Неврологические проявления митохондриальных заболеваний у детей / С.К. Евтушенко [и др.] // Международный неврологический журнал. — 2012. — Т. 5 (51).

5. Лобзин, Ю.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути решения / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23–30.

6. Мартынова, Г.П. Острые вялые параличи у детей. Алгоритмы диагностики и тактика ведения — Методические рекомендации для врачей-педиатров, инфекционистов и неврологов / Г.П. Мартынова [и др.] — Красноярск, 2013. — Т. 5 (51).

7. Михайлова, С.В. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков / С.В. Михайлова, Е.Ю. Захарова, А.С. Петрухин. — М.: Литтерра, 2011. — 352 с.

8. Скрипченко, Н.В. Острые вялые параличи у детей : методические рекомендации / Н.В. Скрипченко. — СПб, 2003. — 87 с.

9. Скрипченко, Н.В. Инфекционные заболевания периферической нервной системы у детей : руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, В.Н. Команцев. — М.: Медицина, 2006. — 560 с.

10. Чупак, Э.Л. Наследственные болезни обмена веществ : учебное пособие для студентов лечебного и педиатрического факультетов, ординаторов, интернов / Э.Л. Чупак, А.Ф. Бабцева. — Благовещенск, 2012. — 32 с.

References

1. Информационное письмо FGUZ «Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii» Rospotrebnadzora ot 31.03.2011 g. № 09/FC/1365 «O rabote Komissii po diagnostike poliomielifita i ostryh vjalnyh paralichej v 2010 g.»

2. Metodicheskie ukazaniya MU 3.1.1.2360-08 «Jepidemiologicheskij kontrol' za poliomielifitom i ostrymi vjalnymi paralichami v postsertifikacionnyj period». — Utverzhdeny Rukovoditelem Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka 6 maja 2008 g.

3. Gorelik E.Ju. Sluchaj nejroblastomy u rebenka ranego vozrasta, manifestirovavshej sindromom ostrogo vjalogo paralicha / E.Ju. Gorelik, N.V. Skripchenko, A.P. Ljapin, A.V. Semenov // Zhurnal infektologii. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 91–95.

4. Evtushenko S.K. Nevrologicheskie projavlenija mitohondrial'nyh zabojevanij u detej / S.K. Evtushenko [i soavt.] // Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal. — 2012. — Т.5 (51)

5. Lobzin, Ju.V. Detskie infekcii na sovremennom jetape: problemy i puti reshenija / Ju.V. Lobzin [i soavt.] // Zhurnal infektologii. — 2009. — Т. 1, № 1. — С. 23–30.

6. Martynova G.P. Ostrye vjalnye paralichi u detej. Algoritmy diagnostiki i taktika vedenija — Metodicheskie rekomendacii dlja vrachej-pediatrov, infekcionistov i nevrologov / G.P. Martynova [i soavt.] — Krasnojarsk — 2013g. — 48s.

7. Mihajlova S.V., Zaharova E.Ju., Petruhin A.S. Nejrometabolicheskie zabojevanija u detej i podrostkov. — М.: Litterra. — 2011. — 352 s.

8. Skripchenko, N.V. Ostrye vjalnye paralichi u detej — Metodicheskie rekomendacii / N.V. Skripchenko — SPb — 2003g. — 87s.

9. Skripchenko. N.V. Infekcionnye zabojevanija perifericheskoj nervnoj sistemy u detej: rukovodstvo dlja vrachej / N.V. Skripchenko, V.N. Komancev. — М.: Medicina, 2006. — 560s.

10. Chupak Je.L., Babceva A.F. Nasledstvennye bolezni obmena veshhestv — uchebnoe posobie dlja studentov lechebnogo i pediatricheskogo fakul'tetov, ordinatorov, internov / Je.L. Chupak, A.F. Babceva — Blagoveshhensk — 2012g. — 32 s.

Авторский коллектив:

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: rmtc@mail.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Матюнина Наталия Викторовна — заочный аспирант отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: Natali-doktor@mail.ru

ХРОНИКА

25–26 ноября 2014 г. в Санкт-Петербурге прошла II научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация». В конференции приняли участие докладчики из России, Беларуси, Казахстана, Украины, Австрии, Германии и Венгрии. В ходе работы конференции за 2 дня 203 докладчика представили 93 доклада.

Первый доклад сделала С.В. Рычкова, начальник отдела по организации медицинской помощи матерям и детям Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. В своем докладе она осветила основные аспекты нынешнего состояния дел в области оказания педиатрической помощи в Санкт-Петербурге. Большой интерес вызвал доклад руководителя лаборатории клинической нейрофизиологии Научного центра неврологии РАМН, д.м.н., профессора В.В. Гнездицкого, посвященный тенденциям развития современной клинической нейрофизиологии. Проблемам и перспективам интраоперационного нейрофизиологического мониторинга был посвящен доклад д.м.н., профессора М.В. Александрова. Профессор В. Гризольд, директор Института нейроонкологии (г. Вена) представил доклад по диагностике и терапии паранеопластических синдромов. Д.м.н. В.Е. Карев (НИИ детских инфекций) обрисовал в своем докладе уникальный опыт Института детских инфекций в патоморфологической прижизненной диагностике нейроинфекций у детей.

В рамках секционных заседаний обсуждались вопросы электронейромиографической диагностики у детей и взрослых, транскраниальной магнитной стимуляции и вызванных потенциалов у детей при нейроинфекциях, нейрореабилитационных воздействий, ультразвукового исследования церебральной гемодинамики, теоретических и практических аспектов полисистемных заболеваний у детей, электроэнцефалографического исследования при широком спектре заболеваний и интоксикаций.

В рамках секции «Нейрореабилитация» большой интерес вызвал доклад профессора, д.м.н. Т.А. Лазебник, посвященный современным возможностям комплексной реабилитации детей с неврологическими отклонениями в Санкт-Петербурге. Сотрудниками НИИ детских инфекций в рамках секционного заседания был представлен опыт применения роботизированной механотерапии в реабилитации пациентов с по-

следствиями нейроинфекций и тактики вакцинопрофилактики детей с неврологическими нарушениями.

В ходе научной программы секций «Электронейромиография» и «Нейрофизиология и нейрореабилитация проводящих систем» были освещены вопросы применения основных нейрофизиологических методик с особым вниманием к диагностической и терапевтической транскраниальной магнитной стимуляции, подробное сообщение об этом методе представила профессор Д. Малли (г. Шопрон, Венгрия). Сотрудниками НИИ детских инфекций были доложены аспекты изменений невральности проводимости при кратковременной ишемии в оценке реабилитационного потенциала у детей с синдромом Гийена – Барре (А.В. Клишкин), особенности проведения транскраниальной магнитной стимуляции у детей (В.Б. Войтенков).

В рамках секции «Нейросонология и церебральная гемодинамика» активно обсуждалось применение ультразвукового исследования при широком спектре патологических состояний у взрослых и детей, интерес у слушателей вызвал ряд докладов, в частности, сотрудника НИИ детских инфекций Ю.П. Васильевой о роли нейросонографии в диагностике инфекционно-воспалительных поражений нервной системы у детей. В рамках секции «Теоретические аспекты и лечебно-диагностические возможности у детей с полисистемными функциональными нарушениями» большой интерес вызвали доклады профессора, д.м.н. В.А. Илюхиной о перинатальном энергодефиците в снижении уровня здоровья у детей, профессора, д.м.н. В.М. Шайтор о критериях диагностики и коррекции функциональных нарушений сердца у детей с церебральной дисфункцией перинатального генеза. Доклад об опыте применения основных нейрофизиологических методик для оценки функционального состояния центральной нервной системы у детей сделал сотрудник НИИ детских инфекций В.Б. Войтенков.

В ходе работы секций «ЭЭГ в диагностике эпилепсии», «Количественная ЭЭГ. Нейрофизиология психических функций» и «Интраоперационный нейрофизиологический мониторинг. Функциональная нейрохирургия» были освещены основные аспекты применения электроэнцефалографии при широком спектре неврологических, нейрохирургических и психиатрических заболеваний.

Секция «Нейроортопедия» под руководством генерального директора Санкт-Петербургского научно-практического центра медико-социальной экспертизы, протезирования и реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта, д.м.н., профессора И.В. Шведовченко собрала докладчиков из основных ортопедических учреждений г. Санкт-Петербурга. Большой интерес вызвал доклад И.В. Шведовченко по организации реабилитации в России, современному состоянию вопроса и нормативно-правовой базе.

Отличительной особенностью конференции было широкое изучение прикладных вопросов: отечественными и зарубежными экспертами было проведено 4 мастер-класса по электронейромиографии, транскраниальной магнитной стимуляции, микрополяризации и кинезиотейпированию, а также практическое занятие по алгоритмизации миографического исследования.

Научная программа конференции привлекла большое количество слушателей. Участие в работе приняли 350 слушателей из Санкт-Петербурга, Москвы, Казани, Екатеринбурга, Владимира, Нижнего Новгорода, Иркутска, Ярославля, Пскова, Сыктывкара, Минска, Киева, Владивостока, Ханты-Мансийска, Калининграда, Красноярска, Твери, Новосибирска, Калуги, Череповца, Таганрога, Ижевска, Белгорода, Астаны, Алма-Аты, Караганды, Чимкента, Краснодарска, Ставрополя, Воронежа, Мурманска, Петрозаводска, Челябинска, Обнинска и других городов.

Обсуждение представленных докладов проходило в живой, товарищеской обстановке и отличалось глубиной постановки вопросов и широтой обсуждаемых проблем. Формат конференции признан удачным, принято решение о проведении Третьей конференции «Клиническая нейрофизиология и нейрореабилитация» в ноябре 2015 г. в г. Санкт-Петербурге.

Подготовил В.Б. Войтенков

25 ноября 2014 г. в соответствии с планом проведения научно-практических мероприятий в 2014 г. государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (СЗГМУ им. И.И. Мечникова) в связи с высокой актуальностью проблемы социально-значимых инфекций не только в Санкт-Петербурге, но и во всей стране кафедрой инфекционных болезней совместно с Межрегиональной общественной организацией «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (МОО «АВИСПО») проведена конференция «Социально-значимые инфекции: ВИЧ/СПИД, гепатиты». В работе конференции принимали участие врачи-инфекционисты, члены МОО «АВИСПО», гастроэнтерологи, эпидемиологи, терапевты. Среди приглашенных гостей присутствовали родные основателя кафедры, основоположника патогенетического направления инфекционных болезней — Николая Константиновича Розенберга (М.В. Мухина, Л.Н. Дмитракова и Л.В. Розенберг), главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, на базе которой исторически располагается кафедра инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова, профессор А.А. Яковлев, заведующие кафедрами инфекционных болезней ведущих высших учебных заведений Санкт-Петербурга.

Мероприятие было приурочено к трехлетию создания кафедры инфекционных болезней СЗГМУ

им. И.И. Мечникова. Открыл конференцию заведующий кафедрой академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н. Ю.В. Лобзин. В своем докладе он осветил основные исторические этапы развития кафедры инфекционных болезней, созданной путем слияния трех коллективов, раскрыл вклад предыдущих поколений профессорско-преподавательского состава в развитие науки о «заразных болезнях человека» и перспективы дальнейшего развития кафедры. Было отмечено, что по сей день на кафедре бережно сохраняются и передаются из поколения в поколение славные традиции двух институтов, трех кафедр, заложенные ее основателями — выдающимися учеными, педагогами и клиницистами.

Программа конференции включала доклады ведущих специалистов города по вопросам наиболее актуальных инфекций. Заместитель главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» профессор кафедры, д.м.н. Е.В. Степанова в своем докладе «Особенности клинического течения, диагностики и лечения ВИЧ/СПИДа. XXI век» уделила внимание современной эпидемической ситуации ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге, в России и в мире. Она отметила особенности течения заболевания, появление значительного числа больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИДа, страдающих тяжелыми вторичными заболеваниями. На сегодняшний день вторичные заболевания и оппортунистические инфекции остаются лидирующей причиной смертности больных ВИЧ-инфекцией. Было отмечено, что антиретровирусная терапия назначается



Коллектив кафедры инфекционных болезней СЗГМУ им. И.И. Мечникова



Сотрудники кафедры СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Задний ряд слева направо: М.В. Мухина, В.В. Нечаев, Ю.В. Лобзин, А.А. Яковлев, Л.В. Розенберг. Передний ряд слева направо: Е.П. Гаврилова, А.Ф. Подлевский, В.К. Пригожина, Л.Н. Дмитракова

не всем нуждающимся в ней, определены причины этой проблемы и возможности ее решения. ВААРТ позволяет достаточно эффективно контролировать эпидемию ВИЧ/СПИДа с помощью новых комбинированных противовирусных препаратов, которые одновременно действуют на разные звенья патогенеза вируса, быстро снижают вирусную нагрузку и также обладают минимальным числом побочных эффектов. За счет этих факторов удается достичь максимальной приверженности к терапии у пациентов с ВИЧ-инфекцией и максимально повысить эффективность лечения.

Главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина профессор, д.м.н. А.А. Яковлев в докладе «Перспективы противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов» представил современное состояние вопросов противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов и ближайшие перспективы ее развития. Согласно анализу исследований противовирусных препаратов, к 2017 г. будут лицензированы и представлены на рынке РФ препараты, обладающие высокой противовирусной активностью, с высокой частотой развития устойчивого вирусологического ответа после проведенной терапии (до 98 % при хроническом гепатите С), а также минимальными побочными эффектами.

Таким образом, в рамках конференции еще раз были подняты актуальные вопросы современной инфектологии и возможности их решения.

Подготовила Е.С. Романова

17–18 октября 2014 г. состоялся Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».

Официальное открытие конгресса прошло 17 октября 2014 г. в конгресс-центре гостиницы «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1).

В церемонии открытия приняли участие специалисты из России и стран ближнего зарубежья (Казахстана, Молдавии, Украины, Узбекистана, Эстонии): руководители научно-исследовательских институтов, главные специалисты федеральных округов, заведующие кафедр, практикующие врачи, аспиранты, ординаторы, медицинские сестры.

Конгресс открыл академик Российской академии наук, директор Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор



Юрий Владимирович Лобзин, который обозначил основные проблемы инфекционной патологии у детей.

По окончании церемонии открытия состоялось пленарное заседание, на котором внештатный детский специалист по иммунопрофилактике Комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, доктор медицинских наук профессор **Сусанна Михайловна Харит** рассказала о нововведениях в национальный календарь прививок.

По завершении пленарного заседания науч-



ная программа конгресса продолжилась в формате секционных заседаний в конференц-залах гостиницы

Тематика научной программы секционных



заседаний первого дня работы конгресса:

- Вопросы безопасности и эффективности препаратов для терапии острых вирусных инфекций у детей. Мнение экспертов.
- Вакцинация: взгляд государства, врача, родителей.
- Эпидемиология и профилактика ротавирусной инфекции.
- Вакцинация: у страха глаза велики.
- Врожденные (внутриутробные) инфекции. Стандартное определение случая заболевания.
- Здоровая мама — здоровый ребенок.
- ВИЧ-инфекции.
- Острые респираторные заболевания и часто болеющие дети.
- Актуальные вопросы вакцинопрофилактики.
- Острые кишечные инфекции.
- Бактериальные инфекции.

В завершение научной части первого дня работы конгресса состоялось открытое совещание профильной комиссии под руководством Главного внештатного специалиста МЗ РФ по инфекционным болезням у детей

Тематика научной программы секционных заседаний второго дня работы конгресса:

- Тяжелые инфекции.
- Вирусные инфекции.
- Герпес-вирусные инфекции.
- Воздушно-капельные инфекции у детей в современных условиях (посвящается памяти профессора В.П. Дриневского).
- Свободная сессия.
- Туберкулез.
- Вакцинопрофилактика.
- Острые респираторные заболевания.
- Нейроинфекции.



Также в рамках научной программы было представлено 12 постерных докладов, в их числе 5 докладов воспитанников малого медицинского факультета «ЭСКУЛАП» ЭБО ГБОУ ДОО ДДЮТ «У Вознесенского моста» Адмиралтейского района Санкт-Петербурга под руководством профессора В.В. Малышева.



Работы были высоко оценены конкурсной комиссией конгресса, решено подготовить рекомендательные письма в отношении Е.Д. Фоминой, Л.А. Афанасенко, А.С. Карповой,

Ф.Н. Мицуна, К.В. Табунова для поступления в медицинские вузы.

В фойе гостиницы в тесной связи с программой конгресса была организована выставка, разместившаяся на площади 149 м².



В работе конгресса приняли участие 545 специалистов из всех федеральных округов Российской Федерации, в том числе недавно образованного Крымского федерального округа, и ближнего зарубежья.

Следует отметить большой интерес к конгрессу среди специалистов смежных специальностей, таких как: неврология, гастроэнтерология, неонатология, реаниматология, эндоскопия, реабилитология, пульмонология, психиатрия, дерматовенерология, нейрохирургия, эпилептология, кардиология и др.



16–17 апреля 2015 г. в Алматы (Республика Казахстан) состоится Международная научно-практическая конференция «**Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и медицинской паразитологии: современные технологии системы эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики**».

Организаторы:

Министерство здравоохранения Республики Казахстан, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова.

Научные направления Конференции

1. Совершенствование системы эпиднадзора и профилактических технологий при актуальных инфекциях.
2. Современные методы диагностики и лечения инфекционных болезней.
3. Протозоозные инвазии и гельминтозы человека.
4. Молекулярная эпидемиология инфекционных болезней.
5. Современные проблемы вакцинопрофилактики.
6. Актуальные проблемы ВИЧ/СПИД-ассоциированных инфекций (вирусные гепатиты, туберкулез и др.).

7. Инновационные подходы подготовки кадров по инфектологии, эпидемиологии и паразитологии.

Рабочая группа международного Оргкомитета Ответственный секретарь международного Оргкомитета (Россия):

доцент Валерий Михайлович Волжанин.
Тел./факс: +7(812)347-6453; e-mail: scs@niidi.ru
Секретарь международного Оргкомитета:
доцент Михаил Федорович Лебедев
Тел.: +7-921-951-17-91, e-mail: lmf53@mail.ru

Рабочая группа национального Оргкомитета Ответственные секретари национального Оргкомитета (Казахстан):

Профессор Бахыт Нургалиевна Кошерова
e-mail: bakosherova@mail.ru
Профессор Бахыткуль Тулегеновна Жакипбаева
e-mail: confalmaty2015@mail.ru
Секретариат национального Оргкомитета
Доцент д.м.н. Фарида Аркеновна Исакова
e-mail: faridais@rambler.ru
Доцент Ляйля Жулдасовна Алекушева
e-mail: alg-01.01@mail.ru

Место проведения: г. Алматы, ул. Толе би, 94, КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова

16–18 сентября 2015 г. в Иркутске состоится Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «**Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока**».

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Иркутский государственный медицинский университет.

Научные направления Конференции:

1. Мониторинг заболеваемости природно-очаговыми инфекциями в Сибири и Дальнем Востоке.
2. Этиология и патогенез природно-очаговых и других актуальных инфекций.
3. Этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия природно-очаговых и других актуальных инфекций.
4. Интенсивная терапия неотложных состояний при природно-очаговых и других актуальных инфекциях.
5. Вакцино- и химиопрофилактика.
6. Иммунодиагностика и иммунопрофилактика.

Рабочая группа Оргкомитета

Ответственные секретари Оргкомитета:
Профессор Курбан Аитович Аитов,
тел.: + 7-902-513-10-05; e-mail: aitov@mail.ru
Доцент Валерий Михайлович Волжанин:
тел./факс: 8(812)347-6453; + 7(921)961-36-44,
e-mail: scs@niidi.ru

Секретари Оргкомитета

Доцент Сергей Михайлович Захаренко,
тел.: 8(812)292-34-33; + 7-911-225-77-34,
e-mail: infectology_vma@mail.ru
Доцент Михаил Федорович Лебедев,
тел.: + 7-921-951-17-91; e-mail: lmf53@mail.ru

Административный секретариат Оргкомитета (прием тезисов, оплата тезисов, предварительная регистрация):

Вероника Петровна Чадина,
тел./факс: + 7-903-094-99-44;
e-mail: veronika-igm.spb@mail.ru

Предварительная регистрация — до 01 сентября 2015 г. Расходы, связанные с Вашим участием в работе Конференции, Оргкомитет не оплачивает.

Тезисы

Срок подачи тезисов — до 01 августа 2015 г.

Тезисы докладов направлять только по e-mail: veronika-igm.spb@mail.ru вложенным файлом, выполненным в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом с указанием фамилии и инициалов первого автора), вместе с отсканированной квитанцией об оплате публикационного взноса. В поле сообщения «Тема» указать: «Конференция Иркутск». Просим указывать контактный телефон и e-mail.

После отправки материалов обязательно убедиться в подтверждении получения Вашего сообщения редколлегией Конференции (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Доклады

Заявки на устные (количество авторов — строго не более двух) и стендовые доклады следует направлять в Оргкомитет до 1 августа 2015 г. только по адресу электронной почты: infectology_vma@mail.ru.

Стоимость аккредитации — 1000 рублей.

Стоимость одной публикации — 500 рублей.

Для членов Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням — бесплатно.

Квитанцию для оплаты можно распечатать на сайте www.ipoeasid.ru

Информационная поддержка:

Журнал инфектологии — www.ipoeasid.ru

Вестник инфектологии и паразитологии — www.infectology.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.jofin.elpub.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направляющего письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранские библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom arthrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 6 №1, 2014

Лекция

А.Ф. Попов
Лечение малярии (лекция) 5

Оригинальное исследование

Л.В. Волощук, А.Л. Мушкалина, Е.Г. Рожкова, П.В. Заришнюк, Т.Л. Тумина, Г.Л. Днепровская, М.И. Садыхова, А.А. Го
Особенности клинической картины орнитоза и респираторной микоплазменной инфекции во время вспышки 2012 г. 13

В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, А.В. Климкин
Характер нарушения проведения по центральным моторным путям у пациентов, перенесших серозный менингит 19

А.К. Иванов, Г.В. Максимов, С.Л. Мукомолов, Д.С. Эсмердзяева, М.Ю. Попов, Т.Л. Петрова, Е.А. Малащенко
Плевриты у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 24

Н.А. Мироманова
Состояние процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы у детей при гриппе А H1N1 pdm09 29

Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, П.В. Сарап
Значение иммунного статуса для прогноза хронизации боррелиозной инфекции 35

С.А. Семенов, Н.Ю. Семенова, К.Х. Чибиров, Г.А. Раскин, А.Н. Муравьев
Роль иммуногистохимического исследования в диагностике туберкулеза мочевого пузыря 41

С.В. Барамзина, А.А. Бонгаренко
Влияние дополнительной вакцинации взрослых на динамику показателей заболеваемости хронической HBV- инфекцией и её исходы 47

Л.А. Алексеева, Е.М. Мазаева, Н.В. Скрипченко, Н.Е. Монахова, Т.В. Бессонова
Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей 54

А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова
Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей 60

А.А. Сухорук, О.А. Герасимова, Е.В. Эсауленко
Цирроз печени как исход хронического гепатита С 67

Фармакоэкономика

А.В. Рудакова
Анализ затрат на антиретровирусную терапию первой линии в РФ 72

А.В. Самарина
Оценка эффективности затрат на проведение профилактики перинатального инфицирования ВИЧ и программ планирования семьи среди ВИЧ-инфицированных женщин 78

Эпидемиология

Н.Г. Малыш, Н.Д. Чемич, С.И. Доан, Ж.В. Хатынская, Т.Ю. Кирий
Современные аспекты эпидемиологии острых кишечных инфекций вирусной этиологии в Северо-Восточном регионе Украины 84

Клинический случай

Д.А. Лиознов, А.Н. Холодная, Ю.А. Васильева, С.Н. Минкевич
Случай впервые выявленной генетически детерминированной гипокалиемии у больной криптогенным сепсисом 90

К.Б. Курмангалиева, С.К. Атыгаева, А.Н. Жамбурчинова, Г.Е. Ширшикбаева
Случай болезни Лайма в эндемичном регионе 93

Хроника 95

Правила для авторов 100

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 6 №2, 2014

Оригинальное исследование

Н.И. Львов, А.А. Сомнина, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин
Особенности клинического течения острых респираторных заболеваний, вызванных аденовирусами эпидемически значимых серотипов 5

Г.П. Мартынова, И.А. Соловьева, А.Н. Алексеенко, Н.Ф. Кузнецова, А.Г. Южакова
Клинико-эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции у детей первого года жизни 12

Е.И. Белинская, В.В. Свистунов, В.А. Цинзерлинг
Псевдомембранозный колит по материалам аутопсий крупного многопрофильного стационара 17

Л.В. Говорова, Л.А. Алексеева, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, Т.В. Бессонова, Е.А. Гончарова
Влияние кортизола и соматотропного гормона на развитие оксидативного стресса у детей при критических состояниях инфекционной природы 25

Е.П. Селькова, Е.Ю. Рагциг, Н.В. Ермилова
Воспалительные изменения гортани у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями 32

Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская
Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае 36

А.Л. Перова, А.В. Рудакова, С.М. Харит
Эффективность конъюгированной пневмококковой вакцины для профилактики пневмококковых инфекций 43

В.М. Мицура
Значение некоторых генетических факторов для прогноза эффективности противовирусного лечения хронического гепатита С 48

Е.О. Шибяев, М.В. Понятишина, И.В. Хомченко, О.Е. Никитина
Клинико-лабораторная характеристика HBsAg-негативного хронического гепатита В у пациентов стационарного звена 55

М.В. Иванова, Н.В. Скрипченко, Н.В. Матюнина, А.А. Вильниц, В.Б. Войтенков
Новые возможности нейропротективной терапии при серозных менингитах у детей 59

И.Г. Самойлова
Алгоритм разработки медико-технологических стандартных операционных процедур в процессе внедрения стратегического управления медицинской организацией 65

Фармакоэкономика

А.В. Рудакова, С.М. Харит, А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин
Оценка предотвращенных затрат на терапию ротавирусной инфекции при вакцинации 5-валентной вакциной в Российской Федерации 71

Эпидемиология

Л.Ю. Волова, Е.В. Родина
Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди представителей коренных малочисленных народов Севера 76

Клинический случай

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, С.С. Жабров, А.В. Шекуров, А.В. Наговицын, А.В. Мишин, Е.В. Яковлева
Случай сероконверсии по HBsAg у пациента с HBeAg-негативным хроническим гепатитом В на фоне противовирусной терапии пегилированным интерфероном α -2a 83

Хроника 87

Правила для авторов 92

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 6 №3, 2014

Дискуссионная статья

Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев
Ключевые аспекты проблемы врожденных инфекций..... 5

Обзор

Е.П. Лукин
Энцефалит Нипа – опасный зооантропоноз Индо-Малайзийского региона Юго-Восточной Азии15
Е.С. Романова, Н.И. Кузнецов, Г.Ю. Старцева
Беталаейкин в терапии хронического гепатита С 27

История

Ю.В. Лобзин, Е.С. Романова
Кафедра инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. От прошлого к будущему..... 34

Оригинальное исследование

А.Б. Смоляничов, Д.А. Иволгин, И.И. Масленникова, О.В. Супильникова, И.А. Пирожков, А.Д. Крючкова
Маркеры инфекционных агентов в образцах пуповинной крови общественного регистра доноров 39

Т.Д. Григорьева, М.А. Белополюская, С.С. Вашукова, Н.Г. Макарова, Н.В. Андреева
Особенности лабораторных исследований при диагностике краснухи у беременных 44

А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, С.В. Ситникова
Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией 51

М.В. Королева
Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе 56

Н.И. Львов, М.М. Писарева, О.В. Мальцев, Ж.В. Бузницкая, В.С. Афанасьева, М.А. Михайлова, А.Го, М.А. Янина, Н.А. Резниченко, М.П. Грудинин, К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин
Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013 – 2014 гг. 62

Т.В. Антонова, Н.С. Жевнерова, М.А. Романова, А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов
Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно-жирового обмена 71

Т.В. Антонова, Н.С. Жевнерова, М.А. Романова, А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов
Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно-жирового обмена 71

Фармакоэкономика

Н.Ю. Пшеничная, Т.В. Москвитина, А.В. Чистяков, А.В. Усаткин
Применение препаратов системной энзимотерапии в комплексной терапии рожи: оценка с позиции фармакоэкономики 79

Эпидемиология

М.А. Бичурина, Н.И. Романенкова, Л.Н. Голицына, Н.Р. Розаева, О.И. Канаева, С.Г. Фомина, Т.И. Крайнова, Л.А. Шишко, Т.А. Гордиенко, В.А. Пьяных, Т.Г. Иванова, С.Н. Смельков, М.В. Лесникова, Н.А. Новикова
Роль энтеровируса ЕСНО 30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 г. 84

Клинический случай

А.А. Вильниц, О.В. Иозефович, С.М. Харит
Клинический случай энцефалопатии Кинсбурна 92

Е.Ю. Горелик, Н.В. Скрипченко, А.А. Вожик, А.А. Вильниц, М.В. Иванова
Случай повторных бактериальных гнойных менингитов у ребенка с аномалией развития внутреннего уха 97

А.Б. Конькова-Рейдман
Случай сочетанной этиологии суставного синдрома в клинической практике: иксодовый клещевой боррелиоз, серонегативный спондилоартрит 101

Хроника 103

Правила для авторов 109

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 6 №4, 2014

Обзор

Ю.В. Лобзин, М.В. Авдеева, С.В. Сигоренко, В.С. Лучкевич
Дисбаланс кишечной микробиоты как фактор риска кардиометаболических заболеваний 5

Лекция

В.А. Цинзерлинг
Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему 13

Оригинальное исследование

К.В. Жданов, Д.А. Гусев, К.В. Козлов, В.С. Сукачев, А.В. Шекуров, С.С. Жабров, Д.М. Шахманов, Д.В. Берг, К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, Т.М. Зубик
Взаимосвязь полиморфизмов гена ИЛ-28В, клинико-лабораторных и вирусологических показателей при хронической HCV-инфекции 19

О.Н. Сумливая, Н.Н. Воробьева, Ю.В. Каракулова
Постинфекционный синдром у реконвалесцентов иксодовых клещевых боррелиозов 27

А.Б. Конькова-Рейдман, О.Л. Рухтина, Ю.И. Буланьков, М.В. Рагзиховская
Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционных поражений центральной нервной системы у ВИЧ-позитивных пациентов 33

В.И. Пустовойт, С.С. Козлов, С.Г. Григорьев, Е.Я. Агоева, В.С. Турицин
Прогноз тяжести течения трихинеллеза 39

Н.И. Романенкова, О.И. Канаева, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева
Детекция неполиомиелитных энтеровирусов у детей с острыми вялыми параличами из организованных коллективов и семей мигрантов 43

Д.А. Лиознов, С.К. Сайфулина, А.О. Буеверов, И.В. Горбова, С.Л. Николаенко
Инфекция H. Pylori у больных острыми кишечными инфекциями 49

С.В. Барашкова
Морфометрическая оценка реактивности астроцитов у недоношенных и доношенных детей при инфекционной патологии 53

Е.А. Мурина, В.В. Васильев, З.А. Осипова, О.В. Голева, Е.С. Романова, С.Х. Кузюмчян
Результаты вирусологического наблюдения за внутриутробными инфекциями в Санкт-Петербурге 62

Организация здравоохранения

И.Г. Техова, М.Г. Дарьина, К.Н. Мовчан, Н.М. Хрусталева, Ю.В. Горелик, К.И. Русакевич
Спорные вопросы медико-статистического учета внутриутробных инфекций 69

Фармакоэкономика

В.Е. Шумлянская, А.В. Рудакова
Эффективность затрат на различные варианты диагностики туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией 73

Клинический случай

Г.П. Мартынова, Н.Ф. Кузнецова, Л.П. Альева, И.А. Кутищева
К проблеме диагностики врожденного туберкулеза (Клинический случай) 82

С.А. Сотников, Е.Ю. Крюков, А.С. Иова, Н.П. Шабалов, С.В. Малкова
Клинический случай генерализованного врожденного токсоплазмоза 87

А.Ю. Туктарова, В.В. Васильев, И.А. Иващенко, Г.М. Ушакова
Врожденная цитомегаловирусная инфекция (Клинический случай) 93

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, Н.В. Матюнина
Дифференциальная диагностика острого вялого паралича у детей: клинический случай болезни Ли 98

Хроника 103

Правила для авторов 106

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 6 №1, 2014

Lecture

A.F. Popov
Treatment of malaria (lecture) 5

Original Research

L.V. Voloshchuk, A.L. Mushkatina, E.G. Rozhkova,
P.V. Zarishnyuk, T.L. Tumina, G.L. Dneprovskaya,
M.I. Sadykhova, A.A. Go
Clinical features of ornithosis and respiratory mycoplasmosis
during an outbreak in 2012..... 13
V.B. Voitenkov, N.V. Skripchenko, N.V. Matyunina,
N.V. Klimkin
Central motor pathways involvement in patients with aseptic
meningitis 19
A.K. Ivanov, G.V. Maksimov, S.L. Mukomolov,
D.S. Esmerdayeva, M.Yu. Popov, T.L. Petrova,
E.A. Malashenkov
Pleurisy in tuberculosis and HIV-infected patients 24
N.A. Miromanova
Condition peroxidations and antioxidative systems
with children at the influenza A H1N1 pdm09 29
N.S. Minoranskaya, A.N. Uskov, P.V. Sarap
Importance of immune status for prognosis chronic borreliosis
infections..... 35
S.A. Semenov, N.Yu. Semenova, K.Kh. Chibirov,
G.A. Raskin, A.N. Muraviev
Immunohistochemical diagnosis of urinary bladder
tuberculosis..... 41
S.V. Baramzina, A.L. Bondarenko
Influence of supplementary immunization activities
for adults dynamics of chronic disease HBV-infection
and its outcomes 47
L.A. Alekseyeva, E.M. Mazayeva, N.V. Skripchenko,
N.E. Monakhova, T.V. Bessonova
Cytokines in cerebrospinal fluid in the case
of meningitis in children..... 54
A.M. Lukjanova, M.K. Bekhtereva, N.N. Ptichnikova
Clinical and epidemiological characteristic
viral diarrhea in children 60
A.A. Sukhoruk, O. A. Gerasimova, E.V. Esaulenko
Liver cirrhosis as a result of chronic hepatitis C 67
Pharmacoeconomics
A.V. Rudakova
Cost analysis of the first line antiretroviral therapy
in Russian Federation 72
A.V. Samarina
Cost assessment of HIV prophylaxis of mother to child
transmission and family planning program among
HIV infected women 78
Epidemiology
N.G. Malysh, N.D. Chemich, S.I. Doan, Yu.V. Khatynskaya,
T.Yu. Kiry
Contemporary issues epidemiology of acute intestinal infections
of viral etiology in the north-eastern region of Ukraine 84
Clinical Case
D.A. Lioznov, A.N. Kholodnaya, Yu.A. Vasilieva,
S.N. Minkevich
The Case of First Identified Genetically Caused Hypopotassemia
in Patient with Cryptogenic Sepsis..... 90
K.B. Kurmangaliyeva, S.K. Atygaeva, A.N. Zhamburchinova,
G.E. Shirshikbaeva
Case of Lyme disease in a non-endemic-region 93
Chronicle.....95
Instruction to autor100

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 6 №2, 2014

Original Research

N.I. Lvov, A.A. Sominina, K.V. Zhdanov, Yu.V. Lobzin
Features of a clinical course of the acute respiratory diseases
caused by adenoviruses of epidemic significant serotypes..... 5
G.P. Martynova, I.A. Solov'eva, A.N. Alexeenko,
N.F. Kuznetsova, A.G. Yuzhakova
Clinical and epidemiological features of rotavirus infections
in infants..... 12
E.I. Belinskaya, V.V. Svistunov, V.A. Tsinzerling
Pseudomembranous colitis on autopsy materials
of large multi-type hospital 17
L.V. Govorova, L.A. Alekseeva, A.A. Vilnits,
N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, E.A. Goncharova
Influence of cortisol and somatotrophic hormone
on oxidative stress development in children
with critical conditions of neuroinfectious diseases 25
E.P. Selkova, E.Yu. Radtsig, N.V. Ermilova
Inflammation laryngeal changes in common cold
children 32
N.S. Minoranskaya, A.N. Uskov, E.I. Minoranskaya
Chronic course of Ixodes tick borreliosis
in Krasnoyarsk region..... 36
A.L. Perova, A.V. Rudakova, S.M. Kharit
Efficacy of conjugate vaccines in pneumococcal
infection prevention..... 43
V.M. Mitsura
The value of some genetic factors for prediction
of chronic hepatitis C antiviral treatment effectiveness 48
E.O. Shibaeva, M.V. Ponyatishina, I.V. Khomchenko,
O.E. Nikitina
Clinical laboratory characteristic of hospitalized
patients with HBsAg negative chronic hepatitis B 55
M.V. Ivanova, N.V. Skripchenko, N.V. Matyunina, A.A. Vilnits,
V.B. Voytenkov
New in neuroprotective therapy for children
with aseptic meningitis 59
I.G. Samoylova
Algorithm of development of medico-technological standard
operational procedures in the course of introduction of strategic
management of the medical organization..... 65
Pharmacoeconomics
A.V. Rudakova, S.M. Kharit, A.N. Uskov, Yu.V. Lobzin
Assessment of reduction of rotavirus infection burden
in case of vaccination with a pentavalent vaccine
in Russian Federation 71
Epidemiology
L.Yu. Volova, E.V. Rodina
HIV Epidemic situation among Small Indigenous Populations
of Northeast Russia 76
Clinical Case
K.V. Zhdanov, D.A. Gusev, K.V. Kozlov, S.S. Zhabrov,
A.V. Shekurov, A.V. Nagovitsyn, A.V. Mishin, E.V. Jakovleva
HBsAg clearance and seroconversion case in a patient
with HBeAg-negative chronic hepatitis B on pegylated
interferon α -2a therapy 83
Chronicle.....87
Instruction to autor92

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 6 №3, 2014

Discussion article

Yu. V. Lobzin, V. V. Vasilev
Key aspects congenital infection5

Review

E. P. Lukin
Nipah encephalitis – a dangerous zoonosis of Indo-Malaysian region of South-East Asia15
E. S. Romanova, N. I. Kuznetsov, G. Yu. Startseva
Betaleukin in therapy of chronic hepatitis C27

History

Yu. V. Lobzin, E. S. Romanova
The department of infectious diseases North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. From the Past to the Future34

Original Research

A. B. Smoljaninov, D. A. Ivolgin, I. I. Maslennikova, O. V. Supil'nikova, I. A. Pirozhkov, A. D. Krjuchkova
Markers infectious agent in the cord blood samples public register of donors39
T. D. Grigor'eva, M. A. Belopolskaya, S. S. Vashukova, N. G. Makarova, N. V. Andreeva
Features of laboratory tests for diagnosis of rubella in pregnant women44
A. V. Mordyk, L. V. Puzyreva, S. V. Sitnikova
Experience of application of antitubercular and anti-retrovirus therapy at patients with tuberculosis with HIV infection51
M. V. Koroleva
Possibility of pathogenetic therapy drug-induced liver injury in tuberculosis56
N. I. Lvov, M. M. Pisareva, O. V. Maltsev, J. V. Buzitskaya, V. S. Afanasieva, M. A. Mikhailova, A. Go, M. A. Yanina, N. A. Reznichenko, M. P. Grudin, K. V. Zhdanov, Yu. V. Lobzin
The features of ARVD etiological structure in different age and professional population groups in Saint-Petersburg during 2013 – 2014 epidemic season62
T. V. Antonova, N. S. Zhevnerova, M. A. Romanova, A. N. Kholodnaya, D. A. Lioznov
Leptin and adiponectin levels in patients with chronic hepatitis C with carbohydrate and lipid metabolism disorders71

Pharmacoeconomics

N. Yu. Pshenichnaya, T. V. Moskovaya, A. V. Chistyakov, A. V. Usatkin
The usage of systemic enzyme therapy in combination treatment of erysipelas: the assessment by the pharmaco-economic positions79

Epidemiology

M. A. Bichurina, N. I. Romanenkova, L. N. Golitsyna, N. R. Rozaeva, O. I. Kanaeva, S. G. Fomina, T. I. Krainova, L. A. Shishko, T. A. Gordienko, V. A. Pinykh, T. G. Ivanova, S. N. Smelkov, M. V. Lesnikova, N. A. Novikova
Role of Enterovirus ECHO 30 as the etiological agent of enterovirus infection in the North-West of Russia in 201384

Clinical Case

A. A. Vilnits, O. V. Iozefovich, S. M. Kharit
Clinical case of encephalopathy Kinsburne92
E. Yu. Gorelik, N. V. Skripchenko, A. A. Vozhik, A. A. Vilnits, M. V. Ivanova
A case of recurrent bacterial purulent meningitis in child with maldevelopment of internal ear97
A. B. Kon'kova-Rejzman
Etiology of co-articular syndrome in clinical practice: ixodes tick-borne borreliosis, seronegative spondyloarthritis101

Chronicle103

Instruction to autor109

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol. 6 №4, 2014

Review

Yu. V. Lobzin, M. V. Avdeeva, S. V. Sidorenko, V. S. Luchkevich
Imbalance in the intestinal microbiota as a risk factor of cardiometabolic diseases5

Lecture

V. A. Tsinerling
Intrauterine Infections: Modern View upon the Problem13

Original Research

K. V. Zhdanov, D. A. Gusev, K. V. Kozlov, V. S. Sukachyov, A. V. Shekurov, S. S. Zhabrov, D. M. Shakhmanov, D. V. Berg, K. S. Ivanov, Yu. I. Lyashenko, T. M. Zubik
Relationship between gene polymorphism of IL-28B and clinical, laboratory, virologic parameters in patients with chronic HCV-infection19
O. N. Sumlivaya, N. N. Vorobyeva, Yu. V. Karakulova
Postinfectious syndrome of convalescentsixodes tick-borne borreliosis27
A. B. Kon'kova-Rejzman, O. L. Rukhtina, Yu. I. Bulan'kov, M. V. Radzikhovskaja
Clinical and epidemiological aspects of infectious lesions of the central nervous system in HIV-positive patients33
V. I. Pustovoit, S. S. Kozlov, S. G. Grigoriev, E. Ya. Adoeva, V. S. Turitsin
Forecast of the trichinosis severity39
N. I. Romanenkova, O. I. Kanaeva, M. A. Bichurina, N. R. Rozaeva
Detection of Nonpolio Enteroviruses among children with acute flaccid paralysis from institutions and from migrants' families43
D. A. Lioznov, S. K. Sajfullina, A. O. Bueverov, I. V. Gorbova, S. L. Nikolaenko
H. pylori infection in patients with food-borne diseases ...49
S. V. Barashkova
Morphometric evaluation of the astrocytes reactivity in preterm and term infants with infectious diseases53
E. A. Murina, V. V. Vasiliev, Z. A. Osipova, O. V. Goleva, E. S. Romanova, S. K. Kuyumchyan
The results of virological surveillance for intrauterine infections in Saint-Petersburg62

Организация здравоохранения

I. G. Tekhova, M. G. Dariina, K. N. Movchan, N. M. Khrustaleva, Yu. V. Gorelik, K. I. Rusakevich
Controversial questions of medical statistical registration of congenital infections69

Pharmacoeconomics

V. E. Shumlyanskaya, A. V. Rudakova
The cost-effectiveness of different diagnostic options of TB among HIV-infected patients73

Clinical Case

G. P. Martynova, N. F. Kuznetsova, L. P. Alyeva, I. A. Kutisheva
The problem diagnosis of congenital tuberculosis (Clinical report)82
S. A. Sotnikov, E. Yu. Krjukov, A. S. Iova, N. P. Shabalov, S. V. Malkova
Clinical report of generalized congenital toxoplasmosis87
A. Yu. Tuktarova, V. V. Vasilev, I. A. Ivashchenko, G. M. Ushakova
Congenital cytomegalovirus infection (clinical report)93
N. V. Skripchenko, A. A. Vilnits, N. V. Matyunina
Differential diagnosis of Acute Flaccid Paralysis in children: clinical case of Leigh disease98

Chronicle103

Instruction to autor106