

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 7, № 2, 2015

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 Клишко 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. (Казахстан)
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 INFЕКТОLOGII

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 Kovelonov 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

Проблемная статья

- Цинзерлинг В.А., Белинская Е.И., Свистунов В.В.
Клинико-морфологические подходы
к дифференциальной диагностике колитов5

Лекция

- Лобзин Ю.В., Левина А.С.
Клинические маски инфекционного эндокардита.....14

Обзор

- Нечаев В.В., Жганов К.В., Гришанова Г.И.
Характеристика эпидемии, вызванной
вирусом Эбола в Западной Африке.....21
- Щелканов М.Ю., Попов А.Ф., Симакова А.И.,
Зенин И.В., Прошина Е.С., Кириллов И.М.,
Дмитриенко К.А., Шевчук Д.В.
Патогенез гриппа: механизмы модуляции белками
возбудителя31

Оригинальное исследование

- Барамзина С.В.
Хронические вирусные гепатиты В и С у больных
туберкулёзом: удельный вес нозоформ, динамические
изменения.....47
- Люзнов Д.А., Дессау М.И., Антонова Т.В.,
Николаенко С.Л.
Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией
в Ломоносовском районе Ленинградской области
в 1999 – 2011 гг.54
- Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Богвилене Я.А.,
Кузнецова Н.Ф., Карасев А.В., Бойцова Е.Б.
Клинико-эпидемиологические особенности
Менингококковой инфекции у детей в период
спорадической заболеваемости59
- Байков В.В., Моисеев И.С., Петрова А.Ю., Лисуква Е.В.,
Белоусова И.Э., Смирнова И.О., Теличко И.Н.
Бета-герпесвирусные инфекции у пациентов
с кожной формой острой реакции «трансплантат
против хозяина»65
- Мурыванова Н.Н., Горбунов В.И., Ткаченко Т.Н.,
Буланьков Ю.И., Улюкин И.М.
Психологические особенности
ВИЧ-инфицированных больных70
- Хмилевская С.А., Зайцева И.А., Зрячкин Н.И.,
Бережнова И.А.
Особенности состояния системы гемостаза
и иммунопатологические реакции
при Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей75

CONTENTS

Problem article

- Tsinserling V.A., Belinskaya E.I., Svistunov V.V.
Clinical and morphological approaches to the differential
diagnosis of diphtheric colitis5

Lecture

- Lobzin Yu.V., Levina A.S.
Clinical masks of infective endocarditis 14

Review

- Nechaev V.V., Zdanov K.V., Grishanova G.I.
Characterization of epidemic called Ebola virus
in West Africa21
- Shchelkanov M.Yu., Popov A.F., Simakova A.I.,
Zenin I.V., Proshina E.S., Kirillov I.M.,
Dmitrenko K.A., Shevchuk D.V.
Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation
by agent proteins.....31

Original Research

- Baramzina S.V.
Chronic viral hepatitis B and C in patients
with tuberculosis: the proportion of nozoform,
dynamic changes47
- Lioznov D.A., Dessau M.I., Antonova T.V., Nikolaenko S.L.
The causes of death of HIV-Infected subjects
in Lomonosov district of the Leningrad region, Russia,
in 1999 – 201154
- Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Bogvilene Ya.A.,
Kuznetsova N.F., Karasev A.V., Bojtsova E.B.
Clinical-epidemiological features of meningococcal
infection in children during sporadic morbidity59
- Baykov V.V., Moiseev I.S., Petrova A.Yu., Lisukova E.V.,
Belousova I.E., Smirnova I.O., Telichko I.N.
Beta herpes viruses in patients with cutaneous
graft-versus-host disease65
- Muryvanova N.N., Gorbunov V.I., Tkachenko T.N.,
Bulan'kov Yu.I., Ulukin I.M.
Psychological characteristics of HIV-infected patients.....70
- Hmilevskaya S.A., Zaitseva I.A., Zryachkin N.I.,
Berezhnova I.A.
Features state of hemostasis and immunopathological
reactions in epstein-barr virus infection in children75

Якубенко А.Л., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Кинго З.Н., Горбова И.В., Андреева И.Л., Комарова А.Я.	
Динамика уровня интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом.....	83
Домашенко О.Н., Беломеря Т.А., Мартынова Н.В., Дараган Г.Н., Демкович О.О., Малахова Ю.В., Землянская Г.И., Попова Д.М.	
Холера в Приазовье	92
Белокуров М.А., Старшинова А.А., Журавлев В.Ю., Кирюхина Л.Д., Павлова М.В., Чернохаева И.В., Арчакова Л.И., Козак А.Р., Цинзерлинг В.А., Яблонский П.К.	
Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания	98
Клинический случай	
Белопольская М.А., Фирсов С.Л., Останкова Ю.В., Семенов А.В., Калинина О.В.	
Эффективность назначения телбивудина в третьем триместре беременности для предупреждения вертикальной передачи вирусного гепатита В	105
Хроника	108
Правила для авторов	121

<i>Yakubenko A.L., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kingo Z.N., Gorbova I.V., Andreeva I.L., Komarova A.Y.</i>	
The dynamics of interleukin-6level in HIV-infected patients with herpes zoster.	83
<i>Domashenko O.N., Belomerya T.A., Martynova N.V., Daragan G.N., Demkovich O.O., Malakhova U.V., Zemlyanskaya G.I., Popova D.M.</i>	
Cholera in Azov area	92
<i>Belokurov M.A., Starshinova A.A., Zhuravlev V.Yu., Kiruchina L.D., Pavlova M.V., Chernokhaeva I.V., Archakova L.I., Kozak A.R., Tsinkerling V.A., Yablonskii P.K.</i>	
Immunological methods in diagnosis of sarcoidosis end tuberculosis of lung	98
Clinical Case	
<i>Belopolskaya M.A., Firsov S.L., Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Kalinina O.V.</i>	
Efficiency of the telbivudine administration in the third trimestr of pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus	105
Chronicle	108
Instruction to autor	121

КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ДИФТЕРИТИЧЕСКИХ КОЛИТОВ

В.А. Цинзерлинг¹, Е.И. Белинская^{1,2,3}, В.В. Свистунов^{2,3}

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Иркутская городская клиническая больница № 1, Иркутск, Россия

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Clinical and morphological approaches to the differential diagnosis of diphtheritic colitis

V.A. Tsinslerling¹, E.I. Belinskaya^{1,2,3}, V.V. Svistunov^{2,3}

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Irkutsk City Clinical Hospital № 1, Irkutsk, Russia

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Резюме. Воспалительные заболевания толстого кишечника представляют собой обширную группу нозологических форм, среди которых чаще встречаются острые кишечные инфекции, в первую очередь дизентерия, хронические воспалительные заболевания, такие как неспецифический язвенный колит и болезнь Крона с поражением толстой кишки, антибиотик-ассоциированные и ишемические поражения толстой кишки. Несмотря на широкое распространение и тенденцию к учащению воспалительных заболеваний толстого кишечника имеются трудности в их дифференциальной диагностике. Это обусловлено, с одной стороны, схожей клинической картиной заболеваний, в которой чаще всего представлены диарейный и болевой абдоминальный синдромы различной степени выраженности, а с другой стороны, недостатками лабораторных методов диагностики. В статье рассматриваются клинические и морфологические аспекты дифференциальной диагностики колитов с более подробной характеристикой дифтеритических колитов различной этиологии. Представлены морфологические дифференциально-диагностические критерии, а также сводная таблица сравнительной характеристики псевдомембранозного антибиотик-ассоциированного колита, дифтеритического колита дизентерийной этиологии, инвазивного кандидоза кишечника, неспецифического язвенного колита и хронического ишемического колита. Подчеркивается важность комплексного подхода к дифференциальной диагностике заболеваний толстого кишечника, основанного на анализе анамнестических, клинико-лабораторных и морфологических данных. Предложен алгоритм по оптимизации дифференциальной диагностики воспалительных заболеваний толстого кишечника с рекомендациями для проведения качественного морфологического исследования.

Ключевые слова: колит, морфология, дизентерия, псевдомембранозный колит, ишемический колит, неспецифический язвенный колит, кандидоз кишечника.

Abstract. Inflammatory bowel diseases is a large group of nosologic forms such as more frequent acute intestinal infection, especially dysentery, chronic inflammatory diseases such as ulcerative colitis and Cron's disease with lesions of the bowel, antibiotics-associated and ischemic colitis. There are some difficulties in differential diagnostics of inflammatory bowel diseases despite their widespread and tendency to more frequent occurrence. On the one hand, this is largely due to similar clinical picture which is most often presented by diarrhea and abdominal pain of different degree of intensity, and, on the other hand, by the disadvantages of laboratory diagnostics techniques. The article discusses the problem of clinical and morphological aspects of the differential colitis diagnostics with more detailed characteristics of fibrinous colitis of different etiology. The morphological differential diagnostics criteria, as well as a summary table of comparative characteristics of antibiotics-associated pseudomembranous colitis, dysentery, invasive candidiasis of bowel, ulcerative colitis and ischemic colitis have been presented. The importance of an integrated approach to the differential diagnostics of inflammatory bowel diseases, based on the analysis of anamnesis, clinical-laboratory and morphological data is stressed. The algorithm for optimizing of differential diagnostics of inflammatory bowel diseases with recommendations for qualitative morphological examination has been suggested.

Key words: colitis, morphology, dysentery, pseudomembranous colitis, ischemic colitis, ulcerative colitis, intestinal candidiasis.

Воспалительные заболевания кишечника представляют собой крупную группу гетерогенных заболеваний. Несмотря на отсутствие точных статистических данных о суммарной частоте колитов, экспертная оценка позволяет говорить об отчетливой тенденции к их учащению. Учитывая возрастающую роль эндоскопических и морфологических методов исследования при воспалительной патологии кишечника, необходимы четкие морфологические дифференциальные критерии. Мы выбрали наиболее распространенные колиты, протекающие с развитием фибринозного воспаления слизистой толстой кишки, чтобы выявить характерные клинико-морфологические признаки для каждой нозологии. В эту группу вошли острые кишечные инфекции (ОКИ) — прежде всего дизентерия, вызванная *S. flexneri* 2a и *S. dysenteriae*, ишемический колит с формированием псевдомембран, антибиотик-ассоциированные поражения кишечника и хронические воспалительные заболевания толстой кишки (в первую очередь неспецифический язвенный колит и варианты болезни Крона с вовлечением толстого кишечника).

В России заболеваемость ОКИ остается на высоком уровне, устойчиво занимая 2–3-е место среди всех инфекционных болезней [1–3]. В 1990-е гг. был отмечен значительный рост числа больных дизентерией в России, особенно неблагоприятная ситуация была констатирована в Санкт-Петербурге. Так, в 1994 г. в этом городе уровень заболеваемости дизентерией достиг эпидемического уровня и составил 203,7 на 100 тыс. населения при высокой смертности. Нельзя исключить, что значительно более благоприятные показатели по многим другим регионам связаны с недоучетом как заболеваемости, так и смертности, особенно при непроведении бактериологических исследований или их отрицательном результате. Повышение заболеваемости сопровождалось преобладанием в этиологической структуре высоковирулентного и контагиозного возбудителя *Shigella flexneri* 2a с высокими вирулентными и патогенными свойствами с преобладанием тяжелых форм болезни [4, 5]. Тяжелое течение дизентерии характеризуется очень быстрым развитием заболевания, резко выраженным общим токсикозом, глубокими нарушениями деятельности сердечно-сосудистой системы и яркой симптоматикой колитического синдрома. Морфологические проявления тяжелого течения дизентерии, вызванной *S. flexneri* 2a, аналогичны дизентерии при *S. dysenteriae* и проявляются в виде фибринозного воспаления слизистой толстой кишки. После отторжения фибринозных налетов и некротических масс образуются медленно заживающие язвы. Особые диагностические трудности представляют наблюдения с затяжным течением и невыраженными общеинфек-

ционными симптомами. Последнее десятилетие характеризовалось значимым снижением заболеваемости бактериальной дизентерией, однако в структуре причин вспышечной заболеваемости шигеллы по-прежнему сохраняют свои позиции: ежегодный удельный вес шигеллезов составляет 9–10% от всех ОКИ установленной этиологии [2, 3]. Для лабораторной диагностики ОКИ используются бактериологические, серологические методы, ПЦР. Большинство авторов сходятся в том, что этиологическая расшифровка прежде всего необходима как для оптимизации лечения, так и для проведения противоэпидемических мероприятий. Американским обществом инфекционных болезней рекомендуется избирательный подход для назначения культурального исследования испражнений. Использование методов иммуноферментного анализа (ИФА) и ПЦР позволяет значительно повысить чувствительность диагностического исследования [6]. К сожалению, в отечественной клинической и патолого-анатомической практике этиология острых кишечных инфекций нередко остается нерасшифрованной.

В настоящее время все большее клиническое и эпидемиологическое значение приобретают *Clostridium difficile*-ассоциированные колиты — псевдомембранозный колит (ПМК) [7–12]. Факторами риска развития ПМК являются антибактериальная терапия, стационарное лечение, возраст старше 65 лет, прием ингибиторов протонной помпы, цитостатиков, иммунодефицитные состояния, операции на органах брюшной полости, тяжелая сопутствующая патология [7–9, 11]. Недавнее применение антибиотиков предшествует развитию ПМК в 60–85% случаев [7, 8]. Манифестация ПМК может развиваться как непосредственно в период лечения антибиотиками, так и спустя 1–10 дней после его окончания. Возможно и отсроченное развитие колита через 6–8 недель после прекращения антибиотикотерапии. Клиническая картина ПМК может быть весьма вариабельной, поскольку данное заболевание осложняет течение основного патологического процесса. Типичная клиническая картина ПМК включает в себя жидкий стул, боль в животе и лихорадку. Степень выраженности этих признаков может широко варьировать. С начала XXI в. в связи с распространением новых гипервирулентных штаммов *C. difficile*, среди которых доминирует штамм PCR 027 (NAP1), отмечено значительное увеличение частоты инфекции, вызванной *C. difficile* и ПМК с развитием тяжелых форм с высокой летальностью. Данный штамм возбудителя характеризуется повышенной продукцией токсинов А и В и выработкой дополнительного бинарного токсина, что обеспечивает его высокую вирулентность и плохой ответ на стандартную медикаментозную терапию. Со способностью к гиперспору-

ляции штамма PCR 027 (NAP1) и формированию биопленок связаны частые рецидивы инфекции [9]. По сведениям литературы, с 2000 г. частота нозокомиального *C. difficile*-ассоциированного колита возросла в 4 раза [12]. По данным прозектур города Иркутска, число случаев ПМК, выявленного на аутопсиях в период 2005–2014 гг., увеличилось в 8,7 раз [7, 8].

На фоне широкого применения антибактериальных препаратов не теряют актуальность грибковые поражения желудочно-кишечного тракта, в частности, кандидоз кишечника. По данным Н.Ф. Муляр, в последние годы имеется тенденция к росту встречаемости сопутствующей грибковой инфекции при антибиотик-ассоциированных диареях [13]. Клинически феномен роста грибов в кишечнике может представлять собой носительство, неинвазивный микотический процесс и инвазивный кандидоз. Инвазивный кандидоз кишечника, связанный с формированием дрожжевыми клетками псевдомицелия и внедрением последнего в ткани кишечника, чаще развивается у больных с иммунодефицитными состояниями. Кандидозный колит наиболее характерен для ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. Наряду с наиболее частым возбудителем *C. albicans*, отмечается учащение заболеваний, вызванных другими возбудителями (*C. parapsilosis*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* и др.). Клинические проявления не имеют абсолютной специфичности и складываются из абдоминального болевого синдрома, диареи и лихорадки.

Большой удельный вес среди заболеваний кишечника занимают хронические воспалительные заболевания — неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона. Язвенный колит — это хроническое заболевание неясной этиологии, с повторяющимися эпизодами болей в животе, часто сопровождающееся диареей. По данным Ю.В. Горгун, на долю язвенного колита приходится около 70% всех колитов, диагностируемых по клинико-эндоскопическим данным и имеющих гистологическое подтверждение [14]. Поражения толстого кишечника при болезни Крона редки, никогда не бывают изолированными и поэтому нами при представлении дифференциально-диагностических критериев не рассматриваются.

Широко распространены в практике ишемические поражения толстой кишки. Среди лиц пожилого возраста на долю ишемических колитов приходится не менее трети всех воспалительных изменений толстой кишки. В данной группе пациентов преобладает гангренозная форма поражения, обычно не вызывающая диагностических затруднений. Однако в инфекционные больницы пациенты с ишемическими поражениями систематически поступают с диагнозом «энтероколит неясной этиологии». Учитывая широкий спектр

причин ишемических поражений кишечника (окклюзионная патология сосудов, неокклюзионные факторы) с развитием хронических форм ишемической болезни толстой кишки в различных возрастных группах, данная патология не теряет своей актуальности. Для транзиторной формы ишемического поражения кишечника характерно появление внезапных схваткообразных болей в животе, сочетающихся с тенезмами. Позже появляется диарея с примесью крови.

Все вышеперечисленные заболевания имеют схожую клиническую картину, складывающуюся из диарейного и болевого абдоминального синдромов, что не позволяет в большинстве случаев поставить окончательный диагноз на основании клинической симптоматики. Имеются определенные трудности в лабораторной диагностике данных патологий. Так, среди всех ОКИ на долю инфекций с установленной этиологией приходится не более 50% [1, 3]. По нашим данным, прижизненная диагностика ПМК в стационарах г. Иркутска составляет около 15% [7, 8]. Принципиальный недостаток культурального и микологического исследования при подозрении на кандидоз кишечника состоит в том, что данный метод не позволяет отличить инвазивный кандидоз от кандидоносительства. Известно, что высеивание *Candida spp* во многих случаях диагностического значения не имеет. На сложности в диагностике НЯК указывает то, что от момента появления первых симптомов заболевания до постановки диагноза проходит от 10 месяцев до 5 лет [15, 16].

На сегодняшний день эндоскопическое исследование с биопсией и последующим гистологическим исследованием являются одними из главных методов диагностики заболеваний толстой кишки. Однако из-за стереотипной реакции слизистой оболочки на повреждение постановка как прижизненного, так и посмертного морфологического диагноза зачастую также вызывает затруднения.

Для многих заболеваний характерно так называемое псевдомембранозное поражение толстого кишечника как вариант дифтеритического воспаления. В некоторых литературных источниках описывается, что псевдомембраны — возвышающиеся желтые бляшки из фибрина, слизи и нейтрофилов — являются патогномичным признаком ПМК [17, 18]. Однако формирование псевдомембран возможно и при других воспалительных заболеваниях толстой кишки (НЯК, болезнь Крона), инфекционных поражениях (дизентерия, кандидоз, сальмонеллез, цитомегаловирусное поражение, эшерихиоз, кампилобактериоз), ишемическом колите, воздействии лекарственных средств (НПВС), коллагеновом колите, уремии [19–22]. Так, по данным исследования, проведенного Н.Р.С. Sadchev et al., при эндемической дизенте-

рии, вызванной *S. flexneri* и *S. dysenteriae* формирование псевдомембран наблюдалось в 18% случаев при шигеллезе *S. flexneri* и у 66,7% больных при шигеллезе *S. dysenteriae* [19]. С.М. Hunt et al. исследовали клинические и морфологические проявления 5 случаев инфекции, вызванной *Escherichia coli* (серотип 0157:H7), и в одном случае выявили псевдомембранозное поражение толстой кишки [20]. О. Olofinlade et al. сообщили о 4 случаях ПМК, ассоциированного с цитомегаловирусом у ВИЧ-положительных пациентов [21]. Т. Berdichevski et al. описали формирование псевдомембран при обострении болезни Крона [22].

Для ПМК характерно поражение дистальных отделов толстой кишки, однако приблизительно у 10–30% пациентов процесс распространяется на поперечно-ободочную и восходящую кишку [18]. В типичных случаях при ПМК на слизистой визуализируются многочисленные возвышающиеся желтые, бело-желтые бляшки диаметром 0,2–20 мм, располагающиеся на нормальной или гиперемизированной слизистой оболочке [7, 8, 11, 17, 18]. Бляшки могут сливаться, образуя псевдомембранозные поля, или даже вся слизистая оболочка может быть покрыта толстым слоем фибрина, который плотно спаян с подлежащими тканями. Возможно отторжение фибриновых пленок с образованием дефектов слизистой, могут встречаться глубокие язвы с перфорацией. При гистологическом исследовании бляшка или псевдомембрана состоит из слизи, фибрина, лейкоцитов и слущенных эпителиоцитов и микробной флоры толстого кишечника [7, 8, 17, 18]. Повреждение слизистой развивается последовательно, выделяют три сменяющих друг друга стадии: мозаичный некроз эпителия с экссудацией фибрина и лейкоцитов, появления язв, покрытых кратероподобными наложениями, и формирование обширного язвенно-некротического поражения с псевдомембранами. Характерным признаком ПМК служит мозаичность поражения — пораженные участки чередуются с участками неизменной слизистой оболочки, а также гиперсекреция слизи с кистозной дилатацией желез в области повреждения [18].

По данным ПАО ОГАУЗ «ИГКБ № 1» за 2008–2014 гг., на аутопсиях выявлено 33 случая ПМК. Во всех наблюдениях в процесс были вовлечены дистальные отделы толстой кишки, в 27 (81,8%) случаях поражение распространялось до илеоцекального клапана. Бляшки располагались дискретно на гиперемизированной слизистой (рис. 1), а в 42,4% случаев имелись участки слияния бляшек с формированием крупных полей поражения, распространяющихся на всю окружность кишки (рис. 2). Особенностью такого сливного поражения при ПМК служила локализация данных изменений исключительно в дистальных отделах кишечни-

ка [7, 8]. При гистологическом исследовании псевдомембрана состояла из слизи, фибрина, лейкоцитов и десквамированного эпителия (рис. 3). Во всех случаях изменения чередовались с участками неповрежденной слизистой (рис. 4). В 93,9% случаев наблюдалась гиперсекреция слизи, а в 72,7% — имелась кистозная дилатация крипт. Во всех наблюдениях ПМК имели место расстройства кровообращения в виде расширения и полнокровия сосудов и отек подслизистой основы. В 69,7% случаев в сосудах подслизистого слоя определялись обтурирующие тромбы без признаков организации.

Таким образом, ключом к диагностике ПМК служат сохраненные очаги слизистой оболочки между участками поражения. Однако следует помнить, что результаты гистологического исследования отсрочены. В данных случаях особое значение должно уделяться данным анамнеза. Как подчеркивают А.С. Кветная и соавт., при подозрении на *Clostridium difficile*-инфекцию особое внимание следует уделять анамнестическим данным об антибиотикотерапии, гормональной и химиотерапии, заболеваниям кишечника, наличию онкологических заболеваний [23]. При подозрении на ПМК крайне желательно использовать методы лабораторной диагностики, направленные на выявление возбудителя и их токсинов.

Для тяжелого течения дизентерии, вызванной шигеллой Григорьева — Шига (*Shigella dysenteriae*) или шигеллой Флекснера 2а, характерны обширные фибринозные поражения толстого кишечника, начинающиеся с прямой и сигмовидной кишки (рис. 5). При гистологическом исследовании биоптатов и аутопсийного материала при дизентерии изменения стенки толстой кишки неспецифичны и характеризуются обширными некрозами слизистой различной глубины, пропитанными фибрином (рис. 6)

С поражениями слизистой толстой кишки по типу псевдомембранозного колита протекает инвазивный кандидоз. Для него характерны эрозивно-фибринозные и язвенно-фибринозные изменения слизистой. Для подтверждения диагноза необходимо обнаружение нитчатых форм *Candida spp.* в тканях при гистологическом исследовании [20]. По нашим данным, высев *Candida spp.* получен в 90,9% случаев *C. difficile*-ассоциированного ПМК — во всех этих случаях при гистофунгоскопии как нитчатые, так и дрожжеподобные формы гриба в гистологических срезах отсутствовали, что свидетельствует в пользу кандидоносительства и дисбиоза кишечника с избыточным ростом *Candida spp.*, а не о кандидозном колите. По сведениям М.А. Шевякова и соавт., частота микст-инфекции при дисбиозе кишечника с повышенной пролиферацией грибов рода *Candida* составляет 63% [24].



Рис. 1. Псевдомембранозный колит

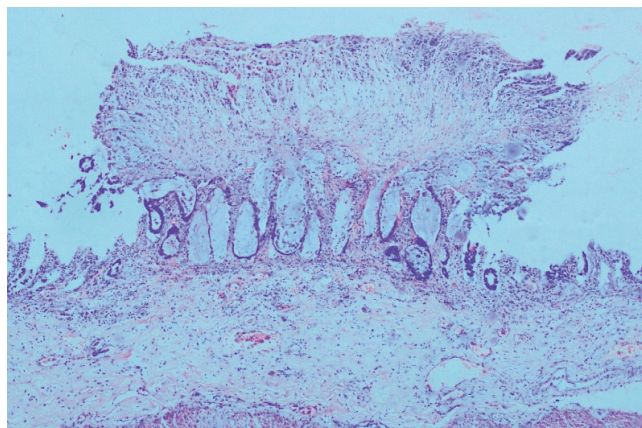


Рис. 4. Псевдомембранозный колит. Ограниченное поражение в виде гриба. Окраска азур-эозином, ув. ×40



Рис. 2. Псевдомембранозный колит. В прямой кишке поражение представлено обширными участками с серо-желтыми наложениями фибрина

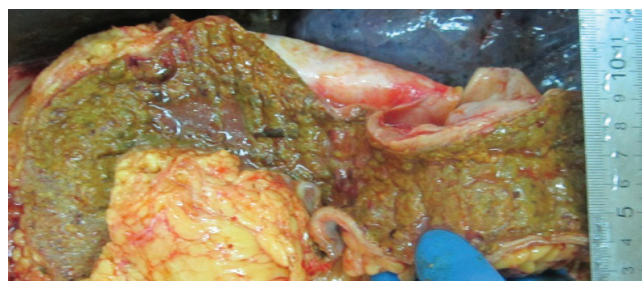


Рис. 5. Инфекционный дифтеритический колит дизентерийной этиологии. На слизистой обширные желто-зеленые фибриновые наложения

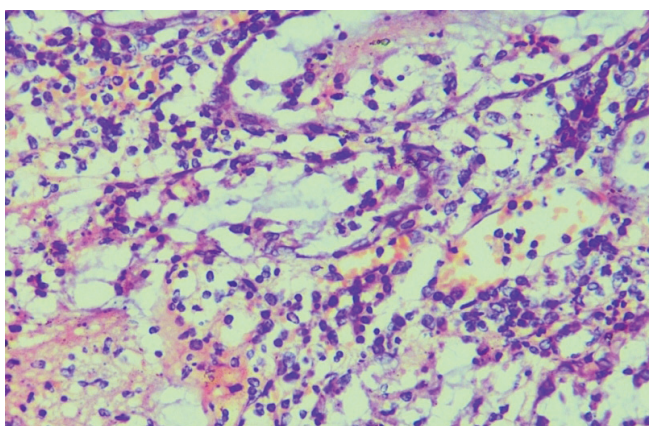


Рис. 3. Псевдомембранозный колит. Псевдомембрана состоит из слизи, фибрина, нейтрофилов. Окраска гематоксилин-эозин, ув. ×40

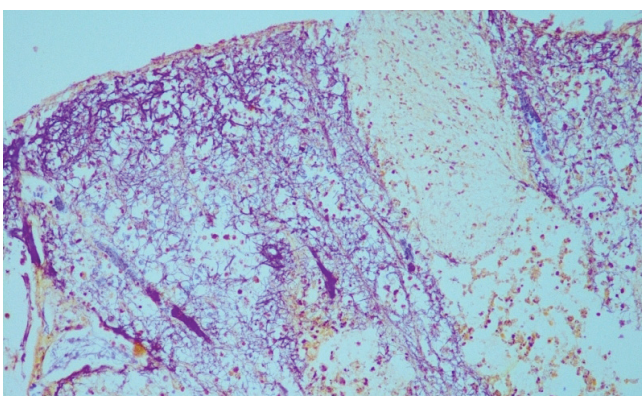


Рис. 6. Дизентерия. Тотальный глубокий некроз слизистой оболочки, пропитанный фибрином. Окраска фосфорно-вольфрамовый гематоксилин, ув. ×100

В литературе описано и на практике нередко встречается формирование псевдомембран при ишемическом энтерите и колите. Дифференциальными признаками ишемического колита при макроскопическом исследовании является редкое вовлечение в процесс прямой кишки — от 4 до 16%, в то время как при ПМК поражение чаще всего начинается именно с дистальных отделов толстой и крайне редко распространяется на тонкую кишку [18]. Для ишемического колита характерны атрофия крипт, кровоизлияния в собственную пластинку, глубокие распространенные некрозы [25]. Основными признаками, отличающими ишемический колит при гистологическом исследовании от ПМК и других инфекционных колитов, является наличие грануляционной ткани и/или участков склероза и гиалиноза в собственной пластинке слизистой, возможно наличие макрофагов с гемосидерином [18, 25] (рис. 7). По данным Л.И. Аруина и соавт., при ишемическом колите тромбы в сосудах подслизистого слоя определяются и вне изъязвлений, что отличает его от ПМК [22]. Однако мы наблюдали тромбы в сосудах подслизистого слоя вне участков изъязвления слизистой при ПМК, поэтому данный признак не может считаться надежным диагностическим критерием (рис. 8).

При умеренной и высокой активности язвенного колита при макроскопическом осмотре выявляются язвенные дефекты, нередко сливающиеся между собой, покрытые фибринозно-гнойными наложениями (рис. 9). Для НЯК характерно поражение прямой кишки и формирование псевдополипов. При гистологическом исследовании при НЯК определяется диффузный интенсивный инфильтрат в собственной пластинке слизистой из лимфоцитов, плазматиков и гранулоцитов, причем нейтрофилы не преобладают в инфильтрате даже при обострении процесса (рис. 10).

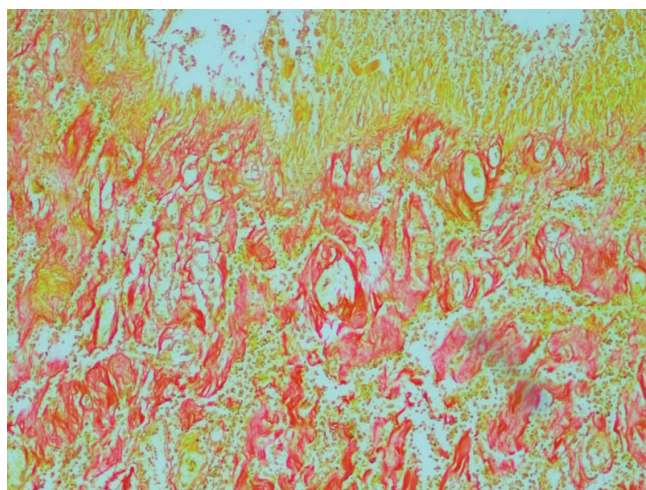


Рис. 7. Ишемический колит. В собственной пластинке склероз; некроз слизистой оболочки. Окраска по Ван-Гизону, ув. $\times 100$

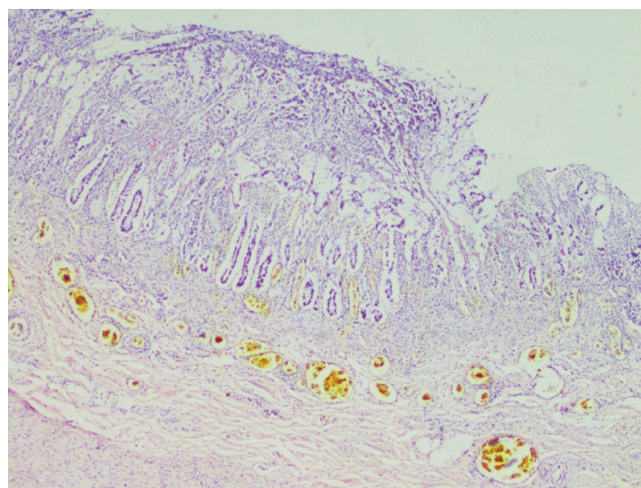


Рис. 8. Псевдомембранозный колит. Тромбы в сосудах подслизистого слоя, базальные отделы слизистой не повреждены. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 100$



Рис. 9. Неспецифический язвенный колит

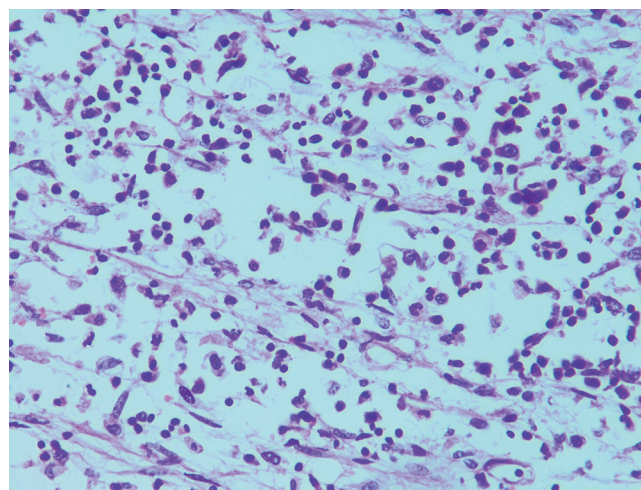


Рис. 10. Неспецифический язвенный колит. Полиморфный клеточный инфильтрат в собственной пластинке слизистой. Окраска гематоксилин-эозином, ув. $\times 400$

При обострении процесса характерны крипт-абсцессы, что не свойственно для ПМК.

Несмотря на то, что патология толстой кишки весьма разнообразна как по этиологии, так и по патогенезу, в клинической и морфологической картине зачастую отсутствуют патогномоничные признаки определенного заболевания. Дифференциальная диагностика заболеваний кишечника должна основываться на комплексной оценке анамнестических, клинико-лабораторных и морфологических данных.

В результате анализа литературных и собственных данных мы можем предложить следующую

сводную дифференциально-диагностическую таблицу некоторых нозологий.

Таким образом, при появлении боли в животе, нарушений стула следует, прежде всего, изучив анамнез заболевания, особенности появления симптомов, связь с погрешностями в еде, переездами и уточнив клинические проявления, объективные данные, провести комплексное лабораторно-инструментальное исследование. Прежде всего следует исключить острые инфекции, провести дифференциальную диагностику между органической и функциональной патологией. В случаях летальных исходов необходимо вскрытие

Таблица

Сравнительная характеристика колитов

Признак	ПМК	Ишемический колит	Кандидозный колит	НЯК	Дизентерия
Этиология	<i>Clostridium difficile</i>	Сосудистая окклюзия, неокклюзионные факторы	<i>Candida spp.</i>	Не известна	<i>S. dysenteriae</i> , <i>S. flexneri</i> 2a
Повреждающий фактор	Токсины	Ишемия	Пролиферация нитчатых форм гриба	Вероятно, аутоантитела	Эндотоксин, экзотоксин
Начало заболевания	Острое	Острое	Подострое	Чаще постепенное	Острое
Особенности анамнеза	Прием антибиотиков, предшествующие госпитализации, пожилой возраст	Пожилой возраст, сердечно-сосудистые заболевания	Прием антибиотиков, иммуносупрессия	Длительное течение заболевания	Контакт с больным или бактерионосителем
Основные клинические проявления	Водянистая диарея, боль в животе, лейкоцитоз	Боли в животе, диарея с примесью крови	Боли в животе, диарея	Диарея, примесь крови в стуле	Диарея по типу «малинового желе», боли в животе, лихорадка
Распространенность поражения	Преимущественно дистальные отделы толстой кишки, тотальный колит. Редко тонкая кишка	Соответствует бассейну кровоснабжения пораженного сосуда. Прямая кишка поражается редко	Сочетается с кандидозными поражениями полости рта, пищевода и реже др.	Прямая кишка вовлекается в 100% случаев	Начало процесса с прямой кишки, тотальный колит, возможен дистальный энтерит
Макроскопическая картина	Возвышающиеся желтые бляшки 0,2–2,0 см, возможно сливное поражение	Неравномерное полнокровие слизистой, очаговые кровоизлияния, серо-желтые наложения	Эрозивно-язвенные поражения с формированием псевдомембран	Множественные язвенные дефекты, псевдополипы	Обширные изъязвления с наложениями фибрина
Микроскопическая картина	Участки повреждения в виде некрозов слизистой различной глубины с толстыми наложениями из слизи, фибрина и лейкоцитов чередуются с очагами неповрежденной слизистой	Некрозы стенки кишки, кровоизлияние, воспаление. При преходящих сосудистых нарушениях в собственной пластике склероз, гиалиноз; атрофия крипт	Эрозивно-язвенные поражения с инвазией нитчатых форм гриба	При обострении в области язвенных дефектов зоны фибриноидного некроза. Крипт-абсцессы. В слизистой, подслизистой оболочках диффузная полиморфноклеточная инфильтрация	Дифтеретическое (фибринозно-язвенное) воспаление, иногда с флегмонозным и геморрагическим компонентами

кишечника на всем протяжении, крайне желателен забор материала на широкий спектр микробиологических исследований. При микроскопическом исследовании препаратов из различных отделов кишки необходимо учитывать сравнительно быстрое развитие посмертных аутолитических изменений. Диагностика заболеваний кишечника является сложной, но исключительно важной задачей, требующей от врачей всех специальностей глубоких знаний особенностей течения различных заболеваний, способности к аналитическому мышлению. К сожалению, в клинической практике нередко приходится сталкиваться с неудовлетворительным уровнем клинической диагностики. Так, ПМК в некоторых больницах Иркутска не диагностировался прижизненно более чем в 80% случаев [7, 8].

К числу важнейших, но недостаточно изученных вопросов следует отнести биопленки, сформированные в том числе с участием нескольких возбудителей, выяснение причин существования нередких «невывесных» форм заболеваний. Нуждаются в комплексном изучении и многие аспекты патогенеза различных колитов. Весьма вероятной представляется патогенетическая связь колитов, по крайней мере, некоторых их форм, с учащающимися во всем мире раками толстого кишечника.

Литература

- Анганова, Е.В. Заболеваемость острыми кишечными инфекциями и биологические свойства их возбудителей на различных территориях восточно-сибирского региона / Е.В. Анганова, Е.Д. Савилов, Л.М. Мамонтова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск. — 2005. — №8 (46). С. 168-172.
- Халиуллина, С.В. Этиологическая структура острых диарей у детей и взрослых / С.В. Халиуллина [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — №1 (56). С. 13-15.
- Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2014 г. — <http://rospotrebnadzor.ru>
- Цинзерлинг, А. В. Современные инфекции: Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2 изд., исправл. и доп. — СПб.: Сотис, 2002.
- Лобзин, Ю.В. Дизентерия и другие острые кишечные диарейные инфекции. Указания по диагностике, лечению и профилактике в ВС РФ / Ю.В. Лобзин [и др.]. — М., 2000. — 197 с.
- Лобзин, Ю.В. Практические рекомендации по ведению пациентов с инфекционной диареей (по материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней — R.L. Guerrant, T.V. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin Infect Dis 2001; 32: 331-50) / Ю.В. Лобзин, С.Б. Якушин, С.М. Захаренко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 163—182.
- Белинская, Е.И. Псевдомембранозный колит по материалам аутопсий крупного многопрофильного стационара / Е.И. Белинская, В.В. Свистунов, В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 17—25.
- Белинская, Е.И. Клинико-морфологическая характеристика псевдомембранозного колита по материалам аутопсий / Е.И. Белинская, В.В. Свистунов // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — № 8. — С. 70—74.
- Burke, K.E. Clostridium difficile infection: a worldwide disease / K.E. Burke, J.T. Lamont // Gut and liver. — 2014. — V. 8, № 1. — P. 1—6.
- Кветная, А.С. Современное состояние лабораторной диагностики Clostridium difficile-ассоциированной инфекции / А.С. Кветная, П.С. Макриди, М.К. Бехтерева // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 5—12.
- McCollum, D.L. Detection, treatment and prevention of Clostridium difficile infection / D.L. McCollum, J.M. Rodriguez // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2012. — V. 10. — P. 581—592.
- Шептулин, А.А. Рефрактерные и рецидивирующие формы колита, ассоциированного с Clostridium difficile / А.А. Шептулин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 2011. — Т. 2. — С. 50—53.
- Муляр, Н.Ф. Clostridium difficile-ассоциированные диареи в многопрофильном стационаре / Н.Ф. Муляр [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. Иркутск. — 2012. — № 5 (87). — Часть 1. — С. 72—75.
- Горгун, Ю.В. Язвенный колит: диагностика и консервативная терапия / Ю.В. Горгун, А.С. Портянко // Лечебное дело. — 2008. — № 3. — С. 64—72.
- Шептулин, А.А. Неспецифический язвенный колит: современные представления о патогенезе, диагностике и лечении / А.А. Шептулин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 5. — С. 8—12.
- Ткачев, А.В. Воспалительные заболевания кишечника: на перекрестке проблем / А.В. Ткачев [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — № 3(58). — С. 17—23.
- Шульпенкова, Ю.О. Антибиотикоассоциированная диарея / Ю.О. Шульпенкова // Русский медицинский журнал. — 2007. — № 6, Т. 15. — С. 1—6.
- Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л.И. Аруин, Л.А. Капуллер, В.А. Исаков. — М.: Триада X, 1998. — 483 с.
- Sachdev, H.P.S. Rectal histopathology in endemic Shigella and Salmonella diarrhea / H.P.S. Sachdev [et al.] // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 1993. — V. 13. — P. 33—38.
- Hunt, C.M. Clinical and pathological variability of infection by enterohemorrhagic (Vero cytotoxin producing) Escherichia coli / C.M. Hunt [et al.] // Journal of clinical pathology. — 1989. — V.42. — P. 847—852.
- Olofinlade, O. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembranous colitis / O. Olofinlade, Ch. Chiahg // Journal of clinical gastroenterology. — 2001. — V. 32, № 1. — P. 82—84.
- Berdichevski, T. Pseudomembranes in a patient with flare-up of inflammatory bowel disease (IBD): is it only Clostridium difficile or is it still an IBD exacerbation? / T. Berchevski [et al.] // Endoscopy. — 2010. — V. 42, № 2. — P. E131.
- Кветная, А.С. Этиопатогенетические и эпидемиологические особенности Clostridium difficile-ассоциированной инфекции / А.С. Кветная, П.С. Макриди, М.К. Бехтерева // Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена. — 2014. — Т. 17. — С. 52—57.
- Шевяков, М.А. Candida species в кишечнике: клинические аспекты / М.А. Шевяков, Е.Б. Авалуева, Н.В. Барышникова // Проблемы медицинской микологии. — 2007. — Т. 9, № 4. — С. 4—11.
- Dignan, C.R. Can ischemic colitis be differentiated from C. difficile colitis in biopsy specimens? / C.R. Dignan, J.K. Greenon // American journal of surgical pathology. — 1997. — V. 21, (issue 6). — P. 706—710.

References

1. Anganova E.V., Savilov E.D., Mamontova L.M. Bjul'ten' VSNC SO RAMN. 2005; №8 (46): 168-72 (in Russian).
2. Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Gutor I.A., Khasanova G.R. Prakticheskaya meditsina. 2012; №1 (56): 13-15 (in Russian).
3. Infektsionnaya zaboлеваemost' v Rossijskoj Federatsii za yanvar'-dekabr' 2014 g. <http://rospotrebnadzor.ru> (in Russian).
4. Tsinzerling A.V., Tsinzerling V.A. Modern infection: Pathologic anatomy and pathogenesis. St. Petersburg; 2002 (in Russian).
5. Lobzin Yu.V., Ogarkov P.I., Sivodskij E.P. Dysentery and other acute intestinal diarrheal infection. Guidelines for diagnosis, treatment and prevention in the armed forces. Moscow; 2000 (in Russian).
6. Lobzin Yu.V., Yakushin S.B., Zakharenko S.M. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya. 2001; 3(2): 163-182.
7. Belinskaya E.I., Svistunov V.V., Tsinzerling V.A. Zhurnal infektologii. 2014; 6 (2): 17-25.
8. Belinskaya E.I., Svistunov V.V. Sibirskij meditsinskij zhurnal. 2014; 8: 70-74.
9. Burke K.E. Clostridium difficile infection: a worldwide disease / K.E. Burke, J.T. Lamont // Gut and liver. — 2014. — V.8, №1. — P. 1-6.
10. Kvetnaya A.S., Makridi P.S., Bekhtereva M.K. Zhurnal infektologii. 2013; T5, № 3 (in Russian).
11. McCollum D.L. Detection, treatment and prevention of Clostridium difficile infection / D.L. McCollum, J.M. Rodriguez // Clinical gastroenterology and hepatology. — 2012. — Vol. 10. — P. 581 — 592.
12. Sheptulin A.A. Rossiyskij jurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii. 2011; 2: 50-53 (in Russian).
13. Mulyar N.F., Vereshhagina S.A., Fadeeva T.V., Spasov G.P., Kanya O.V. Bjul'ten' VSNC SO RAMN. 2012; №5 (87): 72-75 (in Russian).
14. Gorgun Yu.V., Portyanko A. S. Lechebnoe delo. 2008; 3: 64-72 (in Russian).
15. Sheptulin A. A. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2001; 5: 8-12 (in Russian).
16. Tkachev A.V., Mkrtchyan L.S., Nikitina K.E., Volynskaya E.I. Prakticheskaya meditsina, 2012; 3(58): 17-23 (in Russian).
17. Shul'penkova Yu.O. Russkij meditsinskij zhurnal. 2007; 6(15): 1-6 (in Russian).
18. Aruin L.I., Kapuller L.L., Isakov V.A. Morphological diagnostics stomach and intestines diseases: Moscow, Triada X; 1998 (in Russian).
19. Sachdev H.P.S. Rectal histopathology in endemic Shigella and Salmonella diarrhea / H.P.S. Sachdev, V. Chadha, V. Malhotra et al. // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 1993. — Vol.13. — P. 33 — 38.
20. Hunt C.M. Clinical and pathological variability of infection by enterohemorrhagic (Vero cytotoxin producing) Escherichia coli / C.M. Hunt, J.A. Harvey, E.R. Youngs et al. // Journal of clinical pathology. — 1989. — Vol.42. — P. 847-852.
21. Olofinlade O. Cytomegalovirus infection as a cause of pseudomembranous colitis / O. Olofinlade, Ch. Chiahg // Journal of clinical gastroenterology. — 2001. — Vol.32, № 1. — P. 82 — 84.
22. Berdichevski T. Pseudomembranes in a patient with flare-up of inflammatory bowel disease (IBD): is it only Clostridium difficile or is it still an IBD exacerbation? / T. Berchevski, I. Barshack, S. Bar-Meir et al. // Endoscopy. — 2010. — Vol. 42, №2. — P. E131.
23. Kvetnaya A.S., Makridi P.S., Bekhtereva M.K. Meditsinskij al'favit. Epidemiologiya i gigiena. 2014; 17: 52-57 (in Russian).
24. Shevyakov M.A., Avalueva E.B., Baryshnikova N.V. Problemy meditsinskoj mikologii. 2007; 9 (4): 4-11 (in Russian).
25. Dignan C. R. Can ischemic colitis be differentiated from C. difficile colitis in biopsy specimens? / C.R. Dignan, J.K. Greenson // American journal of surgical pathology. — 1997. — Vol. 21, (issue 6). — P.706-710.

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; e-mail: zinserling@yandex.ru

Белинская Екатерина Игоревна — заочный аспирант кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, врач-патологоанатом Иркутской городской клинической больницы № 1, ассистент кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета; e-mail: ekaterinaib@yandex.ru

Свистунов Владимир Владимирович — заведующий патолого-анатомическим отделением Иркутской городской клинической больницы № 1, заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: vvswistunov@gmail.com

КЛИНИЧЕСКИЕ МАСКИ ИНФЕКЦИОННОГО ЭНДОКАРДИТА

Ю.В. Лобзин^{1,2}, А.С. Левина¹

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

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

Clinical masks of infective endocarditis

Yu.V. Lobzin^{1,2}, A.S. Levina¹

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

Резюме. В настоящее время диагностика инфекционного эндокардита остаётся трудной задачей для врачей. Заболевание в течение 1 месяца после обращения диагностируется только в 26 % случаев, от 1 до 3 месяцев — у 40 % пациентов, от 4 месяцев до 1 года — у 34 %. Причем в 10 % случаев диагноз поставлен при аутопсии. Поздняя диагностика инфекционного эндокардита связана с полиморфизмом клинической картины, обусловленным развитием системного инфекционного процесса с эмболическим, тромбогеморрагическим, иммунокомплексным механизмом повреждения органов и тканей. Авторами представлена информация о клинических масках заболевания, наиболее частыми из которых являются маски пневмонического, ревматологического, почечного, кардиологического, неврологического и гематологического заболевания.

Цель работы — ознакомить отечественных специалистов с клинической картиной инфекционного эндокардита. Мультидисциплинарный характер проблемы ИЭ требует ориентации в ней врачей первичного звена и специалистов разного профиля.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, клиническая диагностика.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это инфекция внутрисердечной поверхности или внутривисцеральной эндокарда [1]. Более широкое определение дал Ю.Л. Шевченко (1995) — заболевание сердца, обусловленное воспалительными изменениями его внутренней выстилки, с появлением в зоне деструкции вегетаций микроорганизмов и весьма характерными клиническими проявлениями, представляющими собой комбинацию расстройств кровообращения с признаками генерализованной инфекции [2].

Последние десятилетия отмечается отчетливый рост заболеваемости ИЭ, что связано с распространением инвазивных диагностических и лечебных (внутрисосудистых и эндоскопических) процедур, увеличением числа лиц из группы риска. К разряду важнейших факторов риска ИЭ относят врожденные и приобретенные пороки сердца, наличие про-

Abstract. Currently diagnosis of infective endocarditis remains a challenge for physicians. The disease is diagnosed within 1 month after primary visit to a doctor only in 26 % of cases, from 1 to 3 month — 40 % of patients, and 34 % — from 4 months to 1 year. In 10 % of cases infective endocarditis was diagnosed at autopsy. Late diagnosis of infective endocarditis is associated with a polymorphism of a clinical picture, due to the development of systemic infection with embolic, thrombohemorrhagic, immune mechanism of damage to organs and tissues. The authors provide information about clinical «masks» of the disease, the most common of which are the mask of pneumonic, rheumatological, renal, cardiac, neurological and hematological diseases.

The purpose of work — to acquaint specialists with the clinical picture of infectious endocarditis. The multidisciplinary nature of the problem of infective endocarditis requires orientation in her clinical picture primary care physicians and specialists in different fields.

Key words: infective endocarditis, clinical diagnostics.

тезов клапанов сердца, имплантированные электрокардиостимуляторы, пролапс митрального клапана, использование внутривенных наркотиков, операции, стоматологическое лечение, продолжительный гемодиализ, заболевания, сопровождающиеся иммунодепрессией (сахарный диабет, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, перенесенные тяжелые болезни и интоксикации, беременность, роды) [3].

Клиническая картина ИЭ как самостоятельного заболевания была описана более 100 лет назад У. Ослером. Характерными признаками заболевания считались длительная лихорадка, ознобы, обильные поты, петехиальные высыпания на коже, спленомегалия, артериальные тромбозы, патологические изменения в почках, крови, формирование или прогрессирование имеющегося порока сердца, признаки нарастающей сердечной, дыхательной, почечной недостаточности.

Клинические черты ИЭ за более чем вековую историю наблюдения претерпели некоторые изменения. Это обусловлено, прежде всего, фактором использования новых лекарственных компонентов в лечении инфекционных заболеваний — антибиотиков и противовоспалительных средств, а также изменением спектра этиологических агентов [4]. Так, если в доантибиотическую эру основным возбудителем ИЭ был зеленающий стрептококк (*Str. viridans*), то в настоящее время лидирующие позиции занимает стафилококк (*S. aureus*, *S. epidermidis* и др.). Стафилококковая инфекция вместе со стрептококковой и грамотрицательной флорой ответственна за 85% случаев ИЭ, отмечается рост частоты грибкового ИЭ, что связано с широким применением массивной антибактериальной терапии. Наблюдаются некоторые закономерности по частоте выделения этиологических агентов в зависимости от контингента пациентов. Так, при остром ИЭ чаще выделяют *S. aureus*, *S. lugdunensis*, *S. pneumoniae*, *Streptococcal spp groups A-G*, *H. influenzae*; при подостром ИЭ — *Str. viridans*, *S. bovis*, *Enterococcus*, *S. aureus*. Для нозокомиального ИЭ характерными возбудителями являются золотистый и коагулаза-негативные (*S. epidermidis* и другие) стафилококки, стрептококки: *Str. viridans*, *enterococcus*; для протезного ИЭ — *S. epidermidis*, *S. aureus*, грамотрицательные микроорганизмы, стрептококки из группы D; для ИЭ при внутривенном использовании наркотиков — *S. aureus*, *P. aerogenosae*, *Candida spp.*, энтерококки [1].

Полиэтиологичность современного ИЭ, большое число нозокомиальных эндокардитов, частое применение антибиотиков в начале заболевания при еще не установленном диагнозе по поводу лихорадки неясного генеза привели к изменению клинической картины ИЭ, основными особенностями которой в настоящее время являются стертый характер, затяжное малосимптомное течение с длительно сохраняющейся субфебрильной лихорадкой, полиморфизм проявлений, обусловленный полиорганными поражениями [5, 6]. В целом, клиническая картина современного ИЭ складывается из проявлений инфекционно-септической интоксикации, нарушений гемодинамики вследствие поражения клапанов, миокарда и специфических осложнений [2].

Наиболее распространенными осложнениями ИЭ являются: со стороны сердца — перикардит, миокардит, абсцессы; почек — инфаркт, диффузный гломерулонефрит, очаговый нефрит, нефротический синдром, острая почечная недостаточность; лёгких — инфаркт-пневмония, абсцесс, лёгочная гипертензия; печени — гепатит, абсцесс, цирроз; селезёнки — спленомегалия, инфаркт, абсцесс; центральной нервной системы — острое нарушение мозгового кровообращения, гемиплегия, менингит,

менингоэнцефалит, абсцесс головного мозга; сосудов — васкулиты, эмболии, аневризмы, тромбозы. Фатальными осложнениями инфекционного эндокардита являются: септический шок, респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность, острая сердечная недостаточность, эмболии сосудов головного мозга и сердца [7, 8]. Летальность при ИЭ, при присоединении эмболических осложнений увеличивается до 50% [9]. Полиморфность клинической картины ИЭ, отсутствие патогномичных симптомов обусловили необходимость разработки критериев постановки диагноза.

Общепринятыми в мире критериями признаны DUKE-критерии диагностики ИЭ, утверждённые в 1994 г. Службой эндокардита Университета Duke (в модификации J. Li), одобренные Американской кардиологической ассоциацией в 2005 г. [1].

Большими клиническими DUKE-критериями ИЭ являются:

1. Положительная гемокультура из двух раздельных проб крови типичных микроорганизмов (*Str. viridans*, *Str. bovis*, бактерии группы HACEK (*Haemophilus spp.*, *Actinobacillus spp.*, *Cardiobacterium spp.*, *Eikenella spp.*, *Kingella spp.*), *Staph. aureus* или внебольничные штаммы *Enterococcus*). Серологические методики и ПЦР-исследования эффективны при диагностике ИЭ, вызванного трудно культивируемыми микроорганизмами: *Bartonella*, *Legionella*, *Chlamydia*, *Coxiella burnetii* и *Tropheryma*.

2. Признаки поражения эндокарда — положительные эхокардиографические признаки ИЭ (вегетации на клапанах сердца или подклапанных структурах по ходу струи регургитации, на имплантированных материалах, абсцесс или дисфункция протезированного клапана), новая клапанная недостаточность (усиление или изменение ранее существовавшего шума недостаточно).

Дополнительными критериями диагностики ИЭ являются:

1. Предрасполагающие факторы (протезный клапан, внутривенное употребление наркотиков и др.).

2. Лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$.

3. Сосудистые феномены: эмболии крупных артерий, септические инфаркты лёгкого, микотические аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы.

4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и т.д.

5. Микробиологические доказательства: положительный посев крови, не отвечающий основным критериям.

Несмотря на разработанные критерии, диагностика ИЭ остаётся сложной задачей для врачей. Высокая частота отрицательной гемокультуры, достигающая 31,7–87% в большинстве лечебных

учреждений России, и позднее появление «кардиальных критериев» при подостром ИЭ влекут за собой снижение эффективности DUKE-критериев [10]. Шумы регургитации носят вначале непостоянный характер и зачастую пропускаются при нерегулярной аускультации. Устойчивые шумы регургитации появляются не ранее 3–4 недель после начала заболевания.

По данным В.П. Тюрина (2013), анализ 550 случаев ИЭ показал, что заболевание в течение 1 мес. после обращения диагностируется только в 26% случаев, от 1 до 3 мес. — у 40% пациентов и от 4 мес. до 1 года — у 34% (в 9,6% при аутопсии) [11]. На рисунке 1 показана зависимость частоты неблагоприятного исхода от сроков диагностики ИЭ.

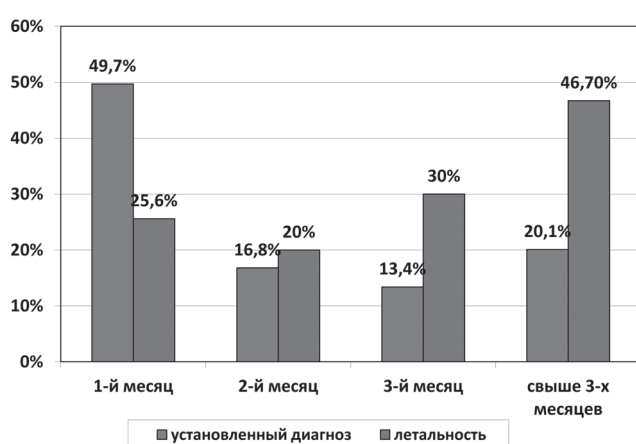


Рис. 1. Сроки диагностики и летальность при ИЭ

Поздняя диагностика ИЭ связана с полиморфизмом клинической картины, который обусловлен полиорганным поражением в результате развития системного инфекционного процесса с эмболическим, тромбгеморрагическим, иммунокомплексными механизмами повреждения внутренних органов и тканей.

Основные органы-мишени внесердечных поражений при ИЭ — легкие, которые поражаются в 20–90%, почки — в 33–60%, ЦНС — в 15–40%, селезенка — в 14–34%, периферические артерии — в 3–8%. Дифференциальную диагностику ИЭ приходится проводить с целым рядом заболеваний: абсцессы головного мозга, менингит, перикардит, эмболия сосудов мозга, лёгочных и сонных артерий, ревматизм, диффузные заболевания соединительной ткани, сепсис, гломерулонефрит, остеомиелит, сальмонеллез, туберкулез и другие [2].

Чаще всего ИЭ начинается с лихорадки — у 42–80% пациентов с ознобами, у 5–7,5% — без озноба; у 12–15% больных ИЭ отмечается субфебрильная температура; и только в 7,5–9% случаев выявляют проявления сердечной недостаточности (одышка, кардиальная астма, отеки). Ошибочные диагнозы у больных ИЭ на начальных этапах достигают 70–

75%. Причиной не всегда является нетипичная или стертая клиническая картина заболевания. Зачастую ошибки связаны с отсутствием настороженности в первичном врачебном звене или несоблюдением методологии обследования больных. Так, ЭхоКГ амбулаторно выполняется только 32% больных, а посевы крови — не более 3–5% больных в Москве [11].

При направлении на госпитализацию больных ИЭ верный диагноз был заподозрен только в 23,6% случаях. 8,4% пациентов поступали с диагнозом: порок сердца, сердечная недостаточность; 28,8% — пневмония; 6,5% — бронхит; 0,9% — рак легкого; 6,2% — инфекция мочевыводящих путей; 3,7% — гломерулонефрит; 4,4% — инсульт; 0,6% — менингит; 3,1% — лихорадка неясного генеза; 1,5% — сепсис; 3,1% — анемия; 2,8% — цирроз печени; 1,8% — дорсопатия; 1,2% — инфаркт миокарда; 0,9% — геморрагический васкулит; 0,3% — облитерирующий тромбангиит (болезнь Винивартера — Бюргера); 0,6% — мезентериальный тромбоз; 0,3% — эндофталмит; 0,3% — пневмоторакс; 0,9% — СКВ и другие ревматические заболевания [11, 12].

Внесердечные проявления, обусловленные тромбоэмболиями или иммунопатологическими механизмами, на разных этапах заболевания развиваются более чем у половины больных подострым ИЭ. Нередко они имитируют другие заболевания — в этих случаях говорят о масках инфекционного эндокардита [12, 13].

В целом, по данным разных авторов [2, 6, 14, 15, 16, 17], можно выделить следующие клинические маски ИЭ:

1. Легочная (20–90% больных).
2. Неврологическая (5–10%).
3. Ревматологическая (2–4%).
4. Почечная (3,5–4,8%).
5. Кардиологическая (2–4%).
6. Сосудистая (1,2–3%).
7. Гематологическая (1,6–2,2%).
8. «Острый живот» (0,5–1,5%).
9. Глазная (0,3–0,5%).

Наиболее распространенной является легочная маска ИЭ, которая встречается у 20–90% больных [2]. Описаны следующие варианты поражения легких при ИЭ: тромбоэмболия легочной артерии, абсцесс, пневмония или инфаркт-пневмония, эмпиема плевры, бронхо-плевральные и бронхо-плевро-кожные свищи. При правостороннем ИЭ, который чаще всего встречается у наркоманов, диагностируют следующие поражения легких: септическая эмболия легочной артерии; синдром острого повреждения легких; острый респираторный дистресс-синдром; пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, у наркоманов, больных СПИД. ИЭ у лиц, вводящих наркотики внутривенно, наиболее часто манифестирует тромбоэмболией ветвей легочной артерии с развитием инфаркт-

пневмоний. Для левостороннего ИЭ характерны следующие поражения легких: пневмония — 12%, плеврит (эмпиема плевры) — 5%, синдром Austrian (триада В. Ослера), который встречается крайне редко, является осложнением диссеминированной пневмококковой инфекции и включает в себя пневмонию, менингит и эндокардит [18].

Нарушения сознания, параличи, парезы и другие общемозговые и очаговые неврологические симптомы являются признаками церебральных осложнений, которые встречаются при ИЭ в 15–40% случаев [9, 14, 19]. Чаще всего регистрируют острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому (в 17–26%) или геморрагическому типу (в 5–9%), острую энцефалопатию (в 20%), реже микотическую аневризму сосудов головного мозга (5–12%), менингоэнцефалит (4%), эмболии в артерии головного мозга и глаз (до 1%), абсцесс (1%).

Изменения со стороны селезенки при ИЭ встречаются достаточно часто: гиперплазия (спленомегалия) — у 50–75% больных, инфаркт селезенки — у 16–18% и абсцесс селезенки — у 1–3% пациентов. ИЭ является причиной 10–20% случаев абсцессов селезенки [20]. У пациентов с ИЭ абсцессы селезенки развиваются вследствие бактериемии с отсевом в ткани селезенки или посредством септической микроэмболии [21]. Большинство эмболий развиваются в течение 2–4 недель после начала антимикробной терапии.

Поражения почек при ИЭ встречаются в 33–60% случаев. Чаще развивается васкулитный тип поражения с развитием гломерулонефрита (в 10% случаев) или острого интерстициального нефрита (в 10% случаев). С той же частотой (10%) развивается кортикальный некроз почки. У 8–10% пациентов с ИЭ регистрируют острую почечную недостаточность [22].

Наиболее частыми изменениями в анализах мочи у пациентов с ИЭ являются протеинурия (44–56%) и гематурия (30–35%). У 10–17% больных отмечают повышение креатинина более 120 мкмоль/л, у 1–1,5% больных — креатинин превышает 700 мкмоль/л [2, 3, 11, 12, 17].

Причиной почечной недостаточности при ИЭ, как правило, является септический синдром (гломерулонефрит, инфаркты, микроабсцессы, апостематозный нефрит и абсцессы почек), но возможно развитие канальцевого некроза в результате применения лекарственных препаратов (например, аминогликозидов). Летальность при присоединении ОПН — 20–60% [23]. Характерный симптом при поражении почек у пациентов с ИЭ — «боль в спине», которая в сочетании с лихорадкой наблюдалась у 2,5%, в том числе у 2% больных в дебюте заболевания, может быть связана и с другими причинами.

Причины боли в спине при ИЭ:

- инфаркт почки;
- разрыв микотической аневризмы почечной артерии;
- инфаркт селезенки;
- абсцесс селезенки;
- спондилодисцит и остеомиелит позвонков.

Частота костно-суставных инфекций при ИЭ у не наркоманов — 4,3%, у наркоманов — 17,6% [24]. Спондилодисцит и остеомиелит позвонков в 0,6–2,2% (до 10–15% при МРТ-скрининге [25]) являются результатом гематогенной диссеминации, эмболии или васкулита (рис. 2).



Рис. 2. Септический артрит у больной стафилококковым ИЭ трикуспидального клапана

Запуск иммунопатологических механизмов повреждения сосудов при ИЭ обуславливает нередкое развитие клинической картины, сходной с системными заболеваниями соединительной ткани. Такие симптомы, как артралгии, миалгии, артриты, проявления геморрагического васкулита требуют дифференциального диагноза с целым рядом заболеваний: ревматоидный артрит с системными проявлениями, острая ревматическая лихорадка, системная красная волчанка, узелковый полиартериит, неспецифический аортоартериит, антифосфолипидный синдром. К тому же любое из ревматических заболеваний может осложниться развитием ИЭ, особенно те из них, которые сопровождаются формированием пороков сердца [26]. До 5% пациентов с ИЭ демонстрируют так называемую «ревматическую» маску. Особенно характерна подобная маска для подострого ИЭ, в 5–9% случаев которого наблюдаются артриты (моно- или олигоартриты), в 20–23% — артралгии [2, 3, 11, 16].

«Сосудистая маска», обусловленная развитием геморрагического васкулита (рис. 3) или тромбозом периферических артерий, встречается у 1,2–3% больных ИЭ и характеризуется появлением геморрагической сыпи [27].



Рис. 3. Геморрагический васкулит

Петехиальные геморрагии могут локализоваться на переходной складке конъюнктивы нижнего века (пятна Лукина) или на слизистых оболочках полости рта. Описаны пятна Рота — аналогичные пятнам Лукина мелкие кровоизлияния в сетчатку глаза, в центре имеющие зону побледнения, которые выявляются при специальном исследовании глазного дна; линейные геморрагии под ногтями; пятна Жаневье — безболезненные эритематозные мелкие пятна на ладонях и подошвах; узелки Ослера (рис. 4) — болезненные красноватые напряженные образования размером с горошину, располагающиеся в коже и подкожной клетчатке на ладонях, пальцах, подошвах, представляющие собой воспалительные инфильтраты, обусловленные тромбоваскулитом или эмболией в мелкие сосуды. Появившись в коже или подкожной клетчатке, они достаточно быстро исчезают.



Рис. 4. Узелки Ослера при ИЭ

Периферические симптомы инфекционного эндокардита в последние годы выявляются достаточно редко.

Частота ИЭ у детей с врожденным пороком сердца (ВПС) колеблется от 2 до 18%, что в 15–140 раз выше, чем в общей популяции. Неуклонный рост наблюдается за счет увеличения числа детей с ВПС, как оперированных, так и не оперированных по этому поводу. Однако количество ошибок при диагностике ИЭ у детей с ВПС наименьшее, чем обусловлена низкая летальность — 4–10%. Отмечают рост заболеваемости ИЭ среди подростков за счет распространенности внутривенной наркомании [28]. Дифференциальная диагностика ИЭ у детей и подростков проводится, главным образом, с системными заболеваниями соединительной ткани:

- острая ревматическая лихорадка (ОРЛ);
- повторная атака ОРЛ на фоне приобретенного порока сердца;
- системная красная волчанка (эндокардит Либмана — Сакса);
- поражение сердца в результате антифосфолипидного синдрома;
- артериит Такаясу;
- синдром Кавасаки.

Трудности диагностики ИЭ можно продемонстрировать на следующих клинических примерах:

Клинический пример 1 (по данным Ю.Л. Шевченко и соавт., 2014):

Пациент, 52 года.

25.05.2014 обратился амбулаторно с жалобами на субфебрильную температуру, боль в левом подреберье с иррадиацией в мышцы спины, ягодицы. Диагностирован миозит, по поводу которого получал симптоматическую терапию противовоспалительными средствами. В связи с отсутствием эффекта 30.06.14 по личной инициативе обратился в стационар. Госпитализирован в терапевтическое отделение, где была диагностирована очаговая пневмония. Начата антибактериальная терапия Ванкомицином + Цефотаксимом. Посев крови — результат отрицательный. На фоне антибактериальной терапии отмечалось развитие диареи. Лабораторно исключена кишечная инфекция, сальмонеллез. При дополнительном обследовании диагностирован ИЭ с поражением митрального клапана. Выявлен абсцесс селезенки (рис. 5) объемом 400 мл при размере селезенки $19 \times 10 \times 9$ см, объеме 850 см^3 .

28.08.14 перевод в кардиохирургическое отделение для проведения оперативного вмешательства. Операция: спленэктомия.

Особенности

1. Передняя поверхность селезенки, область ее ворот и хвост поджелудочной железы вовлечены в инфекционно-воспалительный процесс.

2. Из полости абсцесса эвакуировано 400 мл сливкообразного гноя.

Операция: санация камер сердца, протезирование митрального клапана механическим протезом

МедИнж 27 в условиях искусственного кровообращения.

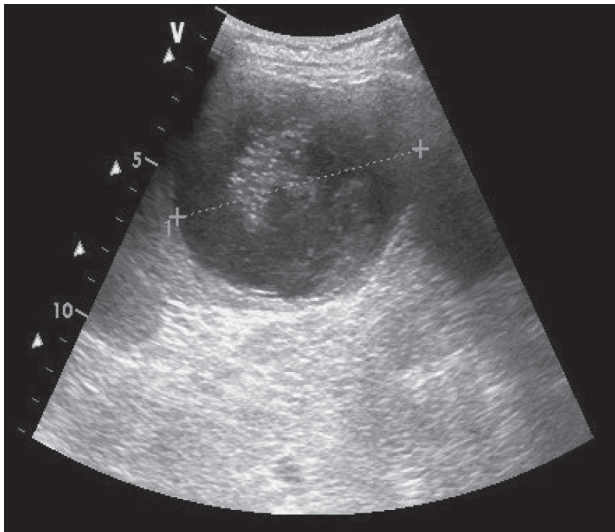


Рис. 5. Абсцесс селезенки при УЗ-исследовании

Клинический пример 2 (по данным Ю.Л. Шевченко и соавт., 2014):

Больной З., 41 год

В апреле перенес ОРЗ с гипертермией выше 39°C, после чего отмечался длительный стойкий субфебрилитет, общее недомогание, несмотря на которые пациент продолжал работать. В августе заметил пульсирующее образование на бедре. 26 сентября обратился к врачу, госпитализирован, начата антибактериальная терапия.

Диагностирован первичный инфекционный эндокардит с поражением митрального и аортального клапанов, подострая фаза; аортальная недостаточность 3 ст., митральная недостаточность 3 ст. НК-26; артериит левой общей бедренной артерии; микотическая аневризма левой общей бедренной артерии.

19.10. Переведен в кардиохирургическое отделение.

31.10. Операция:

— резекция аневризмы и протезирование левой бедренной артерии;

— санация камер сердца, протезирование аортального и митрального клапанов.

Таким образом, в настоящее время диагностика ИЭ остаётся трудной задачей для врачей, несмотря на возросшие возможности лабораторных, инструментальных методов исследования. Диагностические ошибки при ИЭ часто объясняются недостаточной информированностью врачей первичного звена о заболевании. Объективная сложность диагностического процесса при ИЭ связана с широким спектром патологии, сходной по симптоматике. К клинко-диагностическим маскам ИЭ, встречающимся чаще других, можно отнести

маску пневмонического, ревматологического, почечного, кардиологического, неврологического и гематологического заболевания. Клиническое многообразие ИЭ обусловлено особенностями возбудителя (степень патогенности), макроорганизма (возраст, иммунологическая реактивность, преморбидный фон), разными путями и механизмами инфицирования. Мультидисциплинарный характер проблемы ИЭ требует ориентации в ней врачей первичного звена и специалистов разного профиля.

Литература

1. Ferri F.F. Ferri's Clinical Advisor: 5 Books in 1, Expert Consult. St Louis: Mosby; 2015. 1824 p.
2. Шевченко, Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита / Ю.Л. Шевченко. — СПб.: Наука, 1995. — 230 с.
3. Шевченко, Ю.Л. Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии: Монография / Ю.Л. Шевченко. — М.: Династия, 2015. — 448 с.
4. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы) : монография / В.П. Поляков [и др.]. — Самара: Издательство «Афорт», 2006. — 139 с.
5. Голочевская, В.С. Трудности диагностики подострого инфекционного эндокардита / В.С. Голочевская // Клиническая медицина. — 1991. — Т. 69, № 6. — С. 108–112.
6. Шевченко, Ю.Л. Ангиогенный сепсис / Ю.Л. Шевченко, Н.Н. Шихвердиев. — СПб.: Наука, 1995. — 125 с.
7. Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит / В.П. Тюрин. — М.: Гэотар-Мед, 2001. — 224 с.
8. Шевченко, Ю.Л. Инфекционный эндокардит правых камер сердца / Ю.Л. Шевченко, Г.Г. Хубулава. — СПб.: Наука, 1996. — 170 с.
9. Arauz-Gongora AA, Souta-Meirino CA, Cotter-Lemus LE, et al. The neurological complications of infectious endocarditis. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1998; 68: 328-332.
10. Дробышева, В.П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение : автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.05 / Дробышева Вера Петровна. — Новосибирск, 2003. — 52 с.
11. Тюрин, В.П. Инфекционные эндокардиты: руководство / В.П. Тюрин ; под ред. Ю.Л. Шевченко. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Гэотар-Мед, 2013. — 368 с.
12. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит: внесердечные проявления / Н.С. Чипигина, К.С. Озерский // Сердце. — 2003. — Т. 2, № 5. — С. 231–235.
13. Куличенко, В.П. Отдаленный прогноз подострого инфекционного эндокардита / В.П. Куличенко [и др.] // Науч-практ ревмат. — 2002. — № 2. — С. 5–9.
14. Тюрин, В.П. Ультразвуковая диагностика редких экстракардиальных осложнений инфекционного эндокардита (описание клинических наблюдений и обзор литературы) / В.П. Тюрин, Л.С. Сидоренко // Радиология — практика. — 2012. — № 5. — С. 60–70.
15. Виноградова, Т.Л. Диагностика инфекционного эндокардита с внесердечными (системными) проявлениями / Т.Л. Виноградова, Н.С. Чипигина, О.М. Буткевич // Вестник РГМУ. — 2001. — № 1. — С. 40–43.
16. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169: 463-473.

17. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. The England Journal of Medicine. 2013; 368:1425-1433.

18. Austrian R. Pneumococcal endocarditis, meningitis and rupture of the aortic valve. Arch Intern Med. 1957;99:539–44.

19. Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. Eur. Heart J. 1997;18(4):677-684.

20. Green BT. Splenic abscess: report of six cases and review of the literature. Am Surg. 2001;67(1):80-85

21. Phillips GS, Radosevich MD, Lipsett PA. Splenic abscess: another look at an old disease. Arch Surg. 1997;132(12): 1331-1336.

22. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(11):1782.

23. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. Clin Nephrol. 1998;49(2):96.

24. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. Heart. 2003;89(3):258-62.

25. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, et al. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. Spine. 2001;26:499-500.

26. Пономарев, Е.Ю. Инфекционный эндокардит в практике ревматолога / Е.Ю. Пономарев, А.П. Ребров // Науч-прак ревмат. — 2012. — Т. 50, № 6. — С. 29–32.

27. Чипигина Н.С. Риск тромбоэмболических осложнений при инфекционном эндокардите / Тромбы, кровотечения и болезни сосудов. 2011. — №10. — С.13-19.

28. Соболева, М.К. Новое об инфекционном эндокардите / М.К. Соболева // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 3. — С 99–104.

References

1. Ferri F.F. Ferri's Clinical Advisor: 5 Books in 1, Expert Consult. St Louis: Mosby; 2015. 1824 p.

2. Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis. St. Petersburg; Science, 1995 (in Russian).

3. Shevchenko Yu.L. Surgical treatment of infective endocarditis and foundations pyoseptic cardiac surgery: Monograph. Moscow; Dynasty, 2015 (in Russian).

4. Polyakov V.P. Infective endocarditis (state of the problem): Monograph. Samara; Afort, 2006 (in Russian).

5. Golochevskaya V.S. Klinicheskaya meditsina. 1991;69(6):108-112 (in Russian).

6. Shevchenko Yu.L. Angiogenic sepsis. St. Petersburg; Science, 1995 (in Russian).

7. Tyurin V.P. Infective endocarditis. Moscow; GEOTAR-Med, 2001 (in Russian).

8. Shevchenko Yu.L., Hubulava G.G. Infective endocarditis of the right heart chambers. St. Petersburg; Science, 1996 (in Russian).

9. Arauz-Gongora AA, Souta-Meirino CA, Cotter-Lemus LE, et al. The neurological complications of infectious endocarditis. Arch. Inst. Cardiol. Mex. 1998; 68: 328-32.

10. Drobysheva V.P. Infektsionnyy endokardit: klinika, diagnostika, lechenie [Infective endocarditis: clinical features, diagnosis, treatment] [dissertation]. Novosibirsk (Russia): Novosibirsk State Medical Academy; 2003. 296 p (in Russian).

11. Tyurin V.P. Infective endocarditis: Manual Moscow; GEOTAR-Med, 2013 (in Russian).

12. Chipigina N.S., Ozeretskiy K.S. Serdtse. 2003;2(5):231-5.

13. Kulichenko V.P., Vinogradova T.L., Chipigina N.S., Shostak N.A. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2002;2:5-9.

14. Tyurin V.P., Sidorenko L.S. Radiologiya — praktika. 2012;5:60-70.

15. Vinogradova T.L., Chipigina N.S., Butkevich O.M. Vestnik RGMU. 2001;1:40-3.

16. Murdoch DR, Corey GR, Hoen B, et al. Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study. Arch Intern Med. 2009;169: 463-473.

17. Hoen B, Duval X. Infective endocarditis. The England Journal of Medicine. 2013; 368:1425-1433.

18. Austrian R. Pneumococcal endocarditis, meningitis and rupture of the aortic valve. Arch Intern Med. 1957;99:539–44.

19. Millaire A, Leroy O, Gaday V, et al. Incidence and prognosis of embolic events and metastatic infections in infective endocarditis. Eur. Heart J. 1997;18(4):677-684.

20. Green BT. Splenic abscess: report of six cases and review of the literature. Am Surg. 2001;67(1):80-85

21. Phillips GS, Radosevich MD, Lipsett PA. Splenic abscess: another look at an old disease. Arch Surg. 1997;132(12): 1331-1336.

22. Majumdar A, Chowdhary S, Ferreira MA, et al. Renal pathological findings in infective endocarditis. Nephrol Dial Transplant. 2000;15(11):1782.

23. Conlon PJ, Jefferies F, Krigman HR, et al. Predictors of prognosis and risk of acute renal failure in bacterial endocarditis. Clin Nephrol. 1998;49(2):96.

24. Lamas CC, Eykyn SJ. Blood culture negative endocarditis: analysis of 63 cases presenting over 25 years. Heart. 2003;89(3):258-62.

25. Morelli S, Carmenini E, Caporossi AP, et al. Spondylodiscitis and infective endocarditis: case studies and review of the literature. Spine. 2001;26:499-500.

26. Ponomarev E.Yu., Rebrov A.P. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2012;50(6):29-32.

27. Chipigina N.S. Tromby, krovotochivost i bolezni sosudov. 2011;10:13-9.

28. Soboleva M.K. Peditriya. 2012;91(3):99-104.

Авторский коллектив:

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

Левина Анастасия Сергеевна — старший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: rossii@mail.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭПИДЕМИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ЭБОЛА В ЗАПАДНОЙ АФРИКЕ

В.В. Нечаев¹, К.В. Жданов², Г.И. Гришанова¹

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

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

Characterization of epidemic called Ebola virus in West Africa

V.V. Nechaev¹, K.V. Zdanov², G.I. Grishanova¹

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M.Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. В работе обобщены материалы по эпидемиологии болезни, вызываемой вирусом Эбола, опубликованные в зарубежной литературе, а также проведен эпидемиологический анализ эпидемии, вызванной вирусом Эбола, на основании официальных статистических данных в трех странах Западной Африки. Дана сравнительная характеристика проявлений эпидемического процесса данной инфекции в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне. Показаны его особенности, в частности, различная интенсивность, динамика заболеваемости и летальности в общей популяции населения и среди медицинских работников, связанные с биологическими характеристиками возбудителя на фоне влияния природных и социальных условий. Выявленные несоответствия между уровнями заболеваемости и летальности диктуют необходимость дальнейшего изучения причин этого явления.

Ключевые слова: характеристика эпидемии болезни, вызванной вирусом Эбола в странах Западной Африки.

Введение

В соответствии с предложением Комитета экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) геморрагические лихорадки Эбола, Ласса и Марбург внесены в список карантинных болезней, на которые распространяются международные медико-санитарные правила (ММСП, 2005). В случае их выявления следует уведомить ВОЗ в случаях, если: они оказывают серьезное влияние на здоровье населения; появление заболевания является необычным или неожиданным; имеется существенный риск распространения заболевания в международных масштабах и имеется риск ограничения для международных перевозок и торговли [1].

В настоящее время в нескольких странах Африки развивается беспрецедентная по массовости пострадавшего населения эпидемия болезни, вы-

Abstract. The article summarized the material on the epidemiology of Ebola virus disease published in foreign literature and epidemiological analysis of the Ebola virus disease on the basis of official statistics in three countries in West Africa (Guinea in comparison with Liberia and Sierra Leone). Features of its development was detected in particular the different of intensity, dynamics of morbidity and mortality in the general population and health workers, caused by the biological characteristics of the pathogen as well as socio-economic factors. Revealed discrepancies between the levels of morbidity and mortality determine the need for further study of the causes of this phenomenon.

Key words: epidemiological characteristics of epidemic Ebola in West Africa.

зываемой вирусом Эбола [2]. Анализ предыдущих эпидемий и вспышек в Африке показывает, что они имели эксплозивный характер, некоторые из них развивались в окружении госпиталей, с высокими показателями летальных исходов, обусловленными геновариантом Заир [3, 4]. Из эпицентра эпидемии имело место дальнейшее распространение болезни Эбола в Нигерию, Мали, Сенегал, США, Испанию, Италию и другие страны Европы [5]. ВОЗ признала эпидемию, вызванную вирусом Эбола, «чрезвычайной угрозой здравоохранению, имеющей международное значение». Борьба с эпидемией требует согласованных действий всего мирового сообщества [6].

Специалисты России в лице нескольких групп с участием клиницистов, эпидемиологов, вирусологов, бактериологов и представителей других специальностей в 2014 г. приняли активное учас-

тие в оказании народу Гвинеи, медицинским работникам лечебной, диагностической и материальной помощи, а также в проведении противоэпидемических мероприятий и санитарного контроля в борьбе с эпидемией [2, 5–7]. В процессе работы на базе мобильного лабораторного комплекса испытаны отечественные тест-системы, показавшие их высокую чувствительность и специфичность, что позволило включить мобильный комплекс специализированной противоэпидемической бригады (МК СПЭБ) Роспотребнадзора в систему международного реагирования как самостоятельную единицу [7]. Кроме того, в соответствии с решением Президента РФ Гвинейской республике оказана материальная и другие виды помощи. В качестве дара Гвинеи от России передан военно-полевой инфекционный госпиталь на 200 коек, который доставлен в г. Конакри в середине ноября и открыт 19 декабря 2014 г. [8].

Эпидемиология болезни, вызываемой вирусом Эбола

Характеристики эпидемий и вспышек, вызываемых вирусом Эбола, описаны в 1980–1990-х гг. достаточно подробно, однако недостаточность знаний об источниках и резервуарах инфекции тормозили дальнейшее изучение ключевых эпидемиологических особенностей и закономерностей этой инфекции. Более того, официальная статистика ВОЗ и СДС о количестве заболеваний в странах Западной Африки чаще всего дается в абсолютных цифрах нарастающим итогом, что искажает представления о динамике эпидемии и делает невозможным оценку её движения.

Кардинальным вопросом изучения эпидемиологии болезни является вопрос об источниках и резервуаре инфекции. Исследование 30 000 млекопитающих, птиц, рептилий, амфибий, а также членистоногих с 1976 по 1998 г. показало, что вирус Эбола у них не был выявлен, за исключением некоторых генетических следов у 6 грызунов из Центральной Африканской Республики. Позднее «следы» вируса Эбола были обнаружены в трупах горилл и шимпанзе, ставших источниками инфекции для людей во время вспышки 2001–2003 гг. Однако именно высокая летальность от инфекции обезьян этих видов не позволила считать их резервуаром инфекции в природе [9]. Последующие исследования показали, что роль приматов как источников инфекции несомненна [10–12]. Таким образом, было подтверждено, что первичными источниками инфекции являются человекообразные и нечеловекообразные приматы [13, 14].

Так, в трех эпидемиях ВГЛ Эбола в Габоне в 1994–1996 гг. была описана возможная роль обезьян. Первая эпидемия ВГЛ возникла у жителей на территории золотодобывающих поселков, где на-

блюдали случаи смерти обезьян. Вторая эпидемия началась с того, что все заболевшие (18 человек) снимали шкуры с трупов обезьян. В третьей эпидемии охотник из лагеря лесорубов умер от ВГЛ в начале июня, а в августе стало известно, что в соседнем лесу умерло несколько шимпанзе; позднее заболели еще два охотника, при контакте с которыми заразились родственники лесорубов. В национальном парке Кот д'Ивуара от дикой шимпанзе заразилась сотрудница парка, причем у нее был выделен новый субтип вируса Эбола. Все эти примеры говорят о том, что несомненна роль обезьян как источников, но не как резервуара вируса Эбола для человека. После экспериментального заражения обезьяны выделяют вирус со слюной и мочой. Инфекция у обезьян протекает тяжело и, как правило, завершается летальным исходом. Именно это обстоятельство позволяет сделать вывод, что обезьяны не являются естественным резервуаром вирусов в открытой природе, а сами переносят смертельную инфекцию [15]. Остается неясным механизм поддержания циркуляции вирусов в межэпидемическом периоде.

Многочисленные экологические исследования по выявлению резервуара вируса Эбола были проведены во время эпидемии в Конго в 1995 г. Было собрано более 3500 экземпляров грызунов, летучих мышей, рептилий, птиц, амфибий. Все тесты на присутствие у них вируса и антител к нему были отрицательными. Учитывая это обстоятельство, было высказано предположение о значении летучих мышей как резервуаров инфекции. При экспериментальном заражении различных позвоночных животных вирусом Эбола только летучие мыши оказались инфицированными [16]. Отсутствие клинических признаков у зараженных мышей свидетельствовало о том, что именно они резервуар инфекции. В 2002–2003 гг. среди 679 летучих мышей, отловленных в Габоне и Республике Конго, у 13 найдены фрагменты РНК вируса Эбола [17]. Среди них идентифицированы особи 3 типов, которые являются резервуарами вируса [9].

Продолжение поиска резервуара вируса болезни Эбола предпринято путем выявления антител к вирусу Эбола у фруктовых летучих мышей [18, 19]. Эти же авторы в 2008 г. обнаружили антитела у единичных особей мышей *Eidolon helvum*, которые обитали в курятниках. Последующее исследование 88 сывороток крови других видов фруктовых летучих мышей в районе Аккра (Гана) показало наличие антител к вирусу у 36,9% особей. Попытки выявления резервуара вируса Эбола «Рестон» проведены среди летучих мышей на Филиппинах. Антитела выявлены у 31% летучих мышей только одного вида [20]. В Африке подобные летучие мыши были инфицированы не только вирусами Эбола «Заир», но и Марбург [21].

Риск заражения людей от особей из естественного резервуара происходит редко. В последние годы на первый план выходит заражение людей от крупных летучих мышей, мясо которых традиционно употребляется в пищу местным населением в Конго, Гвинее, Сьерра-Леоне как в сыром, так и в обжаренном виде, при этом инактивация вируса не происходит. Описаны такие случаи заболевания людей [22].

Таким образом, природным резервуаром инфекции являются представители подотряда рукокрылых, семейства Pteropodidae, считающиеся не летучими мышами, от которых заражаются приматы, парнокопытные животные (антилопы) и человек [5].

Имеется достаточно наблюдений, свидетельствующих о механизме передачи и путях заражения человека от человека. Среди них:

- гемоконтактный реализуется при контакте с выделениями и с предметами, загрязненными кровью и другими секретами больного; факторами риска являются нарушение целостности кожных покровов у соприкасавшихся с больным, контакт с жидкостями организма, рвотными массами и др. Во время вспышки лихорадки Эбола в Судане контакт с больным приводил к заражению в 10—20% соприкасавшихся [25];

- половой путь распространения подтверждается присутствием вируса Эбола в сперме переболевших мужчин в периоде реконвалесценции;

- воздушно-капельный путь распространения возможен с учетом данных об эпидемиях и очагах. В условиях эксперимента [26] Н.М. Weingartl et al. (2012) доказали, что инфицированные свиньи, которых содержали в соседних клетках с обезьянами, могут эффективно передавать вирус Эбола, и обосновали гипотезу аэрогенной передачи вируса от свиней приматам, причем прямого контакта между животными и приматами не было;

- пищевой путь реализуется при употреблении мяса крыланов, которые сами питаются плодами манго, бананами, папайей, авокадо, кокосами и гуавой [5];

- трансмиссивной путь заражения лихорадками Эбола отрицается на основании экспериментов по заражению комаров рода *Aedes* и *Culex* вирусом «Рестон» и отсутствии у них репликации вируса [27];

- искусственные пути заражения людей реализуются при проведении медицинских лечебно-диагностических процедур — инъекций, операций, реанимационных мероприятий. Доказана роль плохо обеззараженных инструментов в заражении пациентов стационаров.

При реализации искусственных путей заражения людей отмечается самая высокая летальность при ВГЛ — до 100%. Внутрибольничные зараже-

ния пациентов и медицинского персонала — одна из самых серьезных проблем в борьбе с ВГЛ.

Проявления эпидемического процесса

Эпидемический процесс болезни Эбола имеет две характерные черты — эндемичность (приуроченность к конкретным территориям) и эпидемичность (распространение в виде эпидемий). Заболевание регистрируется на одних и тех же территориях и даже в одних и тех же населенных пунктах. Болезнь приурочена к территориям Центральной Африки: Демократическая Республика Конго, Заир (Конго), Судан, Габон, Кения, Центральная Африканская Республика, Эфиопия, Гвинея, Нигер, Кот д'Ивуар.

Все известные филовирусные заболевания являются природноочаговыми, причем до последнего времени считалось, что природные очаги болезни Эбола локализовались в Центральной Африке [5]. Однако еще в 1982 г. отечественными учеными [28] была описана вспышка геморрагической лихорадки вблизи с границей Сьерра-Леоне. Хотя этиологический агент выделить не удалось, клиническая симптоматика была подобной таковой лихорадки Марбург и Эбола.

По имеющейся информации, эпидемический процесс болезни, вызываемой вирусом Эбола, проявляется чаще всего в виде эпидемий и локальных эпидемических вспышек, которые чередуются с периодами отсутствия заболеваний. Эпидемии обычно продолжаются несколько месяцев, территориально охватывая несколько соседних населенных пунктов. Нередко очаги Эбола концентрируются вокруг госпиталей, где оказывается помощь больным, поступившим с первоначально ошибочным диагнозом.

По мнению [5], эпидемии болезни, вызванной вирусом Эбола, бывают трех типов: лесной, деревенский и городской. Все эпидемии и вспышки болезни Эбола, зарегистрированные до 2014 г., относились преимущественно к первым двум типам.

В эпидемии в Заире первым больным был учитель 44 лет. Путешествуя, он купил мясо антилопы и обезьяны. В конце августа обратился в госпиталь города Ямбуку (Заир) с жалобами на лихорадку. В госпитале его лечили от малярии, через несколько дней температура снизилась (апирексия?), а затем поднялась до 39 °С и возникло желудочно-кровотечение. Смерть наступила на 12-й день болезни. В период пребывания этого больного в стационаре многие пациенты обращались амбулаторно за медицинской помощью, им делали инъекции. В течение сентября — октября в населенных пунктах вокруг госпиталя заболели 318 человек, 280 больных умерли (летальность — 87%). 13 из 17 сотрудников больницы заболели, 11 из них умерли. Когда больницу закрыли, эпи-

демия прекратилась, но в радиусе 120 км от Ямбуку заболевания регистрировались в 55 деревнях. Из числа больных лихорадкой, получавших инъекции в госпитале Ямбуку, никто не выжил. Исследования этой эпидемии позволили сделать определенные выводы о характере течения и распространения инфекции. Прежде всего, это очень тяжелое инфекционное заболевание с высокой летальностью. Возможна роль диких животных (обезьян) в ее распространении. Человек, больной лихорадкой, является очень опасным источником инфекции. Пути заражения человека от человека в этой эпидемии не были выяснены, но было установлено, что возможно заражение парентеральным путем. Высокая частота заражения была характерна для медицинских работников и контактных лиц. Заболели 28 из 173 контактных (родственники) с 27 первичными пациентами (16%). В то же время население деревень, окружающих Киквит, имело серологические доказательства перенесения болезни — наличие анти IgG в 2,2% случаев [23].

Кроме крупной эпидемии болезни Эбола в 1995 г. в Конго, три эпидемии возникли в Габоне в 1995–1996 гг. С конца 2000 г. масштабная эпидемия лихорадки Эбола охватила 3 района Уганды. Летальность заболевшего населения в этой эпидемии колебалась от 32 до 80%. С октября 2001 г. по июнь 2002 г. эпидемия болезни Эбола охватила соседние страны Конго и Габон. Количество заболевших в этой эпидемии — 124 человека, летальность составила 78%. В течение 2003 г. в трех районах Конго вновь регистрировались множественные заболевания лихорадкой Эбола, диагнозы подтверждены выделением вируса от больных. Летальность колебалась от 50 до 81%. В этих эпидемиях проявились те же, что и ранее установленные клинические и эпидемиологические особенности Эбола: как правило, ошибочная диагностика первых случаев, опасность больного человека как источника инфекции, связь заболеваний с медицинскими учреждениями и внутрибольничные заражения, возникающие при проведении парентеральных вмешательств, высокий риск заболеваний медицинских работников. Таким примером может быть эпидемия болезни Эбола в Конго в 1995 г. в Киквите. Всего во время эпидемии заболело 315 человек, умерли 244 (летальность 77%). В эпидемию были вовлечены 2 госпиталя в Киквите. Первый больной заболел в начале января и умер на 7-й день болезни в госпитале. Он заразил 3 членов семьи и еще 10 человек в трех деревнях вокруг Киквита. Все заболевшие лечились в том же госпитале и умерли. В середине марта в госпитале возникла вспышка «дизентерии». В начале апреля лаборанта этого госпита-

ля с диагнозом «брюшной тиф» и с подозрением на перфорацию кишечника перевели в другой госпиталь для операции. Во время операции прободения кишечника не было выявлено, была проведена аппендэктомия. На следующий день произведена повторная операция по поводу острого живота: в брюшной полости была обнаружена кровь и содержимое кишечника. Больной умер. Через несколько дней после его смерти в этом госпитале заболели 26 человек медицинского персонала — 4 врача из 13 (31%) и 22 медицинских сестры из 212 (10%). У всех заболевших медицинских работников выделен вирус Эбола. Кроме того, заболели 7 техников и 4 других рабочих госпиталя (6,3%).

Вспышки лихорадки Эбола чаще и регулярнее возникали в Заире и Республике Конго. Их вызвал штамм, выделенный в Заире. Средняя частота летальных исходов составила 78,1%. Суданский штамм вируса вызвал 3 вспышки в Судане и одну — в Уганде со средней летальностью 53%. Новый геновариант вируса Эбола Бандибаджио (BDBV), идентифицированный во время вспышки лихорадки в Уганде в 2007–2008 гг., характеризовался меньшей (34%) летальностью, реже вызывал кровотечения по сравнению с заирским и суданским штаммами. Эпидемия протекала в виде 3 волн, причем каждая последующая волна была выше предыдущей [24].

В настоящее время в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне развивается эпидемия лихорадки Эбола (рис. 1). В этих странах, по официальным данным, болезнь Эбола ранее не встречалась. По состоянию на 24 мая 2015 г. официально зарегистрировано 27 049 случаев заболевания, закончившиеся у 11 149 человек летальным исходом (39,9%). Эту эпидемию болезни Эбола вызвал высоковирулентный геновариант Заир.

Нами проведены расчеты помесечной динамики числа случаев болезни, вызванной вирусом Эбола, на основании данных официальной кумулятивной регистрации.

Число заболеваний в динамике по месяцам по регистрационным данным имело в течение первых 5 месяцев слабо нарастающий характер, затем резко увеличилось и достигло пика в октябре. Начало эпидемии в Гвинее — декабрь 2013 г., и к марту 2014 г. возникло 127 случаев. Мероприятий по локализации очагов до середины марта не проводилось. В апреле появилось несколько заболеваний в Либерии и Сьерра-Леоне. Второй пик возник через месяц, в декабре, после чего наступила стабилизация. Число смертельных исходов также имело двухволновый характер. Оно совпадало с пиками заболеваний: первый в октябре за счет Либерии и Сьерра-Леоне, а второй — Гвиней и Сьерра-Леоне.

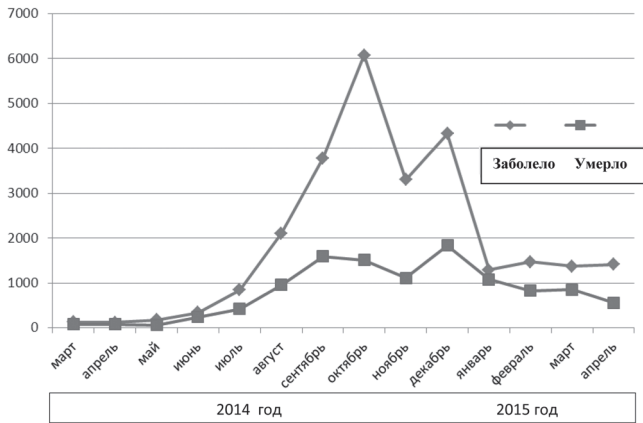


Рис. 1. Помесячная динамика числа случаев заболеваний и смерти от болезни Эбола в странах Западной Африки в 2014–2015 гг. (в абс. числах)

Интенсивность и темпы развития эпидемии в отдельных странах были различными. Эпидемия в Гвинее представлена на рисунке 2. Кривая заболеваний была своеобразной, отличаясь от общей кривой суммы заболеваний по 3 странам. Различия заключались в небольшом снижении числа заболеваний в Гвинее в апреле – июле – периоде медленного нарастания общего числа больных в 3 странах, затем в Гвинее наступил быстрый рост с достижением пролонгированного пика в сентябре – декабре и последующим снижением. В марте 2015 г. вновь отмечен подъем числа заболеваний, а в апреле значительное уменьшение. Средняя частота летальных исходов от болезни Эбола в Гвинее оказалась 63,1% и существенно отличалась от суммарной летальности по трем странам – 42,1% ($p < 0,0001$).

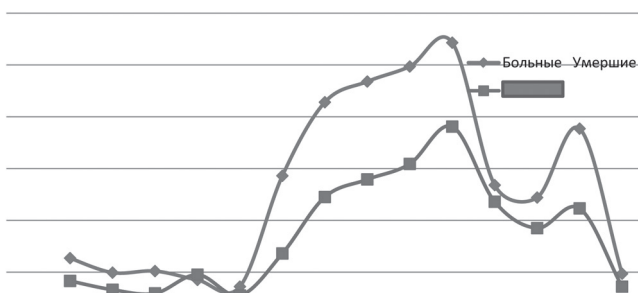


Рис. 2. Динамика числа случаев заболеваний и смерти от болезни Эбола в Гвинее в 2014–2015 гг. по месяцам (абс. числа)

Болезнь Эбола в Либерии и Сьерра-Леоне по числу случаев заболеваний, динамике по месяцам отличалась от таковой в Гвинее (рис. 2, 3). Отличия касаются более быстрого нарастания, короткого максимума в октябре и быстрого снижения чис-

ла заболеваний. Летальность имела двухволновой характер. Показатели летальности в этих странах оказались существенно меньшими по сравнению с Гвинеей (45,3 – 32,8 соответственно, $p < 0,0001$). В отличие от Гвинеи, в Либерии с декабря отмечено снижение числа заболеваний, в апреле – новый подъем.

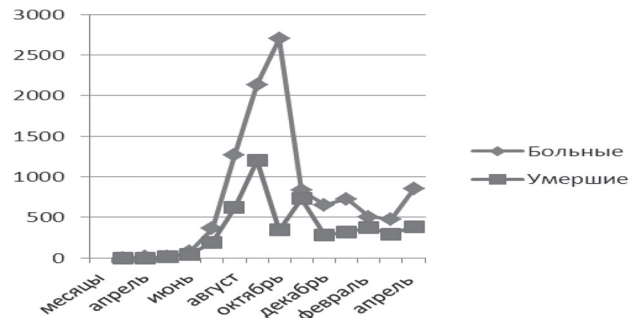


Рис. 3. Динамика числа случаев заболеваний и смерти от болезни Эбола в Либерии в 2014–2015 гг. (абс. числа)

Динамика заболеваний в Сьерра-Леоне (рис. 4) также отличалась от динамики в Гвинее и Либерии. Имел место двухволновой характер кривой заболеваний и летальных исходов. Сравнительная характеристика числа заболеваний в 3 странах представлена на рисунке 5.

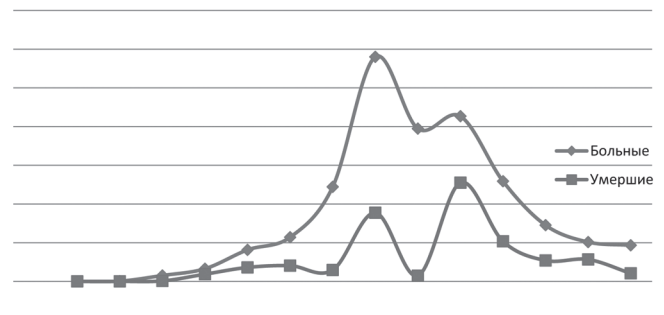


Рис. 4. Динамика числа случаев заболеваний и смерти от болезни Эбола в Сьерра-Леоне по месяцам 2014–2015 гг. (абс. числа)

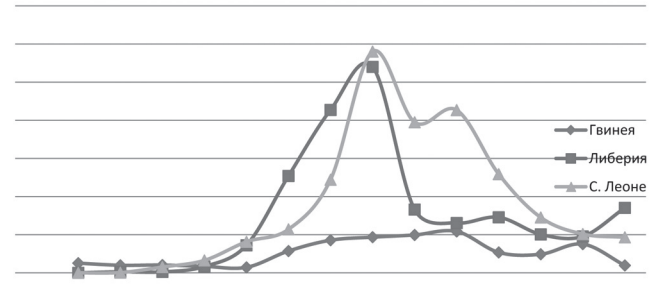


Рис. 5. Динамика числа случаев заболеваний болезнью Эбола в 3 странах Западной Африки в марте – апреле 2014–2015 гг. (абс. числа)

Эпидемический процесс в Гвинее характеризовался вялым, а в Либерии и Сьерра-Леоне более интенсивным развитием, поэтому было высказано предположение, что в этих странах циркулируют разные штаммы вируса. Генетическое сканирование штаммов вируса Эбола, выделенных во вспышке 2014 г. в Сьерра-Леоне, показало, что имеется небольшое число различных генетических изменений, но неизвестно, влияют ли эти изменения на тяжесть и трансмиссивность заболевания [29].

Заболеваемость болезнью Эбола различных групп населения в сравниваемых странах колебалась в значительных пределах (табл. 1): от 26,0 до 214,0 на 100 000 населения.

Колебания заболеваемости на различных территориях стран были в больших пределах, что свидетельствовало о различной активности эпидемического процесса. Гвинея оказалась страной более благополучной в отношении болезни Эбола. Заболеваемость мужчин и женщин не имела существенных различий, однако взрослые лица поражались чаще, чем дети, а пожилые люди относились к группам с высоким риском во всех странах [30].

Максимальная заболеваемость при низкой летальности в Сьерра-Леоне может свидетельствовать, с одной стороны, о высоком уровне восприимчивости значительной части населения, а с другой — о возможном влиянии перенесения инпан-

тантной инфекции, приводящей к «проэпидемичиванию» части популяции. Исследования [31] в Сьерра-Леоне еще в 2006–2008 гг. показали, что в стране, не входящей в официальный перечень стран, неблагополучных по болезни Эбола, уже в эти годы выявлялось 8,6% лиц, имеющих антитела к вирусу Эбола, причем у 8,2% обследованных сыворотки крови содержали антитела IgM класса. Судя по материалам таблицы 2, в Сьерра-Леоне были широко распространены и другие геморрагические лихорадки. Генетические изменения вируса могли произойти под влиянием нарастающего популяционного иммунитета и обеспечили интенсивное вовлечение в эпидемический процесс населения страны и более легкое течение у заразившихся.

В период эпидемии в эпидемический процесс интенсивно вовлекались медицинские работники, доля которых, по официальным данным, составила 10% от всех заболевших, а инфекционный процесс завершался высокой летальностью [32]. В ходе эпидемии число заболевших медицинских работников увеличивалось (рис. 6), а летальность колебалась от 52 до 59%. Наиболее высокая летальность медицинских работников от болезни Эбола отмечена в Сьерра-Леоне (рис. 7), вероятно, свидетельствуя об отсутствии у них иммунитета к вирусу и заражении высокими дозами при работе

Таблица 1

Заболеваемость болезнью Эбола в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне в зависимости от пола и возраста

Показатели	Население	Гвинея	Либерия	Сьерра-Леоне
Заболеваемость на 100 000	В целом	26,0	214,0	190,0
	Колебания	От 4 до 222	От 7 до 550	От 12 до 376
Заболеваемость по полу	Мужчины	25,0	128,0	171,0
	Женщины	26,0	124,0	178,0
Заболеваемость в возрастных группах	Дети до 14 лет	10,0	34,0	47,0
	15–44 лет	48,0	155,0	190,0
	45 лет и старше	93,0	218,0	315,0

Таблица 2

Частота обнаружения антител к вирусам у населения Сьерра-Леоне в 2006–2008 гг.

Вирусы	Число (+) проб			В том числе позитивных на IgM		
	Всего	(+)	%	Всего	(+)	%
Лихорадка денге	253	11	4,3	250	6	2,4
Лихорадка Западного Нила	253	7	2,8	250	3	1,2
Желтая лихорадка	201	5	2,5	201	5	2,5
Рифт-Валли лихорадка	253	5	2,0	253	5	2,0
Лихорадка Чикунгунья	253	10	4,0	253	5	2,0
Лихорадка Эбола	220	19	8,6	219	18	8,2
Лихорадка Марбург	220	8	3,6	219	7	3,2
Крым-Конго лихорадка	220	0	0	Не исследовали		

с больными. Инцидентность среди медицинских работников в этой стране оказалась в 100 раз выше, чем в общей популяции населения [33].

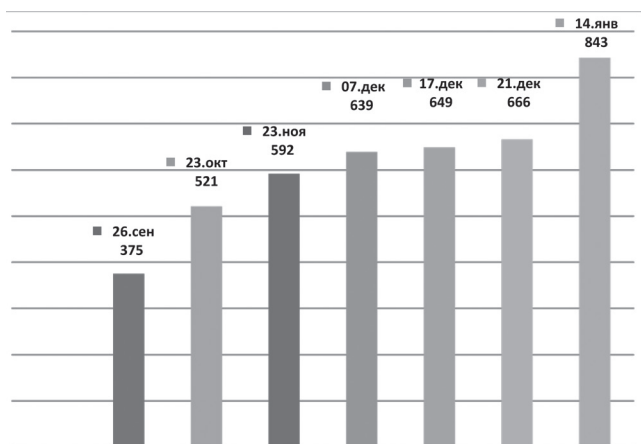


Рис. 6. Кумулятивная динамика числа заболеваний Эбола у медицинских работников в Африке (2014 – 2015 гг.)

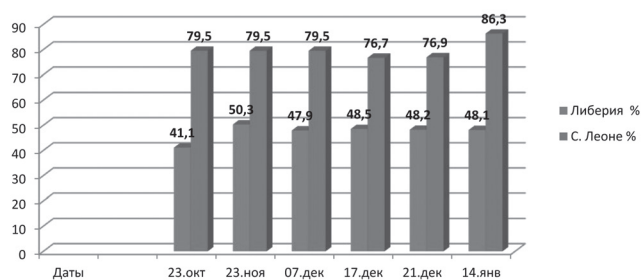


Рис. 7. Летальность медицинских работников (%) в Либерии и Сьерра-Леоне от лихорадки Эбола в динамике 2014 – 2015 гг.

Отмечены колебания летальности от 52,2% по состоянию на 23 октября до 59,2% в январе 2015 г. как по 3 странам в целом, так и в сравниваемых странах.

Сезонные проявления болезни Эбола впервые описаны в работе авторов из США и Китая [34]. Анализ 28 вспышек и эпидемий болезни Эбола в странах Центральной Африки за период с 1976 по 2014 г. показал, что они возникали при совпадении высокой абсолютной влажности и пониженной температуре воздуха. Первые эпидемии болезни возникали во влажный период, когда увеличивалась серопревалентность к вирусу Эбола у летучих мышей, которые определяли границы эпидемий. Исследования серопревалентности у летучих мышей ассоциировались с высокой частотой серопозитивности у взрослых людей и беременных женщин [35]. Сезонная миграция и концентрация летучих мышей в этот период могут увеличить

риск заражения людей при контакте с инфицированными особями [36].

Анализируя литературные данные о болезни Эбола, о характере предэпидемического периода, возникновения и течения эпидемии в ряде стран Африки, можно сформулировать основные причинные факторы ее развития.

Все три страны расположены в эндемичной по болезни Эбола зоне с наличием мощного резервуара инфекции в природе (фруктовые мыши – крыланы). Медицинская служба стран не знала о существовании природного очага на их территориях, не была готова к проведению противозидемических и профилактических мероприятий в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП), официально принятыми в 2005 г.

Для установления диагноза болезни Эбола потребовалось более 3 месяцев, в связи с чем информация о заболеваниях и смертях людей появилась только в середине марта 2014 г.

Низкий уровень санитарии и гигиены, связанный с бедностью населения, укоренившиеся религиозные и местные культурные традиции, сокрытие населением заболевших и умерших, культовые обычаи при прощании с умершими и неправильное захоронение трупов привели к широкому распространению заболевания, выносу инфекции во многие государства Европы и США [5, 37].

Наличие у 46,0 – 71% обследованных лиц, проживающих в эндемичных районах [38], так же, как и генетические изменения вируса, обуславливают клинко-эпидемиологические особенности болезни Эбола в Гвинее и соседних странах.

Отсутствие этиотропного лечения и средств специфической профилактики, недостаточность противозидемических мероприятий и санитарного контроля в странах Западной Африки способствовали широкому распространению болезни Эбола и высокой летальности.

Заключение

Проведенный анализ эпидемии болезни Эбола в трех странах Африки свидетельствует об отсутствии эффективного контроля за этой инфекцией, причины распространения которой носят социально-экономический характер, включая в том числе и медицинскую составляющую.

Выявлены существенные эпидемиологические и клинические особенности эпидемии, одновременно протекающей в трех странах.

Эпидемия болезни Эбола в целом характеризовалась медленным развитием с двухволновой динамикой. Интенсивность, характер кривой эпидемии в Гвинее в сравнении с Либерией и Сьерра-Леоне

имели существенные различия: на фоне эксплозивного подъема заболеваний в Либерии и Сьерра-Леоне выявлено вялое развитие эпидемии в Гвинее. Эти отличия, по-видимому, связаны с различным уровнем восприимчивости популяций людей в этих странах к вирусу Эбола, циркулирующей генетически неоднородных штаммов возбудителя геноварианта Заир, неадекватным проведением профилактических и противоэпидемических мероприятий при отсутствии специфического лечения и профилактики. Интенсивное вовлечение в эпидемический процесс медицинских работников свидетельствует о недостаточной у них эпидемиологической предосторожности, слабой подготовке к работе в очагах и госпиталях, нарушениях правил санитарно-противоэпидемического режима.

Эпидемия болезни Эбола сопровождалась высокой в целом, но различной в отдельных странах летальностью. Выявленные несоответствия между заболеваемостью и летальностью в Гвинее (высокая летальность при низкой заболеваемости) и в Сьерра-Леоне (низкая летальность при высокой заболеваемости населения и наиболее высокая летальность среди медицинских работников) свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения причин такого несоответствия, в том числе изучения влияния биологических и природных факторов на эпидемический процесс.

Несомненным является изучение роли природно-климатических и социально-экономических условий в возникновении заболеваний, вызванных вирусом Эбола.

Литература

1. Международные медико-санитарные правила (2005). — Второе издание. — Женева: ВОЗ, 2008. — 82 с.
2. Жданов, К.В. Болезнь, вызываемая вирусом Эбола: от теории к практике / К.В. Жданов, И.В. Холиков // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 5–17.
3. Baron R.C. Ebola virus disease in southern Sudan hospital dissemination and intrafamilial spread/ Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. // Bulletin WHO. -1983. — Vol. 61 (6). — 997-1003.
4. Ebola virus disease in West Africa- The first 9 Months of the Epidemic and Forward Projection// The New England J. Med. — 2014. — Vol. 371. P 1491-1495.
5. Щелканов, М.Ю. Причины развития эпидемии лихорадки Эбола в Западной Африке / М.Ю. Щелканов, N.F. Magassouba, M. Boiro, B.B. Малеев // Лечащий врач. — 2014. — № 4. — С. 30–36.
6. Платонов, А.Е. Эбола 2014. Эпидемиологические и социальные аспекты / А.Е. Платонов, О.В. Платонова, B.B. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 5. — С. 34–49.
7. Попова, А.Ю. Организация и проведение диагностических исследований на базе мобильного комплекса специализированной противоэпидемической бригады в республике Гвинея в период эпидемии лихорадки Эбола в 2014 г. / А.Ю. Попова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2014. — № 4. — С. 5–9.
8. Холиков, И.В. Оказание помощи Гвинейской Республике в борьбе с эпидемией геморрагической лихорадки Эбола / И.В. Холиков, К.В. Жданов // Военно-медицинский журнал. — 2015. — Т. 336 (2). — С. 93–95.
9. Pourrut X. The natural history of Ebola virus in Africa / Pourrut X., [et al.] // Microbes and Infection. Institut Pasteur. — 2005. — Vol. 7-8. — P.1005-1014.
10. Georges J. Ebola hemorrhagic Fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and Health control Issues / Georges J [et al.] // J. Infect Dis. — 1999. — Vol. 179. — Suppl 1.- P. 65-75.
11. Leroy E.M. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife/ Leroy E.M. [et al.] // Nature. — 2003. — Vol. 422. — N 6932. — P. 611-614.
12. Leroy E.M. A serological survey of Ebola virus infection in Central African non human primates/ Leroy E.M. [et al.] // J. Infect Dis. — 2004. — Vol. 190 (11). — P. 1895-1899.
13. Rollin P.E. Ebola (subtype Reston) virus among Quarantined Nonhuman primates recently imported from the Philippines to the United States / Rollin P.E. [et al.] // J. Infect. Dis.. — 1999. — Vol. 179. — suppl 1. — P 108-114.
14. Rollin P.E. Viral Hemorrhagic Fevers / Rollin P.E. // CDC. Yellow Book. — 2012.- Chapter 3. Infectious Diseases related to Travel.
15. WHO. Outbreak (s) of Ebola hemorrhagic fever, Congo and Gabon, October 2001-July 2002// Weekly Epidemiological Record . — 2003. — Vol.78. — № 26. — P. 223-228.
16. Swanepoel SR. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus / Swanepoel SR// Emerg. Infect. Dis. — 1996 . — Vol. 2. — P. 322-325.
17. Leroy E. M.. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus et al./ Leroy E. M [et al.] // Nature.- 2005. — Vol. 438. — P. 575-576.
18. Hayman D. T. Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses/ Hayman D. T. [et al.] // PLoS ONE. — 2010. — Vol. 5. — e 11978.
19. Hayman D.T. Ebola virus antibodies in Fruit Bats Chana, west Africa/ Hayman D.T. [et al.]// Emerg.. Infect. Dis., 2012. — Vol. 18. — P. 1207-1209.
20. Taniguchi S. Reston Ebolavirus antibodies in Bats the Philippines/ Taniguchi S. [et al.]// Emerg Infect Dis. — 2011. — Vol 17. — P 1559-1560.
21. Towner J. S. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008 / Towner J. S. [et al.] // Emerging Infect. Dis- 2010, Vol. 16. — P. 1087-1092.
22. Leroy E.M. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of the Congo, 2007/ Leroy E.M [et al.]// Vector borne zoonotic Dis. — 2009. — Vol. 9. — P. 723-728.
23. Busico K. M. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola Outbreak Demokratik Republic, of the Congo, 1995/ Busico K. M. [et al.]// J. Infect. Dis.- 1999. — Vol 179. — suppl.1. — P. 102-107.
24. Wamala J. F. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008 / Wamala J. F [et al.]// Emerging Infect. Dis- 2010, Vol. 16. — P. 1087-1092.
25. Dowell S. F. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epidemies Kikwit / Dowell S. F. [et al.] // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, suppl. 1. — P. S87—S91 [et al.], 1999
26. Weingartl H. M. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates / Weingartl H. M. [et al.] // Sci. Rep. — 2012. — Vol. 2. — P. 811.
27. Turell M. J. Short report: lack of virus replication in arthropods after intrathoracic inoculation of Ebola Reston virus / Turell M. J. [et al.], // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1996. — Vol. 55, N 1. — P. 89—90.

28. Сочинский, В.А. Клинико-эпидемиологическое изучение острого заболевания, протекающего с геморрагическим синдромом, в округе Мадина Ула области Киндия (1982) / В.А. Сочинский [и др.] // Арбовирусы, паразитозы и бактериальные инфекции в Гвинейской Народной Републике. Конакри, 1983. — С. 65–69.
 29. Gire S.K. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak/ Gire S.K. [et al.]// Science. , 2014. — Vol. 345. — P. 1369-1372.
 30. World Health Organization (WHO). Ebola situation Report. 21 January, 2015.
 31. Schoepp R.J. Undiagnosed acute viral febrile illness, Sierra Leone/ Schoepp R.J. [et al.] / Emerging Infect Dis., 2014. — Vol. 20. — №7. — P. 1176-1182.
 32. Wikipedia. <https://www.wikipedia.org/>
 33. Kilmarz P.H. Ebola virus disease in health care workers-Sierra Leo, 2014/ Kilmarz P.H. [et al.]// MMWR. — 2014. — Vol. 63. — P. 1168.
 34. Ng S. Association between temperature, humidity and ebolavirus disease outbreaks in Africa, 1976-2014/ Ng S., Cowling B.J. // Eurosurveillance. — 2014. — Vol. 19. — issue 35. — pii = 20892.
 35. Pourrut X. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species/ Pourrut X. [et al.]// J Infect Dis. — 2007. — Vol. 196. — Suppl 2. — S176-S183.
 36. Bausch D.G. Outbreak of ebola virus disease in Gqunea: where ecology meets economy/ Bausch D.G., Schwarz L. // PLoS Negl Trop Dis. — 2014. — Vol. 8 (7). — e.3056.
 37. Фисун, А.Я. Болезнь, вызванная вирусом Эбола: клинико-эпидемиологические аспекты и организация лечебно-профилактических мероприятий / А.Я. Фисун [и др.] // Воен.-мед. журн. - 2014. — Т. 335, № 11. — С. 4-11
 38. Bellan S.E. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity/ Bellan S.E. [et al.] // Lancet. — 2014. — Vol. 384. — (9953). — P. 1499-1500.
- References**
- International health regulation (2005)- 2nd ed., Geneva: WHO.-82 s.
2. Zhdanov K.V., Holikov I.V. Zhurnal infektologii, 2015; 7 (1):5-17 (in Russian).
 3. Baron R.C., McCormick J.B., Zubeir O.A. Ebola virus disease in southern Sudan hospital dissemination and intrafamilial spread. Bulletin WHO, 1983; 61 (6): 997-1003.
 4. WHO. Ebola virus disease in West Africa- The first 9 Months of the Epidemic and Forward Projection. The New England J. Med., 2014; 371: 1481-1495.
 5. Shelkanov M.Yu. [et al] Lechashii vrach. 2014;4: 30-36. (in Russian).
 6. Platonov A.E. [et al] Epidemiology and infectious bolesni. 2014;5:34-49. (in Russian)/
 7. Popova A.Yu. [et al] Problem osoboopasnih infectii 2014, 4: 5-9. (in Russian)
 8. Holikov I.V. [et al.] Voен.-med.Zhurn. 2015; 336 (2): 93-95. (in Russian).
 - 9.Pourrut X., Kumulungui B., Wittmann T. et al. The natural history of Ebola virus in Africa. Microbes and Infection. Institut Pasteur, 2005;7-8.:1005-1014.
 10. Georges J., Leroy E.M., Renaut .. et al. Ebola hemorrhagic Fever outbreaks in Gabon, 1994-1997: epidemiologic and Health control Issues. J. Infect Dis,1999:179: Suppl 1; 65-75.
 11. Leroy E.M., Rouquet P., Formenty P. et al. Multiple Ebola virus transmission events and rapid decline of central African wildlife. Nature, 2003; 422:(6932): 611-614.
 12. Leroy E.M. Telfer P., Kumulungui B. et al. A serological survey of Ebola virus infection in Central African non human primates. J. Infect Dis, 2004:190 (11):1895-1899.
 13. Rollin P.E., Williams P. J., Bressler D.S. et al. Ebola (subtype Reston) virus among Quarantined Nonhuman pr primates recently imported from the Phillippines to the United States. J. Infect. Dis,1999:179: suppl 1:108-114.
 14. Rollin P.E. Viral Hemorrhagic Fevers // CDC. Yellow Book.2012: Chapter 3. Infectious Diseases related to Travel.
 15. WHO. Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever, Congo and Gabon, October 2001-July 2002. Weekly Epidemiological Record, 2003;78: (26): 223-228.
 16. Swanepoel SR. L. Experimental inoculation of plants and animals with Ebola virus. Emerg. Infect. Dis, 1996; 2: 322-325.
 17. Leroy E. M., Kumulungui B., Pourrut X. et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus// Nature. 2005: 438: 575-576.
 18. Hayman D. T., Emmelrich P., Yu M. et al. Long-term survival of an urban fruit bat seropositive for Ebola and Lagos bat viruses. PLoS ONE, 2010; 5: e 11978.
 19. Hayman D.T.S., Yu M., Crameri G. et al. Ebola virus antibodies in Fruit Bats Chana, west Africa. Emerg.. Infect. Dis, 2012: 18: 1207-1209.
 20. Taniguchi S. , Watanabe Sh., Masangkay J.S. et al. Reston Ebolavirus antibodies in Bats the Phillippines. Emerg Infect Dis,2011;17:1559-1560.
 21. Towner J. S. ., Lukwago L., Malimbo M et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008. Emerging Infect. Dis, 2010;16:1087-1092.
 22. Leroy E.M.,Epelboin A., Mondonge V. et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of the Congo, 2007. Vector borne zoonotic Dis, 2009: 9:723-728.
 23. Busico K. M., Masshall K.L., Ksiazet T.G. et al. Prevalence of IgG antibodies to Ebola virus in individuals during an Ebola Outbreak Demokratik Republic, of the Congo,1995. J. Infect. Dis,1999:179: suppl.1. 102-107.
 24. Wamala J. F. ., Lukwago L., Malimbo M et al. Ebola hemorrhagic fever associated with novel virus strain, Uganda, 2007-2008. Emerging Infect. Dis- 2010: 16:1087-1092.
 25. Dowell S. F. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. Commission de Lutte contre les Epid mies Kikwit / Dowell S. F. [et al.] // J. Infect. Dis. — 1999. — Vol. 179, suppl. 1. — P. S87-S91 [et al.], 1999
 26. Weingartl H. M. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates / Weingartl H. M. [et al.] // Sci. Rep. — 2012. — Vol. 2. -P. 811.
 27. Turell M. J. Short report: lack of virus replication in arthropods after intrathoracic inoculation of Ebola Reston virus / Turell M. J. [et al.], // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 1996. — Vol. 55, N 1. — P. 89—90.
 28. Sochinsky V. A. , [et al] In: Arboviruses, parasites and bacterial infections in People's Revolutionary Republic of Guinea. Conakry, 1983. P. 65-69.
 29. Gire S.K., Goba A., Andersen K.G. et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. Science , 2014: 345:1369-1372.
 - 30.World Health Organization (WHO). Ebola situation Report. 21 January, 2015.
 31. Schoepp R.J., Rossi C., Khan S.H. et al. Undiagnosed acute viral febrile illness, Sierra Leone. Emerging Infect Dis, 2014: 20 (7): 1176-1182.
 32. Wikipedia,2014-2015. <https://www.wikipedia.org/>
 33. Kilmarz P.H.,Clarke K.R., Dietz P.M. et al. Ebola virus disease in health care workers-Sierra Leo, 2014. MMWR. 2014: 63: 1168.

34. Ng S., Cowling B.J. Association between temperature, humidity and ebolavirus disease outbreaks in Africa, 1976-2014. *Eurosurveillance*, 2014;19: issue 35: pii = 20892.

35. Pourrut X., Delicat A., Rollin P.E. et al. Spatial and temporal patterns of Zaire ebolavirus antibody prevalence in the possible reservoir bat species. *J Infect Dis*, 2007; 196: Suppl 2. S176-S183.

36. Bausch D.G., Schwarz L. Outbreak of ebola virus disease in Guinea: where ecology meets economy. *PLoS Negl Trop Dis*, 2014;8 (7): e.3056.

37. Fisun A.Ja.[et al] *Voen.-med.Zhurn.* 2014; 335 (11): 4-11. (in Russian).

38. Bellan S.E., Pulliam J.R.C., Dushoff J. et al. Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity. *Lancet*, 2014; 384:(9953):1499-1500.

Авторский коллектив:

Нечаев Виталий Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)315-40-48, e-mail: nechaev-tropica@mail.ru

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: Zhdanov KV@rambler.ru

Гришанова Галина Ивановна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н., тел.: 8(812)532-07-12

ПАТОГЕНЕЗ ГРИППА: МЕХАНИЗМЫ МОДУЛЯЦИИ БЕЛКАМИ ВОЗБУДИТЕЛЯ

М.Ю. Щелканов^{1,2}, А.Ф. Попов¹, А.И. Симакова¹, И.В. Зенин¹, Е.С. Прошина³,
И.М. Кириллов³, К.А. Дмитриенко¹, Д.В. Шевчук¹

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

² Центр гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, Владивосток, Россия

³ Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

Influenza pathogenesis: mechanisms of modulation by agent proteins

M.Yu. Shchelkanov^{1,2}, A.F. Popov¹, A.I. Simakova¹, I.V. Zenin¹, E.S. Proshina³, I.M. Kirillov³, K.A. Dmitrenko¹,
D.V. Shevchuk¹

¹ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

² Hygienic and Epidemiological Center in Primorsky kraj, Vladivostok, Russia

³ Federal Scientific Research Center for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

Резюме. В обзоре анализируются современные представления о влиянии белков вирусов-возбудителей гриппа — Influenzavirus A, B и C (Orthomyxoviridae) — на развитие различных элементов патогенеза основного заболевания. В частности, приводится краткое описание жизненного цикла вирусов гриппа с особым вниманием к тем его стадиям, которые способны модулировать патогенетические механизмы. Описана взаимосвязь между структурой рецептор-связывающего сайта геммагглютиниона и тропизмом вируса, а также влияние на этот феномен структуры рецептор-расщепляющих вирусных белков. Представлен механизм подавления продукции интерферонов инфицированной клеткой вирусным белком NS1. Описана индукция апоптоза неструктурным белком PB1F2 вируса гриппа А.

Ключевые слова: грипп, вирус гриппа А, Influenzavirus A, вирус гриппа В, Influenzavirus B, вирус гриппа С, Influenzavirus C, патогенез, вирусные белки.

Abstract. Modern concepts of the influence of the proteins from viruses-etiological agents of flu — Influenzavirus A, B and C (Orthomyxoviridae) — on the development of different elements of the main disease pathogenesis are analyzed in the review. In particular, the short description of life cycle of Influenza viruses is alleguered with special attention to those its stages which are capable to modulate pathogenetic mechanisms. The interrelation between the structure of hemagglutinin receptor-binding site and virus tropism as well as the influence of the receptor-destroying virus proteins on this phenomenon is described. The mechanism of suppression of interferon production in the infected cell by virus NS1 protein is presented. The induction of apoptosis by nonstructural PB1-F2 protein of Influenza A virus is described.

Key words: Influenza, Influenza A virus, Influenzavirus A, Influenza B virus, Influenzavirus B, Influenza C virus, Influenzavirus C, pathogenesis, virus proteins.

Введение

Грипп (J10, J11 согласно МКБ-10) — острое высококонтагиозное инфекционное заболевание респираторного тракта, этиологически связанное с вирусами трёх родов (Influenzavirus A, B и C) семейства Orthomyxoviridae [1–3]. Это семейство является «рыхлым» в таксономическом отношении и включает роды с разнообразными экологическими характеристиками: зооантропонозы (Influenzavirus A, B и C), арбовирусы (Thogotovirus, Quaranjavirus) и вирусы рыб (Isavirus)¹ [2–4].

Среди всех известных на сегодняшний день ортомиксовирусов вирусы гриппа А обладают наи-

большой экологической пластичностью: их природным резервуаром являются птицы водно-околоводного экологического комплекса, а для некоторых субтипов, возможно, — рукокрылые [1–3, 5–8]. Преодолевая межвидовые барьеры, вирусы гриппа А способны проникать в популяции новых потенциальных хозяев, адаптироваться и циркулировать среди них достаточно продолжительное время, становясь причиной опасных эпизоотий, эпидемий и пандемий [1, 9–13]. Вирус гриппа В также является антропозоонозной инфекцией: он был выделен от обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*), а порядка 2% особей имеют специфические противовирус-

¹ Вообще говоря, вирус инфекционной анемии лососевых рыб (ISAV — infectious salmon anemia virus) из рода Isavirus тоже является арбовирусом, так как передаётся путём биологической трансмиссии членистоногими переносчиками — веслоногими рачками, так называемыми лососевыми вшами (*Caligus elongatus*) — позвоночным хозяевам, что полностью укладывается в определение арбовируса [3].

ные антитела [14]. Природным резервуаром вируса гриппа С, по-видимому, являются свиньи — известны штаммы (близкие, но неидентичные эпидемическим) от домашних свиней (*Sus scrofa*), переносящих инфекцию бессимптомно [15, 16].

Генетическое разнообразие вирусов гриппа [1–3, 5–7, 14–16] определяет широкий спектр их фенотипов и диапазон патологических воздействий на организм инфицированного человека — от лёгкого острого респираторного за-

болевания (ОРВЗ) до тяжёлой смертельно опасной острой дыхательной недостаточности (ОДН) и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Общая схема патогенеза гриппа подробно описана в многочисленных публикациях (табл. 1) [2, 9–13, 17–32]. В настоящей работе рассмотрены современные представления о молекулярных механизмах, посредством которых возбудитель модулирует патогенез этиологически связанного с ним заболевания.

Таблица 1

Общая схема патогенеза гриппа

Стадия патогенеза	Патогенетические последствия на уровне				Клинические проявления
	клетки	ткани	органа	организма	
I. Начальная	Цитодеструктивное действие вируса на клетки цилиндрического мерцательного эпителия и бокаловидные клетки	Нарушение целостности эпителиальной ткани верхних дыхательных путей	Развитие воспалительных процессов в трахее и бронхах	Незначительное затруднение внешнего дыхания и уровня оксигенации крови	Подъём температуры тела, развитие симптомов интоксикации, ринит, фарингит, трахеит и бронхит
II. Вирусемия	Цитодеструктивное действие вируса на эндотелиальные клетки	Повышение проницаемости сосудов	Повышение ломкости сосудов и нарушение микроциркуляции	Циркуляторные расстройства, нарушение кровообращения ЦНС	Симптомы интоксикации, геморрагические проявления, неврологические расстройства
	Цитодеструктивное действие вируса на макрофаги, усиливаемое индуктором апоптоза — вирусным белком PB1-F2 Ингибирование продукции интерферонов, модулируемое вирусным белком NS1	Нарушение целостности ретикуло-эндотелиальной ткани Снижение уровня интерферона	Угнетение функции кроветворных органов Снижение уровня интерферона	Снижение гуморального и клеточного иммунного ответа Повышение уровня вирусемии	
III. Пневмотропная	Цитодеструктивное действие вируса на альвеоциты	Десквамация альвеоцитов	Спадение альвеол в результате нарушений в системе сурфактанта, сокращение дыхательной поверхности лёгких	Острая дыхательная недостаточность	Первичная вирусная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром в результате диффузного воспаления лёгких
	Цитодеструктивное действие вируса на альвеолярные макрофаги, усиливаемое индуктором апоптоза — вирусным белком PB1-F2	Снижение гуморального и клеточного иммунного ответа	Подавление процесса элиминации патогенных микроорганизмов	Повышение вероятности развития бактериальных коинфекций	
IV. Осложнения	Отсутствуют	Нарушение целостности эпителиальной ткани респираторного тракта	Подавление процесса элиминации патогенных микроорганизмов	Повышение вероятности развития бактериальных инфекций	Развитие бактериальных пневмоний
		Повреждение сосудистой стенки	Нарушение кровоснабжения различных органов	Системные нарушения	

Снабжённые липидной оболочкой вирионы представителей родов *Influenzavirus A*, *B* и *C* имеют округлую форму, которая может варьировать от сферической радиусом около 100 нм (рис. 1А)

до бациллярной (рис. 1Б) и даже нитевидной (80 – 100 × 200 – 350 нм) [2, 3]. Структурные белки вириона представлены на рисунках 1В и в таблице 2.

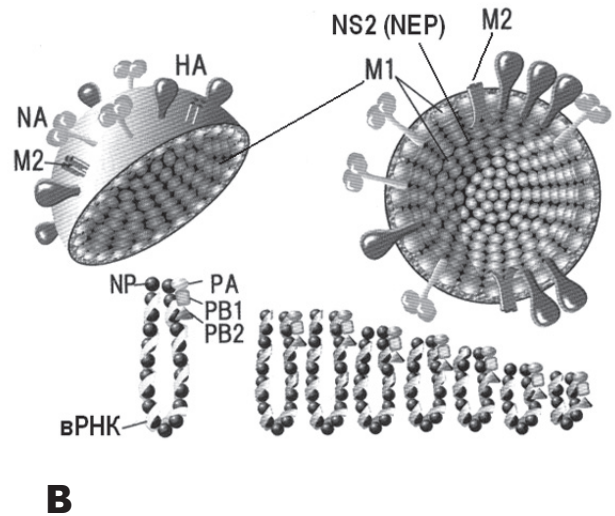
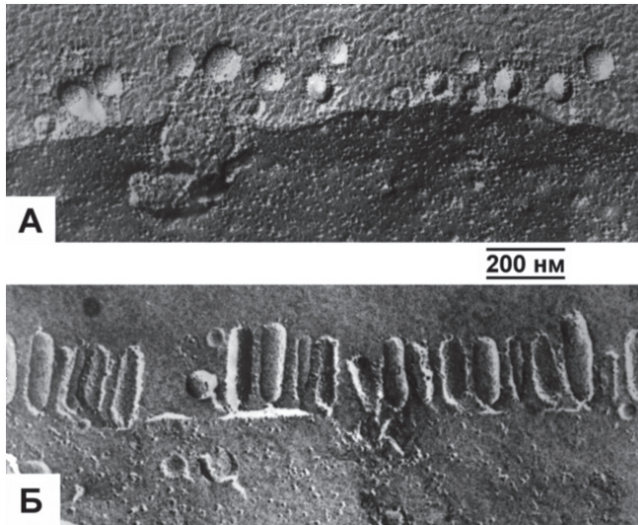


Рис. 1. Морфология вириона вируса гриппа А (*Orthomyxoviridae*, *Influenzavirus A*):

А — сферические вирионы, отпочковавшие от плазматической мембраны клетки (метод замораживания – травления) (выкопировка из [5]);

Б — бациллярные формы вириона, сохраняющие связь с плазматической мембраной клетки (метод замораживания – травления) (выкопировка из [5]);

В — схематическое изображение вириона (см. табл. 2).

Таблица 2

Белковые продукты, кодируемые различными сегментами генома вирусов гриппа А, В и С

Генетический сегмент	Influenzavirus	Белок	Масса, кДа	Расположение в вирионе	Функция
1	A	PB2	84.0	Нуклеокапсид	Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы): PB2 (P1)PB1 (P2)РА (P3)
	B	PB2	86.0		
	C	P1	87.8		
2	A	PB1-F2 *	3.0 – 27.0	Неструктурный	Индукция апоптоза
		PB1	87.0	Нуклеокапсид	Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы), PB2 (P1)PB1 (P2)РА (P3), путём взаимодействия с N-концом РА (P3) и с С-концом PB2 (P1)
	B	PB1	83.0		
	C	P2	86.0		
3	A	РА	83.0	Нуклеокапсид	Формирование полимеразного комплекса (РНК-зависимой РНК-полимеразы): PB2 (P1)PB1 (P2)РА (P3)
	B	РА	80.0		
	C	P3	81.9		
4	A	HA1	48.0	Тримеры формируют поверхностные пепломеры	Взаимодействие с клеточным рецептором
		HA2	29.0		Гидрофобный трансмембранный якорь на С-конце закрепляет комплекс HA1-HA2 в липидной оболочке. Пептид слияния на N-конце обеспечивает слияние оболочек вириона и эндосомы
	B	HA1	44.0		Взаимодействие с клеточным рецептором
		HA2	26.0		Гидрофобный трансмембранный якорь на С-конце закрепляет комплекс HA1-HA2 в липидной оболочке. Пептид слияния на N-конце обеспечивает слияние оболочек вириона и эндосомы
	C	HEF	72.1		Взаимодействие с клеточным рецептором и ацетил-эстеразная активность

Генетический сегмент	Influenzavirus	Белок	Масса, кДа	Расположение в вирионе	Функция
5	A	NP	56.0	Нуклеокапсид	Компактизация укладки геномной вирусной РНК. Содержит сигнальный сайт ядерной локализации (NLS), необходимый для формирования комплекса с клеточными α/β-кариоферинами и транспортировки нуклеокапсида в ядро хозяйской клетки. В комплексе с NEP, M1 и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
	B	NP	56.0		
	C	NP	63.5		
6	A	NA	50.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Ферментативное расщепление клеточного рецептора
	B	NA	60.0		Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
		NB	12.0		
	C	Данный генетический сегмент отсутствует — функцию ферментативного расщепления клеточного рецептора выполняет NEF, кодируемый 4-м генетическим сегментом			
7	A	M1	28.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		M2	11.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
	B	M1	27.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		BM2	14.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» протоны внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
7	C	M1	27.0	Внутренний слой оболочки	Формирование внутреннего слоя оболочки вириона. В комплексе с NEP, NP и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		M1'	31.0		
		CM2	18.0	Тетрамеры формируют поверхностные пепломеры	Формирование ионного канала, «нагнетающего» анионы хлора внутрь вириона при закислении содержимого эндосомы, что необходимо для высвобождения нуклеокапсида
8	A	NS1	27.0	Неструктурный	Ингибирование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	14.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
		NSP *, **	19.0	Неструктурный	Функция неизвестна
	B	NS1	31.0	Неструктурный	Ингибирование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	13.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов
	C	NS1	27.7	Неструктурный	Ингибирование действия ИФН и других ИЛ
		NEP (NS2)	21.0	Нуклеокапсид	В комплексе с NP, M1 и клеточным Ctm1 участвует в экстрануклеарном транспорте дочерних нуклеокапсидов

* Имеется не у всех штаммов.

** В отличие от остальных белков, кодируется позитивной цепью, комплементарной вирионной РНК (см.: Жирнов О.П., Кленк Х.Д. Вопросы вирусологии. 2010. 55(2) : 4-8)

Элементарным рецептором для вирусов гриппа А и В является терминальный остаток сиаловой, или N-ацетилнейраминовой кислоты (Neu5Ac — N-acetylneuraminic acid), для вируса гриппа С — 9ОацетилNацетилнейраминовая кислота (Neu5,9Ac2 — 9OacetylN-acetylneuraminic

acid) [2, 3, 5, 9]. Рецептор-связывающий сайт (РСС) содержится в субъединице HA1 молекулы гемагглютинаина (HA — hemagglutinin), гомотример которой образует пепломер вириона [1–3, 5, 8–10, 25–27, 33]. Нейраминовые кислоты являются наиболее часто встречающимися терминальными

ми остатками кислых полисахаридов в составе ганглиозидов и гликопротеинов на поверхности клеток-мишеней: эпителиальных и бокаловидных клетках слизистой оболочки респираторного тракта, альвеолоцитах, макрофагах и эндотелиоцитах (см. табл. 1) [2, 8–10, 17–22, 27–32].

После формирования множественных контактов РСС-рецептор образуется цитоплазматическая эндосома, включающая вирион. АТФ-зависимый протонный насос клеточной мембраны, оказавшись в составе оболочки эндосомы, закисляет её внутреннюю полость, после чего в оболочке вириона «включается» в ионный канал, образуемый тетрамером М2, ВМ2 или СМ2 (у вирусов гриппа А, В или С соответственно), и вирион разрушается. Нуклеокапсид высвобождается в цитоплазму через пору слияния, формирующуюся в результате высвобождения пептид-слияния на N-конце НА2. В комплексе с клеточными α/β -кариоферинами нуклеокапсид транспортируется в ядро хозяйской клетки, где полимеразный комплекс (PB2PB1PA, PB2PB1PA или P1P2P3) осуществляет транскрипцию и репликацию вируса. Нуклеокапсид дочерних вирионов транспортируется из ядра с помощью клеточного белка Crm1, специфически взаимодействующего с вирусным белком NEP (NS2). Почкование дочерних вирионов происходит на апикальной (т.е. обращённой в сторону полости тела) части клеток. Это имеет значение для патогенетической картины, поскольку известно, что при вирусных инфекциях системного характера (например, геморрагических лихорадках) почкование дочерних вирионов происходит со стороны базальной мембраны, а при ОРВЗ — со стороны апикальной мембраны [2, 5, 8–10, 17–21].

Влияние структуры рецептор-связывающего сайта на тропизм вируса

Реакция конденсации моносахаридов в процессе биосинтеза полисахаридов катализируется соответствующими гликозилтрансферазами. В частности, концевой остаток Neu5Ac чаще всего присоединяется либо β гликозид ($\alpha 2-3$) сиалилтрансферазой, либо β гликозид ($\alpha 2-6$) сиалилтрансферазой. Штаммы вируса гриппа А птичьего происхождения имеют специфичность к $\alpha 2-3$ -сиалозидам, поскольку терминальные дисахариды именно такого типа доминируют на поверхности эпителиальных клеток птиц [2, 5, 7–9, 33–35]. Эпителиальные клетки верхних отделов респираторного тракта человека, напротив, обогащены $\alpha 2-6$ -сиалозидами, и именно к ним специфич-

ны эпидемические штаммы вирусов гриппа, способные распространяться в человеческой популяции капельно-воздушным путём [2, 9–11, 19–30, 36]. Однако нижние отделы респираторного тракта человека, подобно эпителиоцитам птиц, обогащены $\alpha 2-3$ -сиалозидами [9–13, 22–28, 30]. Последнее объясняет, почему высоковирулентные штаммы птичьего гриппа А (HPAI — highly pathogenic avian influenza) не распространяются капельно-воздушным путём в человеческой популяции и вызывают незначительную заболеваемость при колоссальной летальности (413 / 718 $\approx$ 57,5 % для HPAI / H5N1 и 185 / 486 $\approx$ 38,1 % для HPAI / H7N9 за период 2003–26.01.2015) [38]: в нижних отделах респираторного тракта $\alpha 2-3$ -сиалозид-специфичные варианты вируса находят достаточное количество клеток-мишеней, чтобы вызвать тяжёлые первичные вирусные пневмонии [5, 8, 9, 35, 37].

В организме свиней может циркулировать популяция вируса гриппа А со смешанной $\alpha 23-$ / $\alpha 26$ -рецепторной специфичностью, что делает этих животных естественным «адаптационным резервуаром», где с высокой эффективностью могут протекать процессы реассортации² птичьих и эпидемических вариантов вирусов гриппа А, а также постепенной адаптации $\alpha 23$ -специфичных вариантов к $\alpha 26$ -рецепторам. Свиньи являлись промежуточными хозяевами при адаптации птичьих предшественников в процессе формирования всех пандемических штаммов гриппа XX в.: А (H1N1) pdm1918, А (H2N2) pdm1957, А (H3N2) pdm1968 [2, 3, 5, 9, 39–42]. Не стал исключением и век нынешний: пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1) pdm09 представляет собой результат реассортации двух генотипов вируса гриппа А свиней: так называемого «американского» (ставшего источником сегментов PB2, PB1, PA, NA, NP и NS), принадлежащего субтипу H1N1³, и «европейского» (NA и M), принадлежащего субтипу H1N1 [911, 20, 43, 44]. При этом в предпандемическом и на начальном пандемическом этапе штаммы имели смешанную $\alpha 23-$ / $\alpha 26$ -специфичность с доминированием $\alpha 26$; осенью 2009 г., когда возросло число тяжёлых и летальных случаев инфекции, осложнённой пневмониями, стала доминировать $\alpha 23$ -специфичность по отношению к рецепторам эпителиальных клеток в нижних отделах дыхательного тракта человека [9–13, 22–30].

Установление корреляций между структурой РСС НА и его рецепторной специфичностью

² Реассортацией называется обмен целыми сегментами генома; причём реассортация отличается от рекомбинации, при которой происходит обмен фрагментами генетических сегментов, принадлежащих разным вариантам вируса [1–3].

³ Среди вариантов вируса гриппа А свиней американского генотипа широко встречаются различные сочетания NA и NA: H1N1, H1N2, H2N1, H2N3, H3N1, H3N2 [1–3].

(в первую очередь — $\alpha 23$ - / $\alpha 26$) всегда находились под пристальным вниманием исследователей. На основании 3D-модели РСС, предложенной W. Weis et al. [45] было выявлено структурное подобие РСС НА вируса гриппа А с фрагментом фибронектина — белка межклеточного матрикса, связывающего сиалоганглиозиды [46]. Было показано, что РСС расположен в верхней глобулярной части молекулы на расстоянии примерно 135 Å от поверхности липидной оболочки вириона и формируется относительно консервативными аминокислотными остатками субъединицы НА1. Вместе с тем, точечные аминокислотные замены в РСС способны существенно изменять биологические свойства вируса путём изменения его рецепторной специфичности. Согласно классической модели, предложенной M.B. Eisen et al. [47]⁴, РСС окружён антигенными эпитопами, и образование комплекса НА со специфическими антителами может влиять на конформацию РСС, приводя к предотвращению связывания с Neu5Ac и, как следствие, — к нейтрализации вируса. РСС не содержит в своём составе сайтов гликозилирования, однако отсутствие гликозилирования НА резко снижает способность вируса к гематтглютинации — по-видимому, олигосахаридные остатки стабилизируют структуру РСС [5, 48].

Было показано, что даже единственная замена L226Q в НА прототипного эпидемического штамма X-31 вируса гриппа А (H3N2) приводит к переключению специфичности РСС с $\alpha 2$ -6 на $\alpha 2$ -3 [49]. И наоборот, если в штамме A/duck/Ukraine/1/63 (H3N8), адаптированном к птицам, происходит обратная замена, Q226L, вирус приобретает способность связывать $\alpha 2$ -6-сиалозиды [50]. Такой же тип переключения специфичности эта замена вызывает у вирусов гриппа А подтипа H2 [48]. Ещё одна мутация, G228S, в НА (H2) и НА (H3) также способствует повышению аффинности к $\alpha 2$ -6-рецептору [51, 52]. Очень показательный пример приводится в работе Д.К. Львова и соавт. [27]: у одного из пациентов, умерших во время пандемии гриппа 2009 г., в назофарингеальных смывах обнаружены только консенсусные (немутантные) D222 (определяющий $\alpha 26$ -специфичность); в трахее — смесь консенсусных и мутантных (D222 + G222 + N222), а в лёгких — смесь мутантных (G222 + N222) вариантов вируса (с повышенной $\alpha 23$ -специфичностью).

Наличие положительно-заряженного аминокислотного остатка в 193-й позиции не влияет на взаимодействие с сульфатированными рецепто-

рами, у которых отрицательно заряженная группа ориентирована в раствор (например, сульфогруппа (Neu5Ac α 2-3Gal β 1-3)(6-O-Su)GlcNAc β); если же E190 вНА отсутствует, а позиция 193 имеет ограниченный объём, отрицательно заряженная группа рецептора имеет возможность свободно войти в образовавшуюся нишу и зафиксироваться там с помощью вандерваальсовых связей, которые менее специфичны и позволяют связываться с более широким спектром рецепторов, увеличивая вероятность межвидовых переходов [5, 33–35]. В частности, предполагается, что именно замена E190D позволила птичьим вариантам вируса в период 1915–1918 гг. переключить специфичность РСС на распознавание $\alpha 2$ -6-рецептора и проникнуть в человеческую популяцию [53], вызвав пандемию «испанки». Аналогичная замена выявлена и у пандемических штаммов «гонконгского гриппа» субтипа H3N2 [54]. Появление аффинности к $\alpha 2$ -6-рецептору у вариантов «испанского гриппа» связывают также с мутацией G225D [53].

В настоящее время описан ряд сайтов НА, точечные замены в которых могут влиять на изменение рецепторной специфичности вируса гриппа А: 136-й, 190-й, 193-й, 216-й, 221-й, 222-й, 225-й, 226-й, 227-й и 228-й аминокислотные остатки [5, 8–13, 22–30, 33–36, 41–43, 45–55]. Особенно интенсивно замены по этим сайтам изучаются применительно к высоковирулентным вариантам вируса гриппа А (H5N1) и А (H7N9), имея в виду проявление у них эпидемического потенциала. Штамм A/Vietnam/1203/04 (H5N1) изолирован от 10-летнего вьетнамского мальчика, который умер в результате заражения вирусом гриппа А (H5N1) непосредственно от птиц. Этот штамм проявляет высокий уровень патогенности для хорьков и мышей и несёт в себе черты, свойственные птичьим вариантам вируса (в частности, E190, K193, G225, Q226, G228) [56].

В 2009–2010 гг. в Центральной Америке был идентифицирован новый подтип НА / H17 среди летучих мышей — желтоплечих листоносов (*Sturnira lilium*) [57]. Идентификация была проведена методом ОТ-ПЦР с CODEНОР-праймерами, но штаммы получить не удалось, так как НА / H17 имел существенные отличия от известных структур РСС, а именно — содержал A222 и H223, в то время как эпидемические штаммы содержат D222 и Q223 (штаммы от больных летальной тяжёлой первичной пневмонией, обладающие повышенным сродством к $\alpha 2$ -3-сиалозидам — G222, N222,

⁴ Использованный в работе [47] штамм X-31 является реассортантом A/Aichi/2/68 (H3N2) и A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), причём источником сегмента НА является первый из них. Однако в результате длительного пассирования НА X-31 имеет замены в НА от-носительно родительского штамма A/Aichi/2/68 (H3N2) [5].

E222, V222 и R223), а штаммы от птиц обычно содержат G222. Более того, новый подтип NA / H17 содержит уникальные N190, Q224 и D225, которые также могут влиять на рецепторную специфичность. Эпидемический потенциал вирусов гриппа А (H17) от летучих мышей пока остаётся загадкой, но её наличие следует обязательно учитывать при планировании мониторинговых исследований [6].

Достоверные различия в специфичности различных штаммов вируса гриппа С по отношению к Neu5,9Ac2- α 2-3- / α 2-6-сиалозидам в настоящее время не выявлены, однако их можно предполагать, основываясь на аналогии с другими вирусами гриппа. Более того, предметом будущих исследований должны стать и более тонкие корреляции тропизма с рецепторной специфичностью вируса гриппа С: 9-О-ацетилирование сиаловых кислот может маркировать различные стадии клеточной дифференцировки [58, 59].

Влияние структуры рецептор-расщепляющих белков вирусов гриппа на тропизм вируса

Рецептор-расщепляющими поверхностными белками вирусов гриппа (табл. 3) являются нейраминидаза (NA — neuraminidase) (Influenzavirus A, B) и гемагглютинин-эстераза-фьюжн (HEF — hemagglutinin-esterase-fusion) (Influenzavirus C). NA расщепляет α -кетозидную ковалентную связь концевого остатка Neu5Ac типа α 2-3, α 2-6, α 2-8 (в случае соединения двух остатков Neu5Ac) и не расщепляет ковалентную связь при α 4 и b-связь, а строение асиаликона не играет существенного значения. Все типы NA, выделенные от различных хозяев, более специфичны по отношению к α 2-3-, нежели к α 2-6-рецепторам. Нейраминат-9-О-ацетилэстераза гидролизует эфирную связь карбоновой кислоты ацетилированной нейраминовой кислоты [1 — 3, 5, 60].

На основании рентгеноструктурного и структурно-биохимического анализа построена надёжно верифицированная модель молекулярных взаимодействий NA с Neu5Ac, а также с другими лигандами [61]. В настоящее время неизвестны аминокислотные замены в активном центре фермента NA, которые приводили бы к изменению α 2-3 / α 2-6-специфичности этого фермента. Однако известны аминокислотные замены, которые могут существенно изменять спектр клеточного тропизма и потенциальных хозяев вируса. Месторасположение таких мутаций, на первый взгляд, неожиданно — в стебле молекулы, связывающем «мембранный якорь» с головкой, содержащей активный центр фермента. Было показано, что укорочение стебля NA резко снижает способность вируса к репродукции в развивающихся куриных эмбрионах, хотя сохраняет способность к репродукции в культуре клеток млекопитающих (в частности, MDCK); и наоборот — чем длиннее стебель NA, тем выше уровень репродукции в куриных эмбрионах. Кроме того, удаление стебля NA снижает вирулентность по отношению к мышам и изменяет тропность вируса — он начинает репродуцироваться, главным образом, в респираторном тракте мышей и теряет нейровирулентность. Изменение репродуктивного потенциала вируса в зависимости от длины стебля коррелирует со скоростью элюции вируса после его сорбции на эритроциты [62]. Эти данные следует сопоставить с результатами исследования M.C. Els et al. [63], которые показали, что варианты вируса гриппа А с 18-членной спонтанной делецией в белке NA обладают существенно более низкой ферментативной активностью в отношении крупных, но сохраняют ферментативную активность в отношении мелких гликопротеинов и полисахаридов, терминированных Neu5Ac. Вероятно, достаточно большая длина стебля NA позволяет NA-пепломеру отщеплять концевой остаток Neu5Ac быстрее, чем с ним связыва-

Таблица 3

Рецептор-расщепляющие поверхностные белки вирусов гриппа

Характеристика		Грипп А, В (Influenzavirus A, B)	Грипп С (Influenzavirus C)
Название	Русское	Нейраминидаза	Гемагглютинин-эстераза-фьюжн
	Английское	Neuraminidase	Hemagglutinin-esterase-fusion
Классификация	Аббревиатура	NA	HEF
	Класс *	Гидролазы (КФ 3)	Гидролазы (КФ 3)
	Надгруппа *	Гликозидазы (КФ 3.2)	Эстеразы (КФ 3.1)
	Группа *	Гликозил-гидролазы (КФ 3.2.1)	Гидролаз эфиров карбоновых кислот (КФ 3.1.1)
	Название фермента *	Нейраминидаза (КФ 3.2.1.18)	Нейраминат-9-О-ацетилэстераза (КФ 3.1.1.53)

* Используется номенклатура «КФ» международной классификации ферментов.

ются тримеры НА, что снижает уровень «неспецификации» при взаимодействии НА с рецептором клетки-мишени. Определённую роль при этом должны играть межмолекулярные взаимодействия НАЗ и НА4, которые исследованы недостаточно подробно. Снижение вирулентности вследствие укорочения стебля НА может компенсироваться появлением дополнительного сайта гликозилирования в глобулярной части НА (в 154-й позиции, вблизи РСС для субтипа Н5), что может быть дополнительно связано с возрастанием вирулентности по отношению к курам *in vivo* и фибробластам куриных эмбрионов (сохраняющих $\alpha 2$ -3-рецепторы) *in vitro* [5, 8, 35, 64].

Подавление продукции интерферонов вирусным белком NS1

Белок NS1 способен не только взаимодействовать с двуцепочечными РНК (дцРНК), но также напрямую комплексоваться с различными регуляторными белками клетки-хозяина — PKR (protein kinase R — протеинкиназа R), eIF4GI (subunit gamma I of eukaryotic translation initiation factor 4 — субъединица $\gamma 1$ фактора инициации трансляции эукариот 4-го типа), PAB1 (poly(A)-binding protein type I — poly(A)-связывающий белок I-го типа) — и столь широкий спектр аффинности к неродственным белкам до сих пор не получил адекватного объяснения в научной литературе.

Репликация в РНК происходит через формирование двуцепочечной РНК (дцРНК). Именно последняя является индуктором PKR, которая фосфорилирует α -субъединицу фактора инициации трансляции эукариот (eIF2 α — subunit α of eukaryotic translation initiation factor 2). Фосфорилированная eIF2 α не способна выполнять свои функции, и трансляция белков прекращается. PKR участвует в запуске системы ИНФ — это система клеточных белков, продукция которых индуцируется чужеродными нуклеиновыми кислотами. ИНФ не токсичны для клеток, но способны подавлять репродукцию вирусов в клетках того же вида позвоночных животных (Vertebrata) ⁵. ИНФ предотвращают репродукцию клеток при их заражении *de novo*, а также снижают уровень вирусной репродукции в инфицированных клетках. Таким образом, ИНФ препятствуют генерализации вирусной инфекции [65, 66].

Способностью связываться с дцРНК обладают симметричные димеры NS1 (NS12). РНК-связывающие участки каждой из молекул в составе симметричного димера NS12, связывающегося с дцРНК, находятся в области аминокислотных

остатков (а.о.) 1 — 73 [67]. Принципиальное значение для связывания NS12 с дцРНК имеет R38, который непосредственно взаимодействует с фосфатными группами РНК, а также K41 [68].

Связываясь с дцРНК, NS1 ингибирует активацию 2' — 5'-олигоаденилатсинтетазы / РНКазы L (OAS/RNL — 2' — 5'-oligoadenylate synthetase / RNase L), которая расщепляет чужеродные (в частности, вирусную) РНК [69]. Снижение концентрации свободных дцРНК в результате связывания с NS1 ингибирует действие РНК-геликазы RIG-I (retinoic acid-inducible protein type I), что, в свою очередь, предотвращает активацию транскрипционных факторов IRF3 (interferon regulatory factor type 3 — ИН-регулирующий фактор 3-го типа), IRF7, NF- κ B (nuclear factor κ B — ядерный фактор κ B) и c-Jun/ATF2 (activating transcription factor type 2 — активирующий транскрипцию фактор 2-го типа) [70].

NS1 связывается с PKR, ингибируя её действие и стимулируя синтез белков в инфицированной клетке. Этому же эффекту способствует формирование белком NS1 тримера с eIF4GI (subunit gamma I of eukaryotic translation initiation factor 4 — субъединица $\gamma 1$ фактора инициации трансляции эукариот 4-го типа) и PAB1. Вместе с тем, NS1 препятствует процессингу клеточных пре-мРНК и экспорту их в цитоплазму. Способность связываться с дцРНК позволяет NS1 связываться также с малыми интерферирующими РНК (миРНК), предотвращая разрушение вирусоспецифических мРНК [71].

Большое количество исследований посвящено описанию точечных замен в NS1, повышающих вирулентность по отношению к млекопитающим: K41 [68]; S42 [72]; 5-членная делеция в позициях 80 — 84 а.о. ⁶ [73]; E92 [74]; A149 [75]; с-концевой тетрамер а.о. вида X(S/T)XV [76]; однако они нуждаются в дальнейшей верификации на предмет их универсальности.

Неструктурный белок PB1F2 вируса гриппа А как медиатор апоптоза

Белок PB1F2 является важным механизмом патогенеза инфекции, вызванной вирусом гриппа А. Это связано с тем, что описанный далее механизм PB1F2-индуцированного апоптоза наиболее выражен в тканевых макрофагах и, в частности, — в альвеолярных макрофагах. Последние осуществляют, во-первых, фагоцитоз патогенов, попадающих в альвеолы с током воздуха, а во-вторых, осуществляют презентацию антигенов для Th-CD4⁺. Таким образом, дисфункция альвеолярных макрофагов приводит к снижению

⁵ Использованный в работе [47] штамм X-31 является реассортантом A/Aichi/2/68 (H3N2) и A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), причём источником сегмента НА является первый из них. Однако в результате длительного пассирования НА X-31 имеет замены в НА от родительского штамма A/Aichi/2/68 (H3N2) [5].

⁶ Авторы работы [73] определяют эту делецию как 263 — 277 нуклеотидный остаток (н.о.), но следует иметь в виду, что они ведут отсчёт нуклеотидов не от начала гена, а ORFNS1 начинается с 27 н.о.

гуморального и клеточного (CTL-CD8+) иммунного ответа в лёгких [1, 2, 5, 9, 10, 77, 78], причём не только против вируса гриппа А, чей белковый продукт (PB1-F2) вызвал апоптоз альвеолярных макрофагов, но и против любых других патогенов (в частности, и против бактерий, вызывающих оппортунистическую пневмонию при гриппе: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, etc.). Описанный эффект может служить объяснением того, почему именно ткани лёгких сильнее всего поражаются при тяжёлых формах гриппа А. PB1-F2-индуцированному апоптозу подвергаются также и инфицированные клетки реснитчатого эпителия (хотя и в гораздо меньшей степени по сравнению с альвеолярными макрофагами). В результате гибели реснитчатых клеток, являющихся продуцентами мукозальной слизи, развиваются оппортунистические инфекции респираторного тракта и характерный для гриппа сухой кашель. Не исключено также, что фиксируемый иногда при гриппе синдром Рея (острая печёночная энцефалопатия) связан с PB1-F2-индуцированным апоптозом другого типа тканевых макрофагов — Купферовских клеток печени [80].

Белок PB1-F2 был впервые обнаружен W. Chen et al. [81] у прототипного штамма A/Puerto Rico/8/34 (H1N1). Этот белок транслируется с альтернативной ORF второго (см. табл. 2) генетического сегмента вируса гриппа А (откуда и происходит название белкового продукта — PB1-F2). Полноразмерный сиквенс второго сегмента этого штамма, хранящийся в GenBank (EF467819), имеет длину 2241 н.о. (рис. 2). ORF PB1 начинается со стартового кодона 25—27 н.о., а заканчивается стоп-кодоном 2296—2298 н.о. ORF PB1-F2 начинается со стартового кодона 119—121 н.о., а заканчивается стоп-кодоном 380—382 н.о. Известны укороченная (57 а.о.) и удлинённая (90 а.о.) формы PB1-F2 (см. рис. 2). Кроме того, встречаются варианты PB1-F2 длиной 11, 25 и 34 а.о. [5, 82].

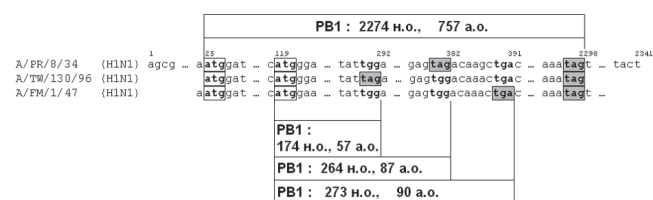


Рис. 2. Взаимное расположение открытой рамки считывания для PB1 и PB1-F2 различной длины (57, 87 и 90 а.о.) во втором сегменте генома прототипных штаммов вируса гриппа А/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (EF467819), А/Taiwan/130/96 (H1N1) (DQ415294) и А/Fort Monmouth/1/47 (H1N1) (CY009618). Старт-кодены выделены рамкой с белым фоном, стоп-кодены — рамкой с тёмным фоном

Белок PB1-F2 является факультативным (т.е. имеется не у всех штаммов), короткоживущим (пик экспрессии PB1-F2 достигается примерно через 5 ч после инфицирования клетки, после чего быстро падает), имеет различный уровень экспрессии в различных типах клеток и локализуется в митохондриях. Последнее свойство PB1-F2 является отражением механизма влияния этого белка на физиологию клетки-хозяина. Карбоксильный конец PB1-F2, обладая амфипатическими свойствами, способен встраиваться во внешнюю и внутреннюю мембраны митохондрий, формировать α -спирали и поры. Кроме того, этот белок способен инициировать образование сквозных пор в митохондриальных мембранах посредством взаимодействия с ANT3 (adenine-nucleotidetranslocasetype 3 — адениннуклеотид-транслоказа⁷ 3-го типа) и VDAC1 (voltage-dependent anion channel type 1 — зависящий от напряжения ионный канал 1-го типа). В результате увеличения проницаемости митохондриальных мембран происходит высвобождение цитохрома c и запускается каспазозависимый каскад реакций, приводящий к развитию апоптоза инфицированной клетки [66, 78, 82].

Сайт митохондриальной локализации, по данным Н. Yamada et al. [83], находится в области 46—75 а.о. белка PB1-F2; J.S. Gibbs et al. [84] — 65—87 а.о. Установлено, что положительно заряженные а.о. K73 и R75 имеют принципиальное значение для внедрения PB1-F2 в митохондриальные мембраны. Поэтому укороченные варианты белка PB1-F2 имеют сниженную способность индуцировать апоптоз инфицированной клетки.

G.M. Conenello et al. [85] обнаружили точечную замену в белке PB1-F2, N66 → S66, которая стабилизирует α -спирализацию Сконцевого участка и резко повышает вирулентность в организме млекопитающих. С помощью методов обратной генетики было показано, что замена N66 → S66 повышает, а обратная замена снижает LD50 для мышей примерно на три порядка. Кроме того, наличие S66 существенно нарушало регуляцию цитокинов в лёгких инфицированных мышей: повышение уровня IL1 α , IFN γ , TNF α наблюдалось с 4-х сут., с максимумом к 7—8-м сут. после заражения [78].

Серин в 66-й позиции белка PB1-F2 встречается в нуклеотидной последовательности А/Brevig Mission/18 (H1N1), восстановленной из сохранившихся образцов периода пандемического «испанского гриппа» (1918—1919 гг.). Замена S66 встречается и у пандемических штаммов 1957—1958 гг. (H2N2), 1968—1970 гг. (H3N2). При анализе вирулентности для мышей эпидемических

⁷ Мембранный фермент митохондрий ANT3 переносит внутрь митохондрии АДФ и одновременно транспортирует наружу синтезированный митохондрией АТФ.

штаммов, изолированных во время гонконгской вспышки 1997 г., оказалось, что штаммы, обладавшие высоким уровнем вирулентности, содержат S66, а низким — N66 [85].

Проапоптотический белок PB1-F2, являясь фактором повышения вирулентности, способствует преодолению вирусом межвидового барьера и тем самым повышает его экологическую пластичность. Здесь уместно вспомнить о том, что пандемические варианты «азиатского» (H2N2) (1957—1958 гг.) и «гонконгского гриппа» (H3N2) (1968—1970 гг.), возникшие в результате реассортации вирусов человеческого и птичьего происхождения, включали 2-й сегмент генома от вирусов птиц PB1. У эпидемических штаммов вируса гриппа А (H1N1), изолированных после 1950 г., встречается только укороченный (57 а.о.) вариант белка PB1-F2, что является индикатором пониженной вирулентности. Не исключено, что последний факт, наряду с наличием коллективного иммунитета у старших возрастных групп, внёс свой вклад в предотвращение перерастания в пандемию крупной эпидемии 1977—1978 гг. (H1N1). Пандемические штаммы «свиного» гриппа А (H1N1) pdm09 имеют надёжно «выключенную» экспрессию белка PB1-F2 благодаря наличию трёх стоп-кодонов в пределах ORF.

Подавляющее большинство (96 % [5]) штаммов вируса гриппа А от птиц всех субтипов — как низко-, так и высоковирулентных — содержат ORF PB1-F2 свыше 79 кодонов. По-видимому, в организме птиц этот белок воздействует на тканевые макрофаги слизистой кишечника, подавляя иммунный ответ и давая возможность репродуцироваться даже низковирулентным вариантам вируса. Однако адаптированность к своим естественным хозяевам выражается, в частности, в том, что PB1-F2-индуцированный апоптоз инфицированных клеток не приводит у них к серьёзным системным нарушениям, как это имеет место при заражении млекопитающих. Таким образом, появление у штаммов вируса гриппа А от млекопитающих укороченных вариантов PB1-F2 является адаптивным признаком соответствующих генетических линий.

Литература

- Щелканов, М.Ю. Генотипическая структура рода *Influenza A virus* / М.Ю. Щелканов, Д.К. Львов // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 5. — С. 19—23.
- Каверин, Н.В. Ортомиксовирусы (*Orthomyxoviridae*) / Н.В. Каверин, Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 307—314.
- Щелканов, М.Ю. Таксономическая структура *Orthomyxoviridae*: современное состояние и ближайшие перспективы / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 5. — С. 12—19.
- Львов, Д.К. Таксономический статус вируса Тюлёк (*Tyulek* — *TLKV*) (*Orthomyxoviridae*, *Quarantavirus*, группа Кваранфил), изолированного в Киргизии из клещей *Argas vulgaris* Filippova, 1961 (*Argasidae*) из норových биотопов с гнёздами птиц / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2014. — Т. 59, № 2. — С. 28—32.
- Щелканов, М.Ю. Эволюция высоковирулентного вируса гриппа А (H5N1) в экосистемах Северной Евразии (2005—2009 гг.): диссертация на соискание учёной степени доктора биологических наук по специальности 03.02.02 «Вирусология» / М.Ю. Щелканов. — М.: НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова РАМН, 2010. — 488 с.
- Щелканов, М.Ю. Новый субтип вируса гриппа А от летучих мышей и новые задачи эколого-вирусологического мониторинга / М.Ю. Щелканов, Д.К. Львов // Вопросы вирусологии. — 2012. — Приложение 1. — С. 159—168.
- Львов, Д.К. Экология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002 гг.) / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49, № 3. — С. 17—24.
- Львов, Д.К. Птичий грипп А (H5N1) / Д.К. Львов, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 554—577.
- Щелканов, М.Ю. Грипп: история, клиника, патогенез / М.Ю. Щелканов, Л.В. Колобухина, Д.К. Львов // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 33—38.
- Львов, Д.К. Пандемический грипп А (H1N1) pdm09 / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов // Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных : монография; под ред. Д.К. Львова. — М.: МИА, 2013. — С. 542—554.
- Львов, Д.К. Изоляция 24.05.2009 и депонирование в Государственную коллекцию вирусов (ГКВ N 2452 от 24.05.2009) первого штамма А/Moscow/01/2009 (H1N1) swl, подобного свиному вирусу А (H1N1) от первого выявленного 21.05.2009 больного в г. Москве / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2009. — Т. 54, № 6. — С. 10—14.
- Львов, Д.К. Распространение нового пандемического вируса гриппа А (H1N1) в России / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 4—9.
- Щелканов, М.Ю. Динамика распространения пандемического гриппа А / H1N1 swl на Дальнем Востоке в 2009 г. / М.Ю. Щелканов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 10—15.
- Osterhaus, A.D. Influenza B virus in seals / A.D. Osterhaus [et al.] // Science. — 2000. — V. 288. — P. 1051—1053.
- Guo, Y.J. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus / Y.J. Guo [et al.] // Journal of General Virology. — 1983. — V. 64. — P. 177—182.
- Yuanji, G. Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China / G. Yuanji, U. Desselberger // Journal of General Virology. — 1984. — V. 65. — P. 1857—1872.
- Голохвастова, Н.О. Особенности современного течения гриппа А (H1N1 swl) / Н.О. Голохвастова // Клиническая медицина. — 2012. — № 6. — С. 18—25.
- Киселёв, О.И. Патогенез тяжёлых форм гриппа / О.И. Киселёв, В.А. Исаков, Б.П. Шаронов, В.П. Сухинин // Вестник Российской академии медицинских наук. — 1994. — № 9. — С. 32—36.
- Киселёв, О.И. Грипп и другие респираторные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / О.И. Киселёв, И.Г. Маринец, А.А. Соминина. — СПб.: Боргес, 2003. — 244 с.
- Киселёв, О.И. Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характери-

стики вируса / О.И. Киселёв [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2011. — Т. 56, № 1. — С. 17–21.

21. Киселев, О.И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. — М., 2012. — 496 с.

22. Колобухина, Л.В. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л.В. Колобухина [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 5. — С. 35–40.

23. Колобухина, Л.В. Пандемический грипп в России: отличительные особенности клинического течения и отсутствия ранней этиотропной терапии как фактор риска развития тяжелых форм заболевания / Л.В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. — 2011. — Т. 83, № 9. — С. 48–53.

24. Колобухина, Л.В. Эпидемический сезон 2013–2014 гг.: Госпитальный мониторинг и противовирусная терапия / Л.В. Колобухина [и др.] // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 10. — С. 52–59.

25. Лаврищева, В.В. Этиология летальных пневмоний в период развития пандемии, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) pdm09 в России / В.В. Лаврищева [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 17–21.

26. Львов, Д.К. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и глутаминовую кислоту в рецептор-связывающем сайте гемагглютинаина в штамме пандемического вируса гриппа H1N1 от больных с летальным исходом и со средне-тяжелой формой заболевания / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 3. — С. 15–18.

27. Львов, Д.К. Возможная связь летальной пневмонии с мутациями пандемического вируса гриппа А / H1N1 swl в рецептор-связывающем сайте субъединицы HA1 гемагглютинаина / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2010. — Т. 55, № 4. — С. 4–9.

28. Львов, Д.К. Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А (H1N1) pdm09, изолированных в 2009–2011 гг., структурой рецептор-связывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии / Д.К. Львов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2012. — Т. 57, № 1. — С. 14–20.

29. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом А/H1N1v в 2009–2010 гг. по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — Т. 73, № 6. — С. 21–25.

30. Чучалин, А.Г. Патологическая анатомия лёгких при гриппе А (H1N1), по данным аутопсий / А.Г. Чучалин [и др.] // Пульмонология. — 2010. — № 1. — С. 5–11.

31. Chan, R.W. Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by the state of differentiation / R.W. Chan [et al.] // PLoS One. — 2010. — V. 5, N 1. — P. e8713.

32. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection / T. Mauad [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2010. — V. 181, N 1. — P. 72–79.

33. Гамбарян, А.С. Три рецептора вируса гриппа / А.С. Гамбарян // Медицинская вирусология : сборник. — М., 2007. — Т. XXIV. — С. 245–254.

34. Gambaryan, A.S. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong / A.S. Gambaryan [et al.] // Avian Diseases. — 2003. — V. 47. — Suppl. 3. — P. 1154–1160.

35. Lvov, D.K. Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005–2008) / D.K. Lvov [et al.] // Avian Diseases. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.

36. Matrosovich, M.N. Recognition by human A and B influenza viruses of 8- and 7-carbon analogs of sialic acid modified in the polyhydroxyl side chain / M.N. Matrosovich [et al.] // Virology. — 1991. — V. 182. — P. 879–882.

37. Nicholls, J.M. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses / J.M. Nicholls [et al.] // Respiratory Research. — 2007. — V. 8, N 73. — P. 1–10.

38. WHO. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 26 January 2015. [Электронный ресурс] URL: www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_26January2015.pdf?ua=1&ua=1.

39. Сюрин, В.Н. Вирусные болезни животных / В.Н. Сюрин [и др.]. — М., 1998. — 928 с.

40. Horimoto, T. Influenza: lessons from past pandemics, warning from current incidents / T. Horimoto, Y. Kawakawa // Nature Reviews Microbiology. — 2005. — V. 3. — P. 591–600.

41. Reid, A.H. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants / A.H. Reid [et al.] // Emerging Infectious Diseases. — 2003. — V. 9. — N 10. — P. 1249–1253.

42. Webster, R.G. Evolution of influenza A virus / R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman // Microbiological Reviews. — 1992. — V. 56, N 1. — P. 152–179.

43. Львов, Д.К. Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А / H1N1 swl: клиника, диагностика, лечение : методические рекомендации / Д.К. Львов [и др.]. — М.: Департамент здравоохранения г. Москвы, 2009. — 18 с.

44. Zimmer, S.M. Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) viruses / S.M. Zimmer, D.S. Burke // New England Journal of Medicine. — 2009. — V. 361. — P. 279–285.

45. Weis, W. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid / W. Weis [et al.] // Nature. — 1988. — V. 333. — N 6172. — P. 426–431.

46. Блинов, В.М. Анализ потенциальных участков комбинации в генах гемагглютинаина вирусов гриппа животных в отношении их адаптации к новому хозяину — человеку / В.М. Блинов [и др.] // Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф : монография / под ред. В.И. Покровского. — СПб.: Росток, 2006. — С. 187–205.

47. Eisen, M.B. Binding of the influenza A virus to cell-surface receptors: structures of five hemagglutinin-sialyloligosaccharide complexes determined by X-ray crystallography / M.B. Eisen, S. Sabesan, J.J. Skehel, D.C. Wiley // Virology. — 1997. — V. 232. — N 1. — P. 19–31.

48. Nakamura, K. Host cell- and virus strain-dependent differences in oligosaccharides of hemagglutinin glycoproteins of influenza A viruses / K. Nakamura, R.W. Compans // Virology. — 1979. — V. 95. — N 1. — P. 8–23.

49. Rogers, G.N. Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity / G.N. Rogers [et al.] // Nature. — 1983. — V. 304, N 5921. — P. 76–78.

50. Rogers, G.N. Host-mediated selection of influenza virus receptor variants. Sialic acid- α 2,6Gal-specific clones of A/duck/Ukraine/1/63 revert to sialic acid- α 2,3Gal-specific wild type in ovo / G.N. Rogers [et al.] // Journal of Biological Chemistry. — 1985. — V. 260, N 12. — P. 7362–7367.

51. Connor, R.J. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates / R.J. Connor [et al.] // Virology. — 1994. — V. 205, N 1. — P. 17–23.

52. Matrosovich, M. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals / M. Matrosovich

- vich [et al.] // *Journal of Virology*. — 2000. — V 74, N 18. — P. 8502–8512.
53. Stevens, J. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities / J. Stevens [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. — 2006. — V. 355, N 5. — P. 1143–1155.
 54. Nobusawa, E. Change in receptor-binding specificity of recent human influenza A viruses (H3N2): a single amino acid change in hemagglutinin altered its recognition of sialyloligosaccharides / E. Nobusawa [et al.] // *Virology*. — 2000. — V. 278, N 2. — P. 587–596.
 55. Киселёв, О.И. Изоляты вируса гриппа А подтипа H5N1, выделенные от домашней птицы в Курганской области в 2005 году: молекулярно-генетическая характеристика / О.И. Киселёв [и др.] // *Молекулярная биология*. — 2008. — Т. 42, № 1. — С. 78–87.
 56. Govorkova, E.A. Lethality to ferrets of H5N1 influenza isolated from humans and poultry in 2004 / E.A. Govorkova [et al.] // *Journal of Virology*. — 2005. — V. 79. — P. 2191–2198.
 57. Tong, S. A distinct lineage of influenza A virus from bats / S. Tong [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
 58. Chowdhury, S. Mobilization of lymphoblasts from bone marrow to peripheral blood in childhood acute lymphoblastic leukaemia: role of 9-O-acetylated sialoglycoproteins / S. Chowdhury [et al.] // *Leukemia Research*. — 2012. — V. 36, N 2. — P. 146–155.
 59. Mandal, C. Regulation of O-acetylation of sialic acids by sialate-O-acetyltransferase and sialate-O-acetylsterase activities in childhood acute lymphoblastic leukemia / C. Mandal [et al.] // *Glycobiology*. — 2012. — V. 22, N 1. — P. 70–83.
 60. Suttajit, M. Effect of modification of N-acetylneuraminic acid on the binding of glycoproteins to influenza virus and on susceptibility to cleavage by neuraminidase / M. Suttajit, R.J. Winzler // *Journal of Biological Chemistry*. — 1971. — V. 246, N 10. — P. 3398–3404.
 61. Colman, P.M. Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors / P.M. Colman // *Protein Science: monograph*. — Cambridge: Cambridge University Press, 1994. — V. 3. — P. 1687–1696.
 62. Castrucci, M.R. Biological importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus / M.R. Castrucci, Y. Kawaoaka // *Journal of Virology*. — 1993. — V. 67, N 2. — P. 759–764.
 63. Els, M.C. An 18-amino acid deletion in an influenza neuraminidase / M.C. Els [et al.] // *Virology*. — 1985. — V. 142. — N 2. — P. 241–247.
 64. Щелканов, М.Ю. Динамика вирулентности штаммов высоковирулентного вируса гриппа А / H5N1 генотипа 2.2, изолированных на территории России в 2005–2007 гг. / М.Ю. Щелканов [и др.] // *Вопросы вирусологии*. — 2009. — Т. 54, № 2. — С. 8–17.
 65. Ершов, Ф.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств) / Ф.И. Ершов, О.И. Киселёв. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2005. — 368 с.
 66. Жирнов, О.П. Взаимодействие вирусов с клетками / О.П. Жирнов // *Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных: монография; под ред. Д.К. Львова*. — М.: МИА, 2013. — С. 103–120.
 67. Qian, X.Y. An amino-terminal polypeptide fragment of the influenza virus NS1 protein possesses specific RNA-binding activity and largely helical backbone structure / X.Y. Qian, C.Y. Chien, Y. Lu [et al.] // *RNA*. — 1995. — V. 1, N 9. — P. 948–956.
 68. Wang, W. RNA binding by the novel helical domain of the influenza virus NS1 protein requires its dimer structure and a small number of specific basic amino acids / W. Wang [et al.] // *RNA*. — 1999. — V. 5, N 2. — P. 195–205.
 69. Bui, M. Nucleo-cytoplasmic localization of influenza virus nucleoprotein depends on cell density and phosphorylation / M. Bui [et al.] // *Virus Research*. — 2002. — V. 84, N 1–2. — P. 37–44.
 70. Cianci, C. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion / C. Cianci [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — V. 101, N 42. — P. 15046–15051.
 71. Li, W.X. Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppressors of RNA silencing / W.X. Li [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — V. 101, N 5. — P. 1350–1355.
 72. Jiao, P. A single-amino-acid substitution in the NS1 protein changes the pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in mice / P. Jiao [et al.] // *Journal of Virology*. — 2008. — V. 82. — N 3. — P. 1146–1154.
 73. Long, J.X. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene / J.X. Long [et al.] // *Virus Genes*. — 2008. — V. 36, N 3. — P. 471–478.
 74. Li, M. Homology modeling and examination of the effect of the D92E mutation on the H5N1 nonstructural protein NS1 effector domain / M. Li, B. Wang // *Journal of Molecular Modeling*. — 2007. — V. 13, N 12. — P. 1237–1244.
 75. Li, Z. The NS1 gene contributes to the virulence of H5N1 avian influenza viruses / Z. Li [et al.] // *Journal of Virology*. — 2006. — V. 80, N 22. — P. 11115–11123.
 76. Jackson, D. A new influenza virus virulence determinant: the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity / D. Jackson [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2008. — V. 105, N 11. — P. 4381–4386.
 77. Coleman, J.R. The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages / J.R. Coleman // *Virology Journal*. — 2007. — V. 4, N 9. — P. 1–5.
 78. Zamarin, D. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice / D. Zamarin, M.B. Ortigoza, P. Palese // *Journal of Virology*. — 2006. — V. 80, N 16. — P. 7976–7983.
 79. Sethi, S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease / S. Sethi // *Geriatrics*. — 2002. — V. 57, N 3. — P. 56–61.
 80. Sullivan, K.M. Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991–1994: comparison of CDC surveillance and hospital admission data / K.M. Sullivan [et al.] // *Neuroepidemiology*. — 2000. — V. 19, N 6. — P. 338–344.
 81. Chen, W. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death / W. Chen [et al.] // *Natural Medicine*. — 2001. — V. 7. — P. 1306–1312.
 82. Zell, R. Prevalence of PB1-F2 of influenza A viruses / R. Zell [et al.] // *Journal of General Virology*. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 536–546.
 83. Yamada, H. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1-F2 protein and its function in mitochondria / H. Yamada [et al.] // *FEBS Letters*. — 2004. — V. 578, N 3. — P. 331–336.
 84. Gibbs, J.S. The Influenza A virus PB1-F2 protein targets the inner mitochondrial membrane via a predicted basic amphipathic helix that disrupts mitochondrial function / J.S. Gibbs [et al.] // *Journal of Virology*. — 2003. — V. 77, N 13. — P. 7214–7224.

85. Conenello, G.M. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A viruses contributes to increased virulence / G.M. Conenello [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2007. — V. 3, N 10. — P. 1414–1421.

References

- Shchelkanov, M.Yu. Genotypic structure of the genus influenza A virus / M.Yu. Shchelkanov, D.K. Lvov // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. — 2011. — N 5. — P. 19–23. [in Russian]
- Kaverin, N.V. Orthomyxoviruses (Orthomyxoviridae) / N.V. Kaverin, D.K. Lvov // *Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals: monograph*; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 307–314. [in Russian]
- Shchelkanov, M.Yu. Taxonomic structure of Orthomyxoviridae: current views and immediate prospects / M.Yu. Shchelkanov, I.T. Fedyakina, E.S. Proshina [et al.] // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. — 2011. — N 5. — P. 12–19. [in Russian]
- Lvov, D.K. Taxonomic status of Tyulek virus (TLKV) (Orthomyxoviridae, Quarantavirus, Quarantifil group) isolated from ticks *Argas vulgaris* Filippova, 1961 (Argasidae) from the birds burrow nest biotopes in the Kyrgyzstan / D.K. Lvov, S.V. Alkhovsky, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2014. — V. 59. — N 2. — P. 28–32. [in Russian]
- Shchelkanov, M.Yu. Evolution of highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) in ecosystems of Northern Eurasia (2005–2009): PhD thesis on competition of the doctor of biological sciences (03.02.02 "Virology") / M.Yu. Shchelkanov. — Moscow: D.I. Ivanovsky Institute of Virology, 2010. — 488 p. [in Russian]
- Shchelkanov, M.Yu. New subtype of influenza A virus from bats and new tasks for ecologo-virological monitoring / M.Yu. Shchelkanov, D.K. Lvov // *Voprosy Virusologii*. — 2012. — Suppl. 1. — P. 159–168. [in Russian]
- Lvov, D.K. Ecology and evolution of influenza viruses in Russia (1979–2002) / D.K. Lvov, S.S. Yamnikova, I.T. Fedyakina [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2004. — V. 49. — N 3. — P. 17–24. [in Russian]
- Lvov, D.K. Avian influenza A (H5N1) / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov // *Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals: monograph*; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 554–577. [in Russian]
- Shchelkanov, M.Yu. Influenza: history, clinics, pathogenesis / M.Yu. Shchelkanov, L.V. Kolobukhina, D.K. Lvov // *The Practitioner*. — 2011. — N 10. — P. 33–38. [in Russian]
- Lvov, D.K. Pandemic influenza A (H1N1) pdm09 / D.K. Lvov, L.V. Kolobukhina, E.I. Burtseva, M.Yu. Shchelkanov // *Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals: monograph*; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 542–554. [in Russian]
- Lvov, D.K. The 24 May, 2009 isolation of the first A/IIV-Moscow/01/2009 (H1N1)swl strain similar to swine A (H1N1) influenza virus from the first Moscow case detected on May 21, 2009, and its deposit in the state collection of viruses (SCV No. 2452 dated May 24, 2009) / D.K. Lvov, E.I. Burtseva, A.G. Prilipov [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2009. — V. 54. — N 6. — P. 10–14. [in Russian]
- Lvov, D.K. Spread of new pandemic influenza A (H1N1) v virus in Russia / Lvov D.K., Burtseva E.I., Shchelkanov M.Yu. [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 4–9. [in Russian]
- Shchelkanov, M.Yu. Trends in the spread of pandemic influenza A(H1N1) swl in the Far East in 2009 // Shchelkanov M.Yu., Lvov D.N., Fedyakina I.T. [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 10–15. [in Russian]
- Osterhaus, A.D. Influenza B virus in seals / A.D. Osterhaus, G.F. Rimmelzwaan, D.E. Martina [et al.] // *Science*. — 2000. — V. 288. — P. 1051–1053.
- Guo, Y.J. Isolation of influenza C virus from pigs and experimental infection of pigs with influenza C virus / Y.J. Guo, F.G. Jin, P. Wang [et al.] // *Journal of General Virology*. — 1983. — V. 64. — P. 177–182.
- Yuanji, G. Genome analysis of influenza C viruses isolated in 1981/82 from pigs in China / G. Yuanji, U. Desselberger // *Journal of General Virology*. — 1984. — V. 65. — P. 1857–1872.
- Golokhvastova, N.O. Peculiarities of present-day morbidity of influenza A (H1N1 swl) / N.O. Golokhvastova // *Klinicheskaya Meditsina*. — 2012. — N 6. — P. 18–25. [in Russian]
- Kiselev, O.I. Pathogenesis of severe influenza / O.I. Kiselev, V.A. Isakov, B.P. Sharonov, V.P. Sukhinin // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. — 1994. — N 9. — P. 32–36. [in Russian]
- Kiselev, O.I. Influenza and other respiratory infections: epidemiology, prophylaxis, diagnostics and therapy / O.I. Kiselev, I.G. Marinets, A.A. Sominina. — Saint Petersburg: Borges Publ., 2003. — 244 p. [in Russian]
- Kiselev, O.I. The 2009 pandemic influenza in Russia. I. Diagnosis and molecular biological characteristics of the virus / O.I. Kiselev, A.B. Komissarov, M.A. Stukova [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2011. — V. 56. — N 1. — P. 17–21. [in Russian]
- Kiselev, O.I. Influenza: epidemiology, diagnostics, treatment, prophylaxis / O.I. Kiselev, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. — Moscow, 2012. — 496 p. [in Russian]
- Kolobukhina, L.V. Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic / Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N. [et al.] // *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. — 2011. — N 5. — P. 35–40. [in Russian]
- Kolobukhina, L.V. Pandemic influenza in Russia: specific features of clinical course and the absence of early etiotropic therapy as a risk factor of severe forms of the disease / L.V. Kolobukhina, L.N. Merkulova, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // *Terapevticheskii Arkhiv*. — 2011. — V. 83. — N 9. — P. 48–53. [in Russian]
- Kolobukhina, L.V. The 2013–2014 epidemic season. Hospital monitoring and antiviral therapy for influenza / L.V. Kolobukhina, E.I. Burtseva, M.Yu. Shchelkanov [et al.] // *Terapevticheskii Arkhiv*. — V. 86. — N 10. — P. 52–59. [in Russian]
- Lavrisheva, V.V. Etiology of fatal pneumonia cause by influenza A (H1N1) pdm09 virus during the pandemic in Russia / V.V. Lavrisheva, E.I. Burtseva, Yu.N. Khomyakov [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2013. — V. 58. — N 3. — P. 17–21. [in Russian]
- Lvov, D.K. Detection of amino acid substitutions of asparaginic acid for glycine and asparagine at the receptor-binding site of hemagglutinin in the variants of pandemic influenza A/H1N1 virus from patients with fatal outcome and moderate form of the disease / D.K. Lvov, K.B. Yashkulov, A.G. Prilipov [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2010. — V. 55. — N 3. — P. 15–18. [in Russian]
- Lvov, D.K. A possible association of fatal pneumonia with mutations of pandemic influenza A / H1N1 swl virus in the receptor-binding site of HA1 subunit / D.K. Lvov, E.I. Burtseva, A.G. Prilipov [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2010. — V. 55. — N 4. — P. 4–9. [in Russian]
- Lvov, D.K. Correlation between the receptor specificities of pandemic influenza A (H1N1) pdm09 virus strains isolated in 29–211 and the structure of the receptor-binding site and the probabilities of fatal primary virus pneumonia / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, N.V. Bovin [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2012. — V. 57. — N 1. — P. 14–20. [in Russian]

29. Tsinzerling, V.A. Pathogenic aspects of influenza during the epidemics caused by A/H1N1v virus in 2009-2010 according autopsy data / V.A. Tsinzerling, S.L. Vorob'ev, V.V. Zarubaev [et al.] // *Arkhiv patologii*. — 2011. — V. 73. — N 6. — C. 21–25. [in Russian]
30. Chuchalin, A.G. Pathological anatomy of lung in Influenza A (H1N1) according to autopsy / A.G. Chuchalin, A.L. Cherniaev, O.V. Zairat'iants [et al.] // *Pulmonologiya*. — 2010. — N 1. — P. 5–11. [in Russian]
31. Chan, R.W. Influenza H5N1 and H1N1 virus replication and innate immune responses in bronchial epithelial cells are influenced by the state of differentiation / R.W. Chan, K.M. Yuen, W.C. Yu [et al.] // *PLoS One*. — 2010. — V. 5. — N 1. — P. e8713.
32. Mauad, T. Lung pathology in fatal novel human influenza A(H1N1) infection / T. Mauad, L.A. Hajjar, G.D. Calegari [et al.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2010. — V. 181. — N 1. — P. 72–79.
33. Gambaryan, A.S. Three receptors of Influenza virus / A.S. Gambaryan // *Meditsinskaya Virologiya : collection*. — Moscow, 2007. — V. XXIV. — P. 245–254. [in Russian]
34. Gambaryan, A.S. Differences between influenza virus receptors on target cells of duck and chicken and receptor specificity of the 1997 H5N1 chicken and human influenza viruses from Hong Kong / A.S. Gambaryan, A.B. Tuzikov, N.V. Bovin [et al.] // *Avian Diseases*. — 2003. — V. 47. — Suppl. 3. — P. 1154–1160.
35. Lvov, D.K. Evolution of HPAI H5N1 virus in Natural ecosystems of Northern Eurasia (2005-2008) / D.K. Lvov, M.Yu. Shchelkanov, A.G. Prilipov [et al.] // *Avian Diseases*. — 2010. — V. 54. — P. 483–495.
36. Matrosovich, M.N. Recognition by human A and B influenza viruses of 8- and 7-carbon analogs of sialic acid modified in the polyhydroxyl side chain / M.N. Matrosovich, A.S. Gambaryan, F.N. Reizin, M.P. Chumakov // *Virology*. — 1991. — V. 182. — P. 879–882.
37. Nicholls, J.M. Sialic acid receptor detection in the human respiratory tract: evidence for widespread distribution of potential binding sites for human and avian influenza viruses / Nicholls J.M., Bourne A.J., Chen H. [et al.] // *Respiratory Research*. — 2007. — V. 8. — N 73. — P. 1–10.
38. WHO. Influenza at the human-animal interface. Summary and assessment as of 26 January 2015. [Electronic resource] URL: www.who.int/influenza/human_animal_interface/Influenza_Summary_IRA_HA_interface_26January2015.pdf?ua=1&ua=1.
39. Syurin, V.N. Viral diseases of animals / V.N. Syurin, A.Ya. Samuilenko, B.V. Solov'ev, N.V. Fomina. — Moscow, 1998. — 928 p. [in Russian]
40. Horimoto, T. Influenza: lessons from past pandemics, warning from current incidents / T. Horimoto, Y. Kawaoka // *Nature Reviews Microbiology*. — 2005. — V. 3. — P. 591–600.
41. Reid, A.H. 1918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants / A.H. Reid, T.A. Janczewski, R.M. Lourens [et al.] // *Emerging Infectious Diseases*. — 2003. — V. 9. — N 10. — P. 1249–1253.
42. Webster, R.G. Evolution of influenza A virus / R.G. Webster, W.J. Bean, O.T. Gorman // *Microbiological Reviews*. — 1992. — V. 56. — N 1. — P. 152–179.
43. Lvov, D.K. Influenza provoked by new pandemic virus A / H1N1 swl: clinics, diagnostics, treatment : methodological recommendations / Lvov D.K., Malyshev N.A., Kolobukhina L.V. [et al.]. — Moscow, 2009. — 18 p. [in Russian]
44. Zimmer, S.M. Historical Perspective — Emergence of Influenza A (H1N1) viruses / S.M. Zimmer, D.S. Burke // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — V. 361. — P. 279–285.
45. Weis, W. Structure of the influenza virus haemagglutinin complexed with its receptor, sialic acid / W. Weis, J.H. Brown, S. Cusack [et al.] // *Nature*. — 1988. — V. 333. — N 6172. — P. 426–431.
46. Blinov, V.M. Analysis of the potential recombination sites in hemagglutinin genes of animal Influenza viruses in relation of their adaptation to new host — human / V.M. Blinov, O.I. Kiselev, S.M. Resenchuk [et al.] // *Avian Influenza: origin of infection biocatastrophes : monograph*; ed. V.I. Pokrovsky. — Saint Petersburg: Rostok, 2006. — P. 187–205. [in Russian]
47. Eisen, M.B. Binding of the influenza A virus to cell-surface receptors: structures of five hemagglutinin-sialyloligosaccharide complexes determined by X-ray crystallography / M.B. Eisen, S. Sabesan, J.J. Skehel, D.C. Wiley // *Virology*. — 1997. — V. 232. — N 1. — P. 19–31.
48. Nakamura, K. Host cell- and virus strain-dependent differences in oligosaccharides of hemagglutinin glycoproteins of influenza A viruses / K. Nakamura, R.W. Compans // *Virology*. — 1979. — V. 95. — N 1. — P. 8–23.
49. Rogers, G.N. Single amino acid substitutions in influenza haemagglutinin change receptor binding specificity / G.N. Rogers, J.C. Paulson, R.S. Daniels [et al.] // *Nature*. — 1983. — V. 304. — N 5921. — P. 76–78.
50. Rogers, G.N. Host-mediated selection of influenza virus receptor variants. Sialic acid- α 2,6Gal-specific clones of A/duck/Ukraine/1/63 revert to sialic acid- α 2,3Gal-specific wild type in ovo / G.N. Rogers, R.S. Daniels, J.J. Skehel [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. — 1985. — V. 260. — N 12. — P. 7362–7367.
51. Connor, R.J. Receptor specificity in human, avian, and equine H2 and H3 influenza virus isolates / R.J. Connor, Y. Kawaoka, R.G. Webster, J.C. Paulson [et al.] // *Virology*. — 1994. — V. 205. — N 1. — P. 17–23.
52. Matrosovich, M. Early alterations of the receptor-binding properties of H1, H2, and H3 avian influenza virus hemagglutinins after their introduction into mammals / M. Matrosovich, A. Tuzikov, N. Bovin [et al.] // *Journal of Virology*. — 2000. — V 74. — N 18. — 8502–8512.
53. Stevens, J. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities / J. Stevens, O. Blixt, L. Glaser [et al.] // *Journal of Molecular Biology*. — 2006. — V. 355. — N 5. — P. 1143–1155.
54. Nobusawa, E. Change in receptor-binding specificity of recent human influenza A viruses (H3N2): a single amino acid change in hemagglutinin altered its recognition of sialyloligosaccharides / E. Nobusawa, H. Ishihara, T. Morishita [et al.] // *Virology*. — 2000. — V. 278. — N 2. — P. 587–596.
55. Kiselev, O.I. Molecular characteristic of influenza virus A H5N1 Strains isolated from poultry in Kurgan Region in 2005 / O.I. Kiselev, V.M. Blinov, M.M. Pisareva [et al.] // *Molekulyarnaya Biologiya*. — 2008. — V. 42. — N 1. — P. 78–87. [in Russian]
56. Govorkova, E.A. Lethality to ferrets of H5N1 influenza isolated from humans and poultry in 2004 / E.A. Govorkova, J.E. Rehg, S. Krauss [et al.] // *Journal of Virology*. — 2005. — V. 79. — P. 2191–2198.
57. Tong, S. A distinct lineage of influenza A virus from bats / S. Tong, Y. Li, P. Rivallier [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2012. — V. 109. — P. 4269–4274.
58. Chowdhury, S. Mobilization of lymphoblasts from bone marrow to peripheral blood in childhood acute lymphoblastic leukaemia: role of 9-O-acetylated sialoglycoproteins / S. Chowdhury, C. Mandal, S. Sarkar [et al.] // *Leukemia Research*. — 2012. — V. 36. — N 2. — P. 146–155.
59. Mandal, C. Regulation of O-acetylation of sialic acids by sialate-O-acetyltransferase and sialate-O-acylesterase ac-

- activities in childhood acute lymphoblastic leukemia / C. Mandal, C. Mandal, S. Chandra [et al.] // *Glycobiology*. — 2012. — V. 22. — N 1. — P. 70–83.
60. Suttajit, M. Effect of modification of N-acetylneuraminic acid on the binding of glycoproteins to influenza virus and on susceptibility to cleavage by neuraminidase / M. Suttajit, R.J. Winzler // *Journal of Biological Chemistry*. — 1971. — V. 246. — N 10. — P. 3398–3404.
61. Colman, P.M. Influenza virus neuraminidase: structure, antibodies, and inhibitors / P.M. Colman // *Protein Science: monograph*. — Cambridge: Cambridge University Press, 1994. — V. 3. — P. 1687–1696.
62. Castrucci, M.R. Biological importance of neuraminidase stalk length in influenza A virus / M.R. Castrucci, Y. Kawaoka // *Journal of Virology*. — 1993. — V. 67. — N 2. — P. 759–764.
63. Els, M.C. An 18-amino acid deletion in an influenza neuraminidase / M.C. Els, G.M. Air, K.G. Murti [et al.] // *Virology*. — 1985. — V. 142. — N 2. — P. 241–247.
64. Shchelkanov, M.Yu. Dynamics of virulence for highly virulent influenza A / H5N1 strains of genotype 2.2 isolated on the territory of Russia during 2005–2007 / Shchelkanov M. Yu., Prilipov A.G., Lvov D.K. [et al.] // *Voprosy Virusologii*. — 2009. — V. 54. — N 2. — P. 8–17. [in Russian]
65. Ershov, F.I. Interferons and their inducers (from molecules to drug) / F.I. Ershov, O.I. Kiselev. — Moscow, 2005. — 368 p. [in Russian]
66. Zhirnov, O.P. Interactions between viruses and cells / O.P. Zhirnov // *Handbook of Virology. Viruses and viral infections of humans and animals: monograph*; ed. D.K. Lvov. — Moscow: Medical Information Agency, 2013. — P. 103–120. [in Russian]
67. Qian, X.Y. An amino-terminal polypeptide fragment of the influenza virus NS1 protein possesses specific RNA-binding activity and largely helical backbone structure / X.Y. Qian, C.Y. Chien, Y. Lu [et al.] // *RNA*. — 1995. — V. 1. — N 9. — P. 948–956.
68. Wang, W. RNA binding by the novel helical domain of the influenza virus NS1 protein requires its dimer structure and a small number of specific basic amino acids / W. Wang, K. Riedel, P. Lynch [et al.] // *RNA*. — 1999. — V. 5. — N 2. — P. 195–205.
69. Bui, M. Nucleo-cytoplasmic localization of influenza virus nucleoprotein depends on cell density and phosphorylation / M. Bui, J.E. Myers, G.R. Whittaker [et al.] // *Virus Research*. — 2002. — V. 84. — N 1–2. — P. 37–44.
70. Cianci, C. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion / C. Cianci, D.R. Langley, D.D. Dischino [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — V. 101. — N 42. — P. 15046–15051.
71. Li, W.X. Interferon antagonist proteins of influenza and vaccinia viruses are suppressors of RNA silencing / W.X. Li, H. Li, R. Lu [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2004. — V. 101. — N 5. — P. 1350–1355.
72. Jiao, P. A single-amino-acid substitution in the NS1 protein changes the pathogenicity of H5N1 avian influenza viruses in mice / P. Jiao, G. Tian, Y. Li [et al.] // *Journal of Virology*. — 2008. — V. 82. — N 3. — P. 1146–1154.
73. Long, J.X. Virulence of H5N1 avian influenza virus enhanced by a 15-nucleotide deletion in the viral nonstructural gene / J.X. Long, D.X. Peng, Y.L. Liu [et al.] // *Virus Genes*. — 2008. — V. 36. — N 3. — P. 471–478.
74. Li, M. Homology modeling and examination of the effect of the D92E mutation on the H5N1 nonstructural protein NS1 effector domain / M. Li, B. Wang // *Journal of Molecular Modeling*. — 2007. — V. 13. — N 12. — P. 1237–1244.
75. Li, Z. The NS1 gene contributes to the virulence of H5N1 avian influenza viruses / Z. Li, Y. Jiang, P. Jiao [et al.] // *Journal of Virology*. — 2006. — V. 80. — N 22. — P. 11115–11123.
76. Jackson, D. A new influenza virus virulence determinant: the NS1 protein four C-terminal residues modulate pathogenicity / D. Jackson, M.J. Hossain, D. Hickman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. — 2008. — V. 105. — N 11. — P. 4381–4386.
77. Coleman, J.R. The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages / J.R. Coleman // *Virology Journal*. — 2007. — V. 4. — N 9. — P. 1–5.
78. Zamarin, D. Influenza A virus PB1-F2 protein contributes to viral pathogenesis in mice / D. Zamarin, M.B. Ortigoza, P. Palese // *Journal of Virology*. — 2006. — V. 80. — N 16. — P. 7976–7983.
79. Sethi, S. Bacterial pneumonia. Managing a deadly complication of influenza in older adults with comorbid disease / S. Sethi // *Geriatrics*. — 2002. — V. 57. — N 3. — P. 56–61.
80. Sullivan, K.M. Epidemiology of Reye's syndrome, United States, 1991–1994: comparison of CDC surveillance and hospital admission data / K.M. Sullivan, E.D. Belay, R.E. Durbin [et al.] // *Neuroepidemiology*. — 2000. — V. 19. — N 6. — P. 338–344.
81. Chen, W. A novel influenza A virus mitochondrial protein that induces cell death / W. Chen, P.A. Calvo, D. Malide [et al.] // *Natural Medicine*. — 2001. — V. 7. — P. 1306–1312.
82. Zell, R. Prevalence of PB1-F2 of influenza A viruses / R. Zell, A. Krumbholz, A. Eitner [et al.] // *Journal of General Virology*. — 2007. — V. 88. — Pt. 2. — P. 536–546.
83. Yamada, H. Mitochondrial targeting sequence of the influenza A virus PB1-F2 protein and its function in mitochondria / H. Yamada, R. Chounan, Y. Higashi [et al.] // *FEBS Letters*. — 2004. — V. 578. — N 3. — P. 331–336.
84. Gibbs, J.S. The Influenza A virus PB1-F2 protein targets the inner mitochondrial membrane via a predicted basic amphipathic helix that disrupts mitochondrial function / J.S. Gibbs, D. Malide, F. Hornung [et al.] // *Journal of Virology*. — 2003. — V. 77. — N 13. — P. 7214–7224.
85. Conenello, G.M. A single mutation in the PB1-F2 of H5N1 (HK/97) and 1918 Influenza A viruses contributes to increased virulence / G.M. Conenello, D. Zamarin, L.A. Perone [et al.] // *PLoS Pathogens*. — 2007. — V. 3. — N 10. — P. 1414–1421.

Авторский коллектив:

Щелканов Михаил Юрьевич — профессор кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, заведующий лабораторией вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Приморском крае, д.б.н., доцент; тел.: +7-903-268-90-98, e-mail: adorob@mail.ru

Попов Александр Фёдорович — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-704-56-20; e-mail: doctor.popov@mail.ru

Симакова Анна Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-902-557-19-58; e-mail: anna-inf@yandex.ru

Зенин Иван Васильевич — аспирант кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: +7-924-125-86-54; e-mail: geltok.127@mail.ru

Прошина Елена Сазоновна — научный сотрудник лаборатории экологии вирусов Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(499)190-30-52; e-mail: len_pet@mail.ru

Кириллов Илья Михайлович — старший научный сотрудник лаборатории экологии вирусов Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(499)190-30-52; e-mail: iliyakirillov@yandex.ru

Дмитренко Ксения Александровна — аспирантка кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: +7-968-165-32-96; e-mail: ksdmitrenko@mail.ru

Шевчук Денис Владимирович — студент Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: 8(914)681-0095; e-mail: denis.shevchuk.1996@mail.ru

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ: УДЕЛЬНЫЙ ВЕС НОЗОФОРМ, ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

С.В. Барамзина

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

Chronic viral hepatitis B and C in patients with tuberculosis: the proportion of nozoform, dynamic changes

S.V. Baramzina

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

Резюме

Цель исследования — выявить эпидемиологические особенности ХГВ и С в общей популяции и у пациентов с туберкулёзом за период 2008–2010 гг., находившихся на лечении в противотуберкулезном диспансере г. Кирова; соотнести эти данные с частотой детекции маркёров HBV- и HCV-инфекций у доноров как условно здорового населения в регионе.

Материалы и методы. Обследовано 6959 пациентов Кировского противотуберкулезного диспансера в возрасте 18–70 лет. Все больные тестировались на маркёры вирусных гепатитов С и В (анти-HCV и HBSAg методом ИФА). Из них у 537 (7,72 %) пациентов с туберкулёзом были выявлены ХГВ, С или В+С. Диагноз ХГВ или С основывался на клинико-анамнестических данных, УЗИ органов брюшной полости. Группу сравнения составили 13 222 первичных донора из 6 районов Кировской области, также обследованные на наличие маркёров вирусных гепатитов В и С за период 2008–2011 гг. Определение HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV проводили методом ИФА; изучение эпидемической ситуации по ХГВ и С, туберкулёзу осуществлялось на основании данных Центра гигиены и эпидемиологии в РФ и Кировской области за 1998–2013 гг. (форма № 2).

Результаты и выводы. Выявлена тенденция к стабильному росту инцидентности по ХГС, незначительное снижение уровня заболеваемости ХГВ и стабильно высокая регистрация больных туберкулёзом, в том числе бациллярными лёгочными формами в общей популяции жителей региона. ХГС является преобладающей нозологией среди ХВГ в КО (77,2 %). ХГС также преобладал в структуре заболеваемости у больных с туберкулёзом (63,7 %); ХГВ встречался в 2–2,8 раза реже, по сравнению с ХГС ($p < 0,05$). Установлена тенденция к росту числа больных туберкулёзом и микст-гепатитом В+С в динамике. Встречаемость хронических гепатитов В, С и микст-инфекции в общей группе пациентов с туберкулёзом за 3 года составила 7,72 %, что в 10,2 раза выше по сравнению с донорами.

Ключевые слова: хронический гепатит В и С, туберкулёз, доноры.

Abstract

The purpose of the study. identify the epidemiological of chronic hepatitis B and C, especially in the general population and in patients with different clinical forms of tuberculosis for the period of 2008–2010, treated in the regional clinical TB dispensary Kirov; correlate these data with the frequency of detection of HBV markers and HCV- infections in donors as conditionally healthy population in the region.

Materials and methods. A total of 6959 patients Kirov TB dispensaries in the age range 18–70 years. All patients were screened for markers of viral hepatitis C and B (anti-HCV and HBSAg ELISA). Of them, 537 (7,72 %) patients with different forms of tuberculosis were diagnosed with chronic hepatitis B, C, or B + C. The diagnosis of chronic hepatitis B or C based on clinical and anamnestic data, the results of EGD, abdominal ultrasonography. The comparison group included 13,222 primary donors of 6 areas of the Kirov region is also examined for the presence of markers of viral hepatitis B and C for the period 2008–2011 Determination of HBsAg, anti-HBs, anti-HBc anti-HCV were determined by solid-phase ELISA; study of the epidemiological situation of chronic hepatitis B and C are carried out on the basis of the Center for Hygiene and Epidemiology in the Russian Federation and the Kirov region for the 1998–2013 biennium. (Form № 2).

Results and conclusions. The study showed a trend toward stable growth on the incidence of HCV, a slight decrease in the incidence of chronic hepatitis B and a consistently high level of registration of patients with pulmonary tuberculosis, including smear-positive pulmonary forms in the general population of the region. CHC is prevalent among nosology chronic hepatitis in KO (77,2 %). CHC also prevailed in the structure of morbidity in patients with tuberculosis as well as in the general population; CHB met in 2–2,8 times less compared to CHC ($p < 0,05$). The tendency to increase the number of TB patients and mixed-hepatitis B + C. The incidence of chronic hepatitis B, C and mixed infection in the total group of patients with various forms of tuberculosis for 3 years was 7,72 %, which is 10,2 times higher than in blood donors.

Key words: chronic hepatitis B and C, tuberculosis, donors.

Введение

По оценкам экспертов ВОЗ, только в 2013 г. 9 млн человек в мире заболело туберкулезом (ТБ) и 1,5 млн умерло от его последствий. В настоящее время ТБ является 2-й по частоте причиной смерти от какого-либо одного инфекционного агента и уступает только ВИЧ-инфекции. У 480 000 людей в мире развился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (более половины случаев в Индии, Китае и РФ), для преодоления которой по рекомендациям ВОЗ назначаются 4–6 гепатотоксичных противотуберкулезных препаратов [1].

Хронические гепатиты В и С (ХГВ и С) являются актуальной проблемой у пациентов групп риска [2–4]. К ним относятся так называемые «социальные болезни» — туберкулез, психические расстройства, ВИЧ-инфекция, заболевания, передающиеся половым путём. Так, например, больные туберкулезом часто ведут асоциальный образ жизни, находятся в тюрьмах, употребляют внутривенные наркотики, у них наблюдается промискуитетное поведение. Все эти факторы значительно повышают риск инфицирования парентеральными вирусными гепатитами, которые осложняют течение туберкулезного процесса и значительно затрудняют его эффективную терапию [1–3].

Гепатиты В и С у больных туберкулезом приобретают всё большее значение в связи с высокой частотой формирования хронических форм, длительным бессимптомным течением, трудностями в проведении антибактериальной терапии и риском декомпенсации имеющегося цирроза печени, частой ассоциацией с развитием гепатоцеллюлярной карциномы, что приводит к сокращению продолжительности и качества жизни больных. Наличие ХГВ или С в 3–5 раз повышает риск гепатопатий при проведении этиотропной терапии по сравнению с больными туберкулезом, у которых нет вирусной инфекции [4]. Поэтому скрининг на маркёры вирусных гепатитов В и С является важной составляющей успешного лечения туберкулеза. Уровень заболеваемости ТБ и ХГВ и С отличается в разных регионах РФ и требует изучения в динамике с целью разработки более эффективных профилактических и лечебных мероприятий [5–7]. Подобные исследования на территории Кировской области не проводились.

В связи с вышеперечисленным актуальным является изучение частоты встречаемости и удельного веса хронических гепатитов В и С у пациентов с туберкулезом различной локализации с целью коррекции лечебной тактики и повышения эффективности противоэпидемической работы в отношении контактных лиц.

Цель исследования — выявить эпидемиологические особенности ХГВ и С в общей популяции

и у пациентов с различными клиническими формами туберкулеза за период 2008–2010 гг., находившихся на лечении в областном клиническом противотуберкулезном диспансере (ОКПД) г. Кирова; соотнести эти данные с частотой детекции маркёров HBV- и HCV-инфекций у доноров как условно-здорового населения в регионе.

Материалы и методы

На основании данных годовых отчётов ОКПД и медицинских карт стационарных больных (форма №003/у) изучена частота встречаемости ХГВ и С у 6959 пациентов с туберкулезом за 3 года в возрасте 18–70 лет (главный врач В.Г. Новиков). При подтверждении туберкулезной инфекции применялись клиничко-лабораторные, инструментальные методы (УЗИ органов брюшной полости, бронхоскопия, компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости, спирография); исследование мокроты и других биологических жидкостей на *M. tuberculosis* методом посева, люминесцентной микроскопии, ПЦР в формате «real time» — система GeneXpert Dx System (Cepheid, Саннивейл, Калифорния). При выделении культуры *M. tuberculosis* определялась чувствительность к противотуберкулезным препаратам.

Всем пациентам диспансера было также проведено скрининговое исследование на маркёры вирусных гепатитов С и В (анти-HCV при помощи твёрдофазного ИФА с использованием наборов реагентов для иммуноферментного выделения IgG и М к вирусу гепатита С и HBsAg; ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) в лаборатории областного центра по профилактике и борьбе со СПИД в Кировской области (главный врач к.м.н. Н.А. Широкина). Из всех обследованных у 537 пациентов с различными формами туберкулезного процесса были выявлены ХГВ, С или В+С. ХГС установлен в 4,94%, ХГВ в 2,12% и ХГВ+С 0,65% случаев. Диагноз ХГВ или С был основан на клиничко-анамнестических данных, наличии маркёров ХГВ/С, повышении активности АЛТ более 6 месяцев, результатах ФГДС, УЗИ органов брюшной полости.

Группу сравнения составили 13 222 донора крови в возрасте 18–65 лет, которые обследовались на наличие маркёров вирусных гепатитов В и С из 6 районов КО за аналогичный период (заведующий донорским отделом Т.В. Махнёва, КОГБУЗ «Кумёнская ЦРБ»). Определение маркёров вирусных гепатитов В и С (HBsAg, анти-HBs, анти-HBc, анти-HCV) проводили методом твёрдофазного ИФА с помощью диагностических тест-систем производства ФГУП «НПО «Микроген», г. Н. Новгород; изучение эпидемической ситуации по ХГВ и С, туберкулезу проведено на основании данных официальной статистики Центра гигиены и эпидемиологии в РФ и Кировской области за

период 1999–2013 гг. (формы № 2) [7]. Статистическая обработка результатов осуществлялась на персональном компьютере с использованием лицензионных программных средств Microsoft Excel. Рассчитывали средние величины ($\bar{p}$), ошибку средней величины (m_p), показатель $T_{\text{прироста/снижения}}$ ($T_{\text{пр./сн.}}$) и $T_{\text{пр./сн. среднегодовое}}$ [8], отношение шансов (OR), достоверность различий определяли при помощи коэффициента Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Благодаря всеобщей обязательной вакцинации детей от туберкулёза, введённой в России с середины 1950 г., и использованию современных антибактериальных средств удалось стабилизировать эпидситуацию по туберкулезу и добиться некоторого снижения инцидентности в России, а также смертности [5, 7].

Однако в Кировской области эпидемическая ситуация по туберкулезу остается напряжённой и неблагоприятной, заболеваемость стабильна и держится на высоком уровне [7].

Показатель заболеваемости туберкулёзом в КО в 2013 г. составил $50,7/100.000 \text{ тыс. нас.}$ и практически не менялся по сравнению с предыдущими годами (в 2011 г. — $50,9/100.000 \text{ тыс. нас.}$, 2010 г. — $51,1/100.000 \text{ тыс. нас.}$). Темп убыли числа больных туберкулёзом с 1999 г. весьма незначительный и составил $T_{\text{сн.}} -3,7\%$, а $T_{\text{сн. среднегодовое}} -0,3\%$; тенденция стабильная (изменения отсутствуют). Туберкулез органов дыхания среди впервые выявленных форм в 2013 г. встречался в 95,6% случаев. Высок также удельный вес больных с лёгочными бацилярными формами туберкулеза 52,9% (в 2011 г. — 58,2%, в 2010 г. — 55,2%), которые представляют наибольшую эпидемическую значимость (рис. 1).

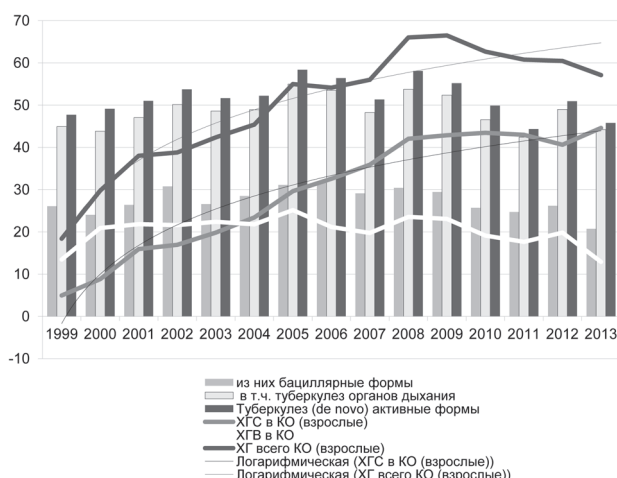


Рис. 1. Заболеваемость ХГ, ХГВ, ХГС и туберкулёзом у взрослых в Кировской области (1999–2013 гг.) на 100 000 населения

Необходимо отметить, что особенностью развития эпидемического процесса при парентеральных вирусных гепатитах в России и регионе является стремительный рост числа впервые выявленных ХВГ. Коморбидность туберкулеза и ХГВ и С негативно сказывается на течении обеих инфекций. Хроническое вирусное воспаление в печени неблагоприятно влияет на туберкулёзный процесс в лёгких, в 2–2,3 раза уменьшая вероятность раннего абацилирования и развития положительной рентгенологической динамики при выписке из стационара. В свою очередь, больные туберкулёзом и ХВГ демонстрируют более выраженный уровень фиброза в печени, по сравнению с больными моноинфекцией [6,9].

Официальная регистрация хронических вирусных гепатитов началась с 1998 г. в России и позднее, с 1999 г. в Кировской области [7]. За последние 5 лет в КО наблюдалась стабильно высокая и неблагоприятная ситуация по числу взрослых с впервые выявленными ХГВ и С — с 56,0 в 2007 г. до $57,1^0/100.000 \text{ нас.}$ в 2013 г. (см. рис. 1)

С 1999 г. наблюдается постоянный и стабильный рост числа больных ХГС в Кировской области. В 2008–2010 гг. заболеваемость по ХГС среди взрослых в КО даже несколько превысила российские показатели: $42,05–43,46^0/100.000$ против $39,1–42,3^0/100.000$. В 2013 г. в регионе зафиксирована самая высокая инцидентность по ХГС за весь период наблюдения — $44,6^0/100.000$. Темп прироста с начала регистрации (за 15 лет) составил $T_{\text{пр.}} +451,1\%$, а $T_{\text{пр. среднегодовое}} +9,9\%$; (тенденция выраженная). Таким образом, рост заболеваемости ХГС в КО с 1999 до 2013 г. у взрослых составил 9 раз.

В настоящее время ХГС преобладает среди всех хронических вирусных поражений печени. Так, на территории региона в 1999–2013 гг. неуклонно повышалась доля ХГС в структуре всех ХВГ с 26,8% в 1999 г., 46,8% — в 2003 г. и 77,2% случаев — в 2013 г.

Всеобщая вакцинация новорожденных против гепатита В (с 1997 г.) и введение дополнительной вакцинации взрослых в 2006–2010 гг. привели к значимому снижению заболеваемости ОГВ и носителей HBsAg во всех возрастных группах. Однако кардинального уменьшения числа больных ХГВ среди взрослых, к сожалению, не наблюдается. Темп убыли числа больных ХГВ с начала регистрации составил $T_{\text{сн.}} -10,1\%$, а $T_{\text{сн. среднегодовое}} -0,8\%$; тенденция стабильная (изменения отсутствуют) (см. рис. 1).

Исходя из вышеизложенного, актуальным является изучение частоты регистрации ХВГ в группе пациентов с туберкулезом в Кировской области, которые составляют группу риска по парентеральным вирусным гепатитам в связи с асоциальным образом жизни большей части больных туберкулёзом, пребывании их в местах лишения свободы.

Хронические вирусные гепатиты В, С и микст-инфекции В+С в общей когорте из 6959 пациентов с различными формами туберкулёза за 3 года диагностированы у 537 человек ($7,72 \pm 0,32\%$), и встречаемость их несколько менялась в разные годы наблюдений: от $5,52 \pm 0,46\%$ до $9,48 \pm 0,65\%$ случаев (табл. 1).

У больных туберкулёзом чаще регистрировался ХГС — в 4,94% (от 3,43 до 5,88%), реже ХГВ — в 2,12% (от 1,68 до 2,72%), хронический микст-гепатит В+С был выявлен в 0,65% (от 0,46 до 1,07%) случаев. ХГВ и С чаще выявлялись у пациентов с инфильтративным и диссеминированным туберкулёзом лёгких; туберкулёзом костно-суставной системы и мочеполовых органов.

Как и в общей популяции пациентов с ХВГ в области, у больных туберкулёзом преобладал удельный вес ХГС за все годы наблюдения (63,74%), с незначительным снижением в 2010 г. ($69,8 \rightarrow 60,0\%$ случаев) (табл. 2, рис. 2).

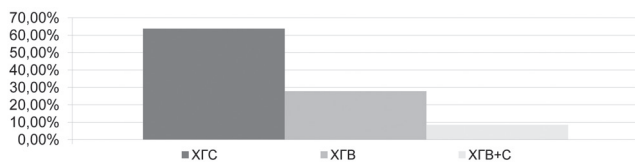


Рис. 2. Удельный вес ХВГ у больных туберкулёзом, $n = 537$

Больные с ХГВ выявлялись в 2–2,8 раза реже ($27,8\%$ случаев, $p < 0,05$), по сравнению с ХГС, но уровень встречаемости ХГВ оставался достаточно стабильным ($24,8 - 28,7\%$). Обращает на себя внимание достоверное увеличение (2,1 раза) по сравнению с 2008 г. удельного веса микст-гепатита В+С в общей структуре ХВГ у пациентов с туберкулёзным процессом (с 0,46 до 1,07% случаев).

При сравнении результатов исследований частоты ХГВ и С у больных ТБ в Кировской области с другими регионами РФ были установлены некоторые различия [5, 6]. Так, по данным В.Ю. Назарова и соавт., 2013 г., в г. Санкт-Петербурге ХГС также преобладал в структуре ХВГ, но встречался на 17–25% чаще, а ХГВ на 17–26% реже по сравнению с Кировской областью [5]. Более низкая доля ХГС у больных туберкулёзом в КО, вероятно, связана с относительно невысоким уровнем внутривенной наркомании как во всём ПФО, так и по сравнению с г. Санкт-Петербургом. Одной из причин более высокой частоты ХГВ в исследуемой группе может являться недостаточный охват взрослого населения области вакцинацией против гепатита В в 2006–2010 гг. ($20,3$ до $64,2\%$ взрослых) и отсутствие специфических профилактических мероприятий у населения до 2006 г. [7].

Таблица 1

Частота выявления хронических вирусных гепатитов В и С у больных с туберкулёзом (по данным ОКПА)

Число обследованных больных туберкулёзом, $n = 6959$	2008 г., $n = 2396$						2009 г., $n = 2507$						2010 г., $n = 2056$					
	ХГВ			ХГВ + ХГС			ХГВ			ХГВ + ХГС			ХГВ			ХГВ + ХГС		
	Всего ХВГ $n = 202$ ($8,43 \pm 0,57\%$)						Всего ХВГ $n = 140$ ($5,52 \pm 0,46\%$)						Всего ХВГ $n = 195$ ($9,48 \pm 0,65\%$)					
	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$	n	$p\% \pm m_p$
Больные ХВГ, всего: $n = 537$ ($7,72 \pm 0,32\%$)	50	$2,09 \pm 0,29$	141	$5,88 \pm 0,48$	11	$0,46 \pm 0,14^*$	42	$1,68 \pm 0,26$	86	$3,43 \pm 0,36$	12	$0,48 \pm 0,14$	56	$2,72 \pm 0,36$	117	$5,69 \pm 0,51$	22	$1,07 \pm 0,23$
Поликлиника, $n = 19$ ($3,5 \pm 0,8\%$)	3	$0,13 \pm 0,07$	1	$0,04 \pm 0,04$	1	$0,04 \pm 0,04$	5	$0,2 \pm 0,09$	3	$0,12 \pm 0,07$	—	—	5	$0,24 \pm 0,11$	1	$0,05 \pm 0,05$	—	—
Стационар, $n = 518$ ($96,5 \pm 0,8\%$)	47	$1,96 \pm 0,28$	140	$5,84 \pm 0,48$	10	$0,42 \pm 0,13$	37	$1,48 \pm 0,24$	83	$3,31 \pm 0,36$	12	$0,48 \pm 0,14$	51	$2,48 \pm 0,34$	116	$5,64 \pm 0,51$	22	$1,07 \pm 0,23$

$p < 0,05$ по сравнению с больными ХГВ + С в 2010 г.

Таблица 2

Удельный вес хронических вирусных гепатитов В и С у больных туберкулёзом (по данным ОКПД)

Больные ХВГ, всего: n = 537	2008 г., n = 202						2009 г., n = 140						2010 г., n = 195					
	ХГВ			ХГВ + ХГС			ХГВ			ХГВ + ХГС			ХГВ			ХГВ + ХГС		
	n	p% ± mp	n	n	p% ± mp	n	n	p% ± mp	n	n	p% ± mp	n	n	p% ± mp	n	n	p% ± mp	n
	50	24,75 ± 3,04*	141	69,80 ± 3,23*	11	5,45 ± 1,6**	42	30,0 ± 3,87*	86	61,43 ± 4,11*	12	8,57 ± 2,37**	56	28,72 ± 3,24*	117	60,00 ± 3,51*	22	11,28 ± 2,27**
Поликлиника, n = 19	3	1,48 ± 0,69	1	0,49 ± 0,7	1	0,49 ± 0,7	5	3,57 ± 1,84	3	2,14 ± 1,22	—	—	5	2,56 ± 1,13	1	0,51 ± 0,51	—	—
Стационар, n = 518	47	23,27 ± 2,97	140	69,31 ± 3,25	10	4,96 ± 2,11	37	26,43 ± 3,73	83	59,29 ± 4,15	12	8,57 ± 2,37	51	26,16 ± 3,15	116	59,49 ± 3,52	22	11,28 ± 2,27

*p < 0,05 — по сравнению с ХГВ;

**p < 0,001 — по сравнению с ХГС;

°p < 0,01 — по сравнению с ХГВ + С.

По частоте регистрации микст-инфекции ТБ + ХВГ Россия значительно отличается от стран Европы. Исследование, проведённое в Великобритании в 2014 г., показало низкую встречаемость HbsAg (1,95%) и анти-HCV (1,24% случаев) у больных туберкулёзом. Только в 19,8% случаев сочетанная инфекция ТБ + ХВГ отмечалась у коренных жителей, и поэтому обследование на маркёры ГВ и С в Великобритании считалось необязательным. В связи с более высокой инфицированностью ХГВ и С эмигрантов из Индии, Пакистана, Китая авторы делают вывод о необходимости введения скрининга на HbsAg и анти-HCV у всех пациентов с туберкулёзом [10].

Выявление больных ХВГ и туберкулёзом происходило в большинстве случаев в условиях стационара 96,5 ± 0,8%. В поликлинике за 3 года наблюдения диагностированы единичные случаи ХВГ (3,5 ± 0,8%). В связи с высокой частотой регистрации ХГВ и С у пациентов с туберкулёзом в регионе целесообразным является введение официальной регистрации сочетанной инфекции ТБ + ХВГ с целью дальнейшего мониторинга и проведения комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

По данным годовых отчётов ОКПД за 3 года наблюдения чаще выявлялся инфильтративный туберкулёз лёгких — 56,7%, реже — очаговый туберкулёз — в 12,6%, диссеминированный туберкулёз — 11,3%, туберкулома — 7,8%, казеозная пневмония — 4,4% случаев. Из внелёгочных локализаций в 45,5% отмечен туберкулёз мочеполовых органов, глаз — 17,9%; и туберкулёз костей и суставов в 15,8% случаев. В 30,6 — 41,5% случаев выявлялся туберкулёз с множественной лекарственной устойчивостью.

Помимо ХГВ и С, ВИЧ-инфекция является серьёзной проблемой у больных туберкулёзом [1, 5]. По данным годовых отчётов ОКПД, при ВИЧ-ассоциированном туберкулёзе ХГВ и С являлись самой частой сопутствующей патологией и встречались в 48% случаев.

С целью определения риска развития ХГВ или С у больных туберкулёзом по сравнению со здоровыми было проведено обследование на маркёры вирусных гепатитов 13 222 доноров крови (условно здоровых лиц) из 6 районов КО. В результате исследования маркёры HBV-инфекции были выявлены у 66 человек (0,5%). Диагноз ХГВ установлен у 64 человек (0,48%). Маркёры HCV-инфекции обнаружены у 33 (0,25% случаев) доноров, ХГС у 32 (0,23% случаев).

В целом, суммарно маркёры вирусных гепатитов В и С у здоровых доноров регистрировались в 0,75% случаев, а ХВГ — 0,71% случаев.

Таким образом, в группе больных туберкулёзом в КО маркёры вирусных гепатитов В и С в 2008 — 2010 гг. встречались чаще в 10,2 раза по сравнению со здоровыми (рис. 3).

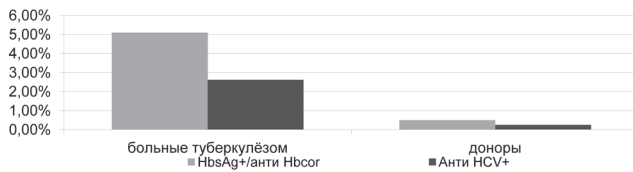


Рис. 3. Маркеры вирусных гепатитов В и С у 13 222 первичных доноров и 6959 больных туберкулезом в Кировской области

При расчёте отношения шансов (OR) вероятность заболеть ХГВ или С в группе пациентов с туберкулезом была выше в 11,1 раз; хроническим гепатитом С — в 20,7 раза, хроническим гепатитом В в 6,5 раза по сравнению с донорами (табл. 3). Поэтому больные туберкулезом составляют серьёзную группу риска коморбидности с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Таблица 3

Отношения шансов (OR) развития ХГВ и С у доноров и больных туберкулезом

Показатель	ХГ все	ХГВ	ХГС
Отношение шансов (OR)	11,1	6,5	20,7
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,1	0,2	0,2
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	8,9	4,6	14,5
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	13,7	9,1	29,7

Из-за дефицита средств в областном бюджете скрининг на маркеры гепатита В и С у больных туберкулезом ограничивается только исследованием анти-HCV и HbsAg, тем самым из поля зрения ускользают латентные формы ХГВ и С, которые могут быть диагностированы при помощи анти-HBcor, RNA_{HCV}, DNA_{HBV}.

При множественной лекарственной устойчивости туберкулеза эксперты ВОЗ рекомендуют ежедневный приём 4–6 противотуберкулёзных препаратов практически без учета сопутствующей патологии и активности митохондриальных окислительных систем. Данная терапия вызывает развитие гепатопатий и побочных реакций на основные противотуберкулёзные препараты в 15–20% случаев у интактных по ХГВ и С больных [1, 11, 12]. Резистентность к противотуберкулёжным препаратам у больных с ХГВ или С значительно ниже по сравнению со здоровыми. Наличие у больного туберкулезом хронического вирусного гепатита значительно затрудняет активную антибактериальную терапию в связи с её гепатотоксичностью, вероятностью реактивации вирусного процесса и повышает риск развития острой печёночной недостаточности и комы [6, 12–14]. Скрытое, латентное течение ХВГ в условиях минимальных диагно-

стических возможностей усложняет проведение антибактериальной терапии туберкулеза [15].

Обследование на анти-HBcor IgM, G, HCV_{RNA} и HBV_{DNA} является крайне необходимым во фтизиатрической службе. Диагностика латентного ХВГ позволит врачу при лечении ТБ с множественной лекарственной устойчивостью, назначая антибактериальные средства с облигатной гепатотоксичностью, тщательно мониторировать биохимические показатели, а также превентивно начать терапию гепатопротекторами.

Заключение

В результате исследования выявлена тенденция к стабильному росту инцидентности по ХГС ($T_{пр.} + 451,1\%$ за 15 лет), незначительное снижение заболеваемости ХГВ ($T_{сн.} - 10,1\%$) и стабильно высокий уровень регистрации больных туберкулезом лёгких, в том числе бацилярными лёгочными формами в общей популяции жителей Кировской области. ХГС является преобладающей нозологией среди ХВГ в КО (77,2%).

У 537 пациентов (7,72%) с различными формами туберкулёзного процесса были выявлены ХГВ, С или В+С. ХГС встречался в 4,94%, ХГВ в 2,12% и ХГВ+С 0,65% случаев.

В группе больных туберкулезом в КО отмечено увеличение общей частоты сочетанной инфекции (ТБ+ХВГ) в динамике: с 8,43 в 2008 г. до 9,48% в 2010 г., что частично произошло за счет роста микст-гепатита В+С, который выявлен у 8,43% больных.

У пациентов с туберкулезом ХГС преобладал среди ХВГ и составил 63,74% случаев; ХГВ встречался достоверно в 2–2,8 раза реже по сравнению с ХГС (27,8% случаев).

Хронические гепатиты В, С у пациентов с различными формами туберкулеза за 3 года регистрировались в 7,72% случаев, что в 10,2 раза выше по сравнению с донорами крови.

При расчёте отношения шансов вероятность заболеть ХВГ в группе пациентов с туберкулезом в 11,1 раз выше, чем у доноров; хроническим гепатитом С — в 20,7 раза, хроническим гепатитом В — в 6,5 раза. Поэтому больные туберкулезом остаются в настоящее время серьёзной группой риска по развитию хронических вирусных гепатитов В и С.

Литература

1. ВОЗ. Туберкулёз. Информационный бюллетень ВОЗ, № 104. — Женева: ВОЗ, 2014.
2. ВОЗ. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ, № 204. — Женева: ВОЗ, 2014.
3. ВОЗ. Гепатит С. Информационный бюллетень ВОЗ, № 164, Женева. — ВОЗ; 2014.
4. Aghaa A.M., El-Mahalawya I. I., Seleemb H.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with tuberculosis and its impact in the incidence of anti-tuberculosis drugs induced

hepatotoxicity. Egyptian J. of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015; (Vol.64): 91–96.

5. Назаров, В.Ю. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему / В.Ю. Назаров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, №2. — С. 90–95.

6. Петренко, Т.И. Туберкулёз лёгких в сочетании с хроническими вирусными гепатитами: диагностика, лечение, прогноз : автореф.дисс...докт. мед.наук / Петренко Т.И. — Новосибирск, 2008. — с. 43.

7. Роспотребнадзор по Кировской области и РФ. — <http://www.43.rospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru> (дата доступа 25.03.15)

8. Основы ретроспективного анализа инфекционной заболеваемости / Н.Н. Потехина [и др.]; под ред. В.В. Шкарина, Р.С. Рахманова. — Н. Новгород: Изд. НГМА, 2009. — 160 с.

9. Оськин, Д.Н. Сравнительная характеристика качества жизни пациентов с изолированным туберкулезом органов дыхания и с туберкулезом, сочетанным с хроническими гепатитами. / Д.Н. Оськин, В.Л. Дробин // Практическая медицина. — 2012. — № 56. — С. 96–99.

10. Potter J.L., Babiker Z.O., Kunst H. et al. Should patients with active tuberculosis be routinely screened for chronic viral hepatitis? ERJ. 2014; (Vol. 44):3059

11. Мишин, В.Ю. Эффективность лечения туберкулеза легких, вызванного микобактериями с множественной лекарственной устойчивостью / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, И.А. Васильева // Проблемы туберкулеза. — 2002. — № 12. — С. 18–231.

12. Мишин, В.Ю. Побочное действие противотуберкулезных препаратов при стандартных и индивидуализированных режимах химиотерапии / В.Ю. Мишин, В.И. Чуканов, Ю.Г. Григорьев. — М: Медицина, 2004. — 207 с.

13. Chien J.Y., Huang R.M., Wang J.Y. et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010; 14 (5): 616–621

14. Белянина, А.В. Гепатопротекторная и антиоксидантная терапия больных туберкулезом легких с вирусным и лекарственным поражением печени : автореф.дисс. канд. мед.наук. / А.В. Белянина. — СПб., 2009. — 39 с.

15. Еналеева, Д.Ш. Современные аспекты естественного течения хронического вирусного гепатита В / Д.Ш. Еналеева // Казанский мед. журнал. — 2012. — № 2. — Т. XCIII. — С. 161–166.

References

1. VOZ. Tuberkuljoz. Informacionnyj bjulleten' VOZ, № 104, Zheneva: VOZ; 2014.

2. VOZ. Gepatit V. Informacionnyj bjulleten' VOZ, № 204, Zheneva: VOZ; 2014.

3. VOZ. Gepatit S. Informacionnyj bjulleten' VOZ, № 164, Zheneva: VOZ; 2014.

4. Aghaa A.M., El-Mahalawya I. I., Seleemb H.M. et al. Prevalence of hepatitis C virus in patients with tuberculosis and its impact in the incidence of anti-tuberculosis drugs induced hepatotoxicity. Egyptian J. of Chest Diseases and Tuberculosis. 2015; (Vol. 64): 91–96.

5. Nazarov V.Ju. Virusnye gepatity i tuberkulez kak sochetannye infekcii. Ot proshlogo k nastojashhemu i budushhemu. / Nazarov V.Ju., Nechaev V.V., Ivanov A.K. i dr. // Zhurnal infekologii. — 2013. -Т. 5. — №2. — С.90-95.

6. Petrenko T.I. Tuberkuljoz ljogkih v sochetanii s hronicheskimi virusnymi gepatitami: diagnostika, lechenie, prognoz.: avtoref.diss...dokt. med.nauk. / Petrenko T.I., Novosibirsk: 2008. — с. 43.

7. Rospotrebnadzor po Kirovskoj oblasti i RF. <http://www.43.rospotrebnadzor.ru> и <http://rospotrebnadzor.ru> (data dostupa 25.03.15)

8. Shkarin V.V. Osnovy retrospektivnogo analiza infekcionnoj zabolevaemosti. / Potehina N.N. [i dr.]; pod red. Shkarina V.V., Rahmanova R.S. — N. Novgoroda: Izd. NGMA, 2009 — 160 s.

9. Os'kin D.N. Sravnitel'naja harakteristika kachestva zhizni pacientov s izolirovannym tuberkulezom organov dyhanija i s tuberkulezom, sochetannym s hronicheskimi gepatitami. / Os'kin D.N., Dobin V.L. // Prakticheskaja medicina.- 2012.- № 56.- S. 96-99.

10. Potter J.L., Babiker Z.O., Kunst H. Should patients with active tuberculosis be routinely screened for chronic viral hepatitis? ERJ. 2014; (Vol. 44):3059

11. Mishin V.Ju. Jefferktivnost' lechenija tuberkuleza legkih, vyzvannogo: mikobakterijami s mnozhestvennoj lekarstvennoj ustojchivost'ju/ Mishin V.Ju., Chukanov V.I., Vasil'eva I.A. // Problemy tuberkuleza. — 2002. — №12. -S. 18-231.

12. Mishin V.Ju. Pobochnoe dejstvie protivotuberkuljoznych preparatov pri standartnyh i individualizirovannyh rezhimah himioterapii. / Mishin V.Ju., Chukanov V.I., Grigor'ev Ju.G.- M: Medicina, 2004. — 207 s.

13. Chien J.Y., Huang R.M., Wang J.Y. et al. Hepatitis C virus infection increases hepatitis risk during anti-tuberculosis treatment. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010; 14 (5): 616–621

14. Beljanina A. V. Gepatoprotekornaja i antioksidantnaja terapija bol'nyh tuberkuljozom legkih s virusnym i lekarstvennym porazheniem pecheni.: avtoref.diss. kand. med.nauk. / Beljanina A.V. — S-Pb: 2009. — 39 s.

15. Enaleeva D.Sh. Sovremennye aspekty estestvennogo techenija hronicheskogo virusnogo gepatita V. / Kazanskij med. zhurnal.- 2012.- №2.- tom HSIII.- S.161-166.

Автор:

Барамзина Светлана Викторовна — доцент Кировской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-909-144-00-33, e-mail: sw3837@mail.ru

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В ЛОМОНОСОВСКОМ РАЙОНЕ ЛЕНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ В 1999–2011 ГГ.

Д.А. Лиознов^{1,2}, М.И. Дессау³, Т.В. Антонова^{1,2}, С.Л. Николаенко^{1,2}

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

² Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр, Санкт-Петербург,
Россия

³ Ломоносовская межрайонная больница им. И.Н. Югченко, Санкт-Петербург, Россия

The causes of death of HIV-Infected subjects in Lomonosov district of the Leningrad region, Russia, in 1999–2011

D.A. Lioznov^{1,2}, M.I. Dessau³, T.V. Antonova^{1,2}, S.L. Nikolaenko^{1,2}

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

² Federal North-Western Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

³ Lomonosov Interdistrict Hospital named after I.N. Yudchenko, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель – анализ причин смерти больных ВИЧ-инфекцией, умерших в Ломоносовском районе Ленинградской области в 1999–2011 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 118 результатов протоколов вскрытий всех больных ВИЧ-инфекцией, умерших в Центральной районной больнице (ЦРБ) и участковых больницах Ломоносовского района Ленинградской области, а также лиц, доставленных в патолого-анатомическое отделение ЦРБ Ломоносовского района для аутопсии из дома или найденных на улице в 1999–2011 гг.

Результаты. Из 118 пациентов мужчины составили 76 % (90 человек). Средний возраст больных – $32,1 \pm 4,3$ года. Умерли вследствие ВИЧ-инфекции 53 человека (49 %), основным посмертным диагнозом был туберкулез (45 чел., 85 %), преимущественно протекавший в генерализованной форме. Вследствие соматических причин или насильственной смерти умерли 29 (27 %) и 27 человек (24 %) соответственно. Из 62 больных, умерших в стационарах Ломоносовского района, у 11 человек (18 %) смерть наступила в первые сутки после госпитализации и более трети (42 %) погибли в первые 3-е суток нахождения в стационаре. Антиретровирусную терапию получали 9 больных, все были не привержены терапии и нарушали режим лечения. Остальные больные не состояли на диспансерном наблюдении или нерегулярно наблюдались у врача-инфекциониста.

Заключение. Почти у половины больных смерть была обусловлена прогрессированием ВИЧ-инфекции. Для всех умерших была характерна недостаточная приверженность диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции. Полученные результаты подтверждают важность своевременного и раннего выявления лиц, инфицированных ВИЧ, проведение их регулярного диспансерного наблюдения и повышение приверженности наблюдению и антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, причины смерти, туберкулез, Ленинградская область.

Abstract

Aim – to analyze causes of death of HIV infected subjects died in Lomonosov District of the Leningrad Region, Russia, in 1999–2011.

Materials and Methods. A retrospective analysis of 118 autopsy results of all HIV-infected patients who died in hospitals of Lomonosov district of the Leningrad region, as well as those delivered to the autopsy department from homes or streets in 1999–2011.

Results. Males were 76 %, the middle age – $32,1 \pm 4,3$ years. The HIV-infection was the cause of death in 53 subjects (49 %). Tuberculosis was the major postmortem diagnosis in this group of patients (85 %). Due to other diseases or have died a violent death 29 (27 %) and 27 (24 %) individuals correspondingly. From 62 patients deceased in hospitals 18 % subjects died at first day of staying at hospitals, and 42 % during first three days.

Antiretroviral treatment was prescribed to 9 patients. All of the were nonadherent to treatment and follow-up. Other study subjects were nonadherent to follow-up or never on follow-up.

Conclusion. In almost half of subjects the death was due to progression of HIV-disease. All HIV-infected patients had poor adherence to follow-up and/or antiretroviral treatment. The results confirm the critical importance of timely and early detection of HIV-infected persons, regular follow-up and improving adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients.

Key words: HIV infection, causes of death, tuberculosis, Leningrad Region.

Введение

Успехи, связанные с разработкой новых противовирусных препаратов, и глобальное увеличение доступа больных ВИЧ-инфекцией к антиретровирусной терапии отразились на динамике смертности от этой инфекции. Как указывается в докладе ЮНЭЙДС, в 2011 г. в мире вследствие СПИДа умерли 1,7 млн человек, что на 24% меньше по сравнению с пиком смертности в 2005 г. [1]. В Российской Федерации на 31 декабря 2014 г. умерли по разным причинам 184 148 ВИЧ-инфицированных, в том числе 24 416 в 2014 г., что на 9,1% больше, чем в 2013 г. [2]. Согласно данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД, годовая летальность больных ВИЧ-инфекцией в 2008–2012 гг. составляла 3% [3]. Показано, что наиболее вероятной причиной сохраняющегося уровня смертности, связанной с ВИЧ-инфекцией, является позднее начало антиретровирусной терапии. Так, в 2012 г. 50% больных начинали терапию при числе CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл. При этом большинство ВИЧ-инфицированных умирали от вторичных заболеваний, преимущественно туберкулеза [3, 4]. Исследования, проведенные в Санкт-Петербургской Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2008–2009 гг., продемонстрировали сходные результаты. Из госпитализированных в инфекционный стационар больных с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией в 23% случаев было обнаружено снижение числа CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл и/или имелись клинические проявления СПИД-ассоциированных заболеваний [5]. Среди причин смерти 155 больных ВИЧ-инфекцией на стадии СПИД доминировал туберкулез (59,3%), на втором месте была пневмоцистная пневмония (12,9%) [6].

В Ленинградской области с начала регистрации умерли 3736 ВИЧ-инфицированных лиц, из них 1060 с диагнозом СПИД. В 2013 г. из 618 умерших больных ВИЧ-инфекций зарегистрирован 261 случай смерти с диагнозом СПИД (в 2012 г. — 191 случай, прирост составил 37%) и 357 ВИЧ-инфицированных умерли по причинам, не связанным с ВИЧ-инфекцией. [7].

В представленной статье проанализированы причины смерти больных ВИЧ-инфекцией, умерших в 1999–2011 гг. в Ломоносовском районе Ленинградской области. В Ломоносовском районе первый случай ВИЧ-инфекции зарегистрирован в 1994 г., первый случай смерти ВИЧ-инфицированного пациента — в 1999 г.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании проанализированы 118 результатов протоколов вскрытий всех больных ВИЧ-инфекцией, умерших в Цен-

тральной районной больнице (ЦРБ) и участковых больницах Ломоносовского района Ленинградской области, а также лиц, доставленных в патолого-анатомическое отделение ЦРБ Ломоносовского района для аутопсии из дома или найденных на улице в 1999–2011 гг.

Также проведен ретроспективный анализ 107 историй болезни умерших больных, включая истории болезни предыдущих госпитализаций (в том числе не связанных с ВИЧ-инфекцией) в ЦРБ и участковых больницах Ломоносовского района.

Результаты и обсуждение

Из 118 ВИЧ-инфицированных пациентов преобладали мужчины — 90 человек (76%). Средний возраст больных — $32,1 \pm 4,3$ года (от 21 до 52 лет). Как видно из данных, представленных на рисунке 1, большинство умерших были молодого возраста: в возрасте 20–30 лет (52 чел., 44%) и 31–40 лет (49 чел., 42%) и лишь 14% старше 41 года (17 человек).

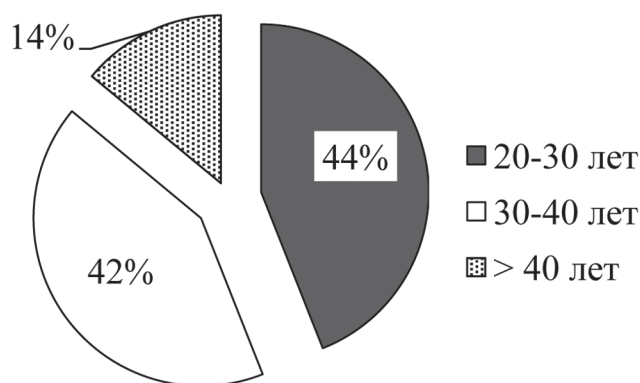


Рис. 1. Возрастная структура больных ВИЧ-инфекцией, умерших в Ломоносовском районе в 1999–2011 гг.

В Ломоносовской ЦРБ и участковых больницах умерли 62 ВИЧ-инфицированных больных (53%). Остальные скончались вне стационара и доставлены в патолого-анатомическое отделение Ломоносовской ЦРБ из дома (24 чел., 20%) или с улицы (32 чел., 27%).

У 9 больных, умерших в 2005–2010 гг., причину смерти установить не удалось. Для дальнейшего анализа причин смерти использовали данные о 109 пациентах.

По причинам смерти больные были распределены на три группы:

- 1) умершие вследствие ВИЧ-инфекции — 53 человека (49%);
- 2) умершие вследствие соматических причин — 29 человек (27%);
- 3) умершие вследствие насильственной смерти — 27 человек (24%).

Распределение больных по причинам смерти представлено в таблице 1. Почти в половине случаев

больные погибали при развитии у них оппортунистических заболеваний, в том числе онкологических. У больных, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, основным посмертным диагнозом был туберкулез (45 чел., 85%), преимущественно с поражением легких. Также регистрировали туберкулезный менингоэнцефалит, туберкулезное поражение селезенки. Следует отметить, что увеличение числа смертей от туберкулеза отмечалось с 2006 г. (рис. 2). Пневмоцистная пневмония явилась причиной смерти 2 больных (4%). У 6 человек (11%) на фоне иммуносупрессии, вызванной ВИЧ, развилась онкологическая патология, приведшая к летальному исходу.

Таблица 1

Распределение умерших больных ВИЧ-инфекцией по причинам смерти

Причина смерти	Число больных	
	абс.	%
<i>Вследствие ВИЧ-инфекции:</i>	53	49
Пневмоцистная пневмония	2	4
Туберкулез	45	85
Онкопатология: лимфомы — 5, глиобластома головного мозга — 1	6	11
<i>Соматические причины:</i>	29	27
Острая сердечная недостаточность	2	2
Инфаркт миокарда	2	2
Хронический септический эндокардит	3	3
Токсическая кардиомиопатия	10	9
Цирроз печени	7	6
Печеночная недостаточность	3	3
Кровотечение ЖКТ (желудочно-кишечный тракт)	2	2
<i>Насильственная смерть:</i>	27	24
Отравление наркотическими веществами (установленными и неустановленными)	15	14
Механическая асфиксия	5	4
Травмы, сопровождающиеся кровотечениями, несовместимыми с жизнью	7	6

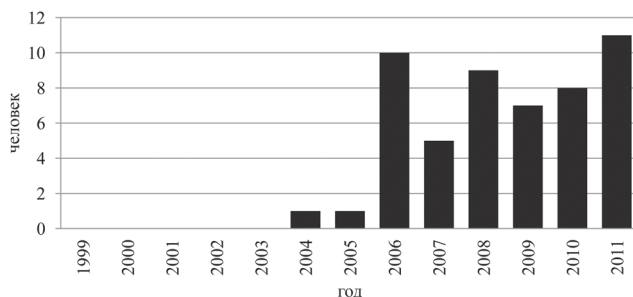


Рис. 2. Динамика числа случаев смерти больных ВИЧ-инфекцией от туберкулеза в 1999–2011 гг.

Анализ динамики причин смерти у ВИЧ-инфицированных свидетельствует о том, что, начиная с 2006 г., именно ВИЧ-инфекция, сопровождающаяся специфической иммуносупрессией стала одной из основных и с 2008 г. — ведущей причиной гибели ВИЧ-инфицированных лиц (рис. 3).

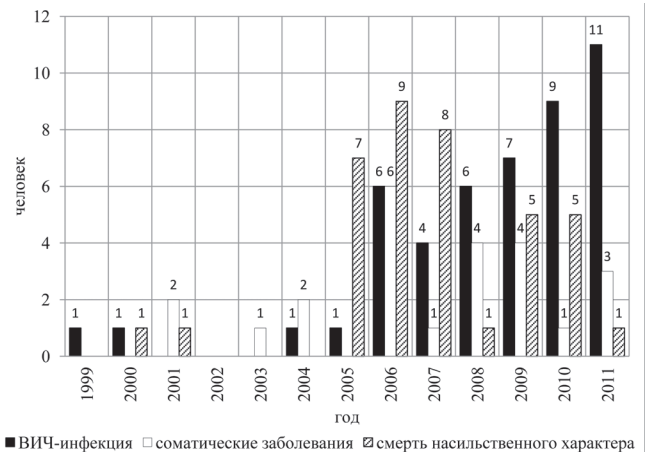


Рис. 3. Динамика причин смерти больных ВИЧ-инфекцией в Ломоносовском районе в 1999–2011 гг.

Сопутствующие хронические вирусные гепатиты (В и/или С) выявлены у 38 пациентов (32%), алкоголизм и наркомания — у 65 человек (55%).

Из 62 больных, умерших в стационарах Ломоносовского района, у 11 человек (18%) смерть наступила в первые сутки после госпитализации и более трети (42%) погибли в первые 3 суток нахождения в стационаре.

Таблица 2

Летальность больных ВИЧ-инфекцией в стационарах Ломоносовского района в 1999–2011 гг.

Сроки смерти (сутки)	Число больных	
	абс.	%
1-й день	11	18
2–3-й день	15	24
4–10-й день	17	27
11–20-й день	6	10
21–30-й день	3	5
>30 дней	10	16
Всего	62	100

Ретроспективный анализ 107 историй болезни умерших больных, включая истории болезни предыдущих госпитализаций, в том числе не связанных с ВИЧ-инфекцией, показал, что лишь 9 больных находились на диспансерном наблюдении и получили антиретровирусные препараты. Однако

все 9 пациентов не были привержены терапии и нарушали режим лечения. Остальные больные не состояли на диспансерном наблюдении или нерегулярно наблюдались у врача-инфекциониста.

Заключение

Таким образом, среди больных ВИЧ-инфекцией, умерших в Ломоносовском районе Ленинградской области в 1999–2011 гг., преобладали мужчины молодого возраста. Почти в половине случаев смерть была обусловлена прогрессированием ВИЧ-инфекции, из них у 85% причиной гибели послужил туберкулез.

Девять больных, получавших АРВ-препараты, не соблюдали режим антиретровирусной терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что для всех умерших была характерна недостаточная приверженность диспансерному наблюдению и лечению ВИЧ-инфекции. Отсутствие регулярного диспансерного наблюдения и, как следствие, непроведение химиопрофилактики оппортунистических инфекций и своевременного лечения обусловили прогрессирование иммуносупрессии и смерть больных от туберкулеза и пневмоцистной пневмонии.

Свидетельством неприверженности диспансерному наблюдению и лечению является высокая летальность больных ВИЧ-инфекцией (42%) в первые 3 дня нахождения в стационаре, вследствие госпитализации пациентов на поздних стадиях заболевания.

Заслуживает внимания факт изменения причин смерти больных ВИЧ-инфекцией в динамике, и, в частности, увеличение с 2006 г. числа умерших вследствие заболеваний, обусловленных специфической иммуносупрессией. Возможно, это связано с естественным течением ВИЧ-инфекции и ее прогрессированием у больных, инфицированных в середине и конце 1990-х гг.

Полученные результаты подтверждают важность своевременного и раннего выявления лиц, инфицированных ВИЧ, проведение их регулярно диспансерного наблюдения и повышение приверженности наблюдения и антиретровирусной терапии.

Авторский коллектив:

Лиознов 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 Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Дессау Марина Игоревна — врач-инфекционист инфекционного отделения Ломоносовской межрайонной больницы им. И.Н. Юдченко; тел.: 8(812)423-05-70; e-mail: marina_dessay@rambler.ru

Литература

1. Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа. — Женева: ЮНЭЙДС, 2012. — С. 212.
2. Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2014 г. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ. — <http://www.hivrussia.org/files/spravkaHIV2014.pdf>
3. Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2013 г. (31.08.2013). ФНМЦ по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИЭ. — <http://vocmp.oblzdrav.ru/wp-content/uploads/%D0%92%D0%98%D0%A7-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%B2-%D0%A0%D0%A4-%D0%B2-2013%D0%B3.1.pdf>.
4. Юрин, О.Г. Анализ причин летальных исходов больных ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Г. Юрин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — Т. 3. — С. 19–22.
5. Мусатов, В.Б. Поздно выявленные случаи ВИЧ-инфекции среди госпитализированных пациентов / В.Б. Мусатов, А.Л. Якубенко, Т.В. Тыргин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 88–90.
6. Жолобов В.Е. Анализ летальных исходов в стационарах у больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге за 2008-2009 годы / В.Е. Жолобов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2, № 3. — С. 109–112.
7. ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации: аналитический обзор, вып. 7 / под ред. А.Б. Жебруна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2014. — 36 с.

References

1. Global Report: UNAIDS Report on the global AIDS epidemic, 2012. UNAIDS, Geneva, 212 p (in Russian).
2. Background: HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2014. The Federal Research and Methodological Center for Prevention and Control of AIDS FBUN CNIE. [Internet]. Available from: <http://www.hivrussia.org/files/spravka-HIV2014.pdf> (in Russian).
3. Background: HIV infection in the Russian Federation in 2013 (31/08/2013). FNMTC for the Prevention and Control of AIDS FBUN CNIE. [Internet]. Available from: <http://vocmp.oblzdrav.ru/wp-content/uploads/%D0%92%D0%98%D0%A7-%D0%B8%D0%BD%D1%84%D0%B5%D0%BA%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%B2-%D0%A0%D0%A4-%D0%B2-2013%D0%B3.1.pdf> (in Russian).
4. Yurin O.G., Shakhgildyan V.I., Ermak T.N., Kravchenko L.V. Epidemiology and Infectious Diseases. 2010; 3: 19-22 (in Russian).
5. Musatov V.B., Yakubenko A.L., Tyrgina T.V. HIV and immunosuppression. 2010; 2 (№3): 88-90 (in Russian).
6. Zholobov V.E., Yakovlev A.A., Scherbak N.Ya., Rahmanova A.G. and others. HIV and immunosuppression. 2010; 2 (№3): 109-12 (in Russian).
7. HIV infection in the North-West Federal District of the Russian Federation: an analytical overview, Vol. 7 / Ed. A.B. Zhebrun. Saint-Petersburg; 2014 (in Russian).

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник группы инфекционных патологий Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: antonovav28@yandex.ru

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 Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СПОРАДИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Г.П. Мартынова¹, И.А. Кутищева¹, Я.А. Богвилене¹, Н.Ф. Кузнецова², А.В. Карасев²,
Е.Б. Бойцова¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора
В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

²Краевая межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

Clinical-epidemiological features of meningococcal infection in children during sporadic morbidity

G.P. Martynova¹, I.A. Kutishcheva¹, Ya.A. Bogvilene¹, N.F. Kuznetsova², A.V. Karasev², E.B. Bojtsova¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Jasenetskij, Krasnoyarsk, Russia

²Regional Interdistrict Children's Clinical Hospital №1, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Цель: оценить эпидемическую ситуацию по МИ и выявить клиничко-эпидемиологические особенности заболевания на территории г. Красноярск и Красноярского края на современном этапе.

Материалы и методы: проведен анализ показателей заболеваемости и летальности от МИ у детей региона согласно официальным данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю за период 2000–2014 гг. Изучены клиничко-эпидемиологические особенности заболевания у 53 больных ГФМИ, находившихся на лечении в инфекционном отделении Краевой межрайонной детской клинической больницы г. Красноярск за период 2010–2014 гг.

Результаты: Эпидемическая ситуация по МИ в г. Красноярске за период 2000–2014 гг. характеризуется признаками межэпидемического периода с подъемами заболеваемости в зимне-весенний период. Среди заболевших МИ преобладают дети в возрасте от 1 до 3 лет (54,7%), почти в 2 раза (с 40% до 20,7%) уменьшилось количество детей первого года жизни, в то же время увеличился удельный вес детей старше 4 лет. Лидирующим серотипом среди лабораторно подтвержденных случаев МИ в Красноярском крае по-прежнему является менингококк группы В (64,7%).

Заключение: на территории Красноярского края заболеваемость менингококковой инфекцией носит спорадический характер. При генерализованных формах менингококковой инфекции рано появляются характерные манифестные симптомы, наличие которых позволяет поставить диагноз, клиническая картина генерализованных форм заболевания практически не претерпела существенных изменений.

Ключевые слова: заболеваемость, менингококковая инфекция, дети, летальность.

Abstract

Purpose: to evaluate epidemiologic situation as to meningococcal infection and reveal clinical-epidemiological features of the disease on the territory of Krasnoyarsk city and Krasnoyarsk Krai at the present stage.

Data and methods: The research gives the analysis of MI morbidity and mortality rates in children of the region according to official information from the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Krasnoyarsk Krai for the period 2000–2014. The work studies clinical and epidemiological features of the disease in 53 patients with the generalized form of meningococcal infection (GFMI) who were treated in the infectious disease department of the Regional Interdistrict Children's Clinical Hospital of Krasnoyarsk for the period 2010–2014.

Results: The epidemiological situation as to MI in Krasnoyarsk for the period 2000–2013 years is characterized by the signs of interepidemic period with morbidity rises in the winter-spring period. Children from 1 year to 3 years (54,7%) prevail over all MI diseased. The number of children in the first year of life decreased almost two times (from 40% to 20,7%). At the same time the proportion of children older than 4 years increased. The leading serotype among laboratory-confirmed cases of MI in Krasnoyarsk Krai is still the B group meningitis (64,7%).

Conclusion: On the territory of Krasnoyarsk Krai the MI morbidity is sporadic. The generalized forms of meningococcal infection are characterized by early overt symptoms which make it possible to set a diagnosis. The clinical picture of the generalized forms of the disease almost did not change significantly.

Key words: morbidity, meningococcal infection, children, mortality.

Введение

Медико-социальная значимость менингококковой инфекции (МИ) обусловлена преимуще-

ственным поражением детского населения, высокой летальностью, которая составляет от 10 до 20% [1, 2] и значительным процентом (10–20%) инва-

лидизации после перенесенного заболевания (глухота, умственная неполноценность, потеря конечностей и др.) [3]. По характеру течения и трагичности исходов МИ не может сравниться ни с каким другим заболеванием. Поэтому даже невысокая заболеваемость представляет важную медицинскую, социальную и экономическую проблему.

В последнем десятилетии заболеваемость генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) прогрессивно снижается и не превышает 1 на 100 000 населения (в 2013 г. — 0,79 на 100 000). В то же время дети болеют ГФМИ в 11,5 раз чаще, чем взрослые (в 2012 г. заболеваемость у детей была 4,6 на 100 000 детей 0—14 лет, у взрослых — 0,4 на 100 000 населения). В 2013 г. показатель детской заболеваемости составил 2,99 на 100 000 детей и подростков (0—17 лет). Среди заболевших ГФМИ более 83% составляют дети до 5 лет (показатель заболеваемости в группе детей 0—4 года — 9,9 на 100 000 в, детей первого года жизни — 13,9 на 100 000) [4].

Помимо распространенности, заболевание отличается особой тяжестью, высокой летальностью, вследствие большой частоты развития гипертонических форм, септического шока (СШ) и других осложнений, не совместимых с жизнью. В России уровень летальности от ГФМИ у детей и подростков (0—17 лет) составил в 2013 г. 16,4%. Среди умерших от МИ около 76% составляют дети и подростки до 17 лет. Уровень летальности среди детей до 17 лет составил в среднем 16,4%, а совокупного населения — 15,3% [4].

Цель исследования — оценить эпидемическую ситуацию по МИ и выявить клинико-эпидемиологические особенности заболевания на территории г. Красноярска и Красноярского края на современном этапе.

Материалы и методы

Проведен анализ показателей заболеваемости МИ (на 100 тыс. населения), включая случаи с летальным исходом, у детей до 14 лет согласно официальным данным Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю за период 2000—2014 гг. Изучены клинико-эпидемиологические особенности заболевания у 53 больных ГФМИ, находившихся на лечении в боксированном инфекционном и реанимационном отделениях Краевой межрайонной детской клинической больницы г. Красноярска за период 2010—2014 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки по мере поступления в стационар. Динамическое наблюдение за больными проводилось на протяжении всего периода пребывания в стационаре. Диагноз МИ устанавливался

на основании совокупности клинических, эпидемиологических и лабораторных данных. Этиология ГФМИ устанавливались методами бактериологической, латекс- и ПЦР-диагностики. Клиническое наблюдение дополнялось общепринятыми лабораторными методами обследования.

Результаты и обсуждение

В Красноярском крае рост заболеваемости МИ начался с 1973 г. Анализ заболеваемости ГФМИ у детей нашего региона показал, что в первые 8 лет подъема (1973—1980 гг.) показатель заболеваемости сразу увеличился в 4—6 раз и колебался от 21 до 39,5 на 100 тыс. населения. Второе десятилетие вспышки (1981—1990 гг.) характеризовалось дальнейшим увеличением заболеваемости, пик которой пришелся на 1986 г. (71 на 100 тыс. населения), после чего наблюдалось снижение уровня до 15,6 на 100 тыс. населения (1990 г.). В третьем десятилетии подъема (1990—2000 гг.) показатель не превышал 16,8, а к 2000 г. он уменьшился до 9,7 на 100 тыс. населения [5] (рис. 1).

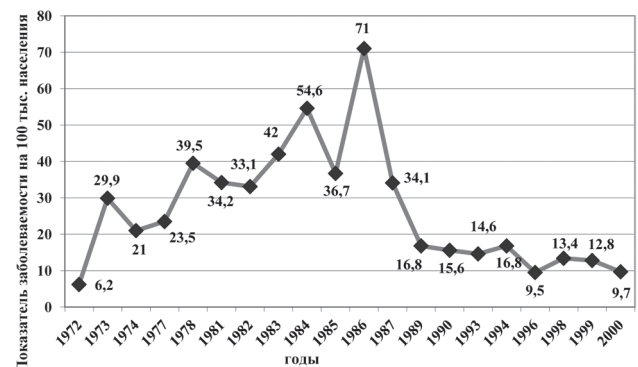


Рис. 1. Показатели заболеваемости МИ детей на территории Красноярского края за период 1972—2000 гг.

Однако в 2003 г. вновь отмечено оживление инфекции, и показатель заболеваемости составил 22 на 100 тыс. населения, а в 2007 г. — 16,4. В 2007 г. показатель заболеваемости в крае вновь вырос до 16,4, и только с 2009 г. показатель заболеваемости снизился до 8,66, но остается выше, чем средний уровень по России. А в 2010 и 2012 гг. показатель заболеваемости в крае снизился до среднего по стране, в 2014 г. — составил 4,26 на 100 000 (рис. 2).

В целом, в последнем десятилетии, по официальным данным, средний показатель заболеваемости МИ в Красноярском крае, включая взрослое население, относительно стабильный и в среднем составляет 2,4 на 100 тыс. населения. В то же время у детей до 14 лет этот показатель в 4,4 раза выше и составляет в среднем в последние годы 10,5 на 100 тыс. населения (см. рис. 2).

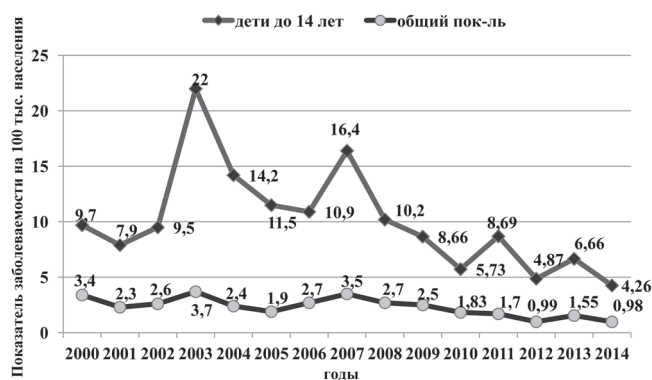


Рис. 2. Показатели заболеваемости МИ на территории г. Красноярска и Красноярского края за период 2000 – 2014 гг.

Обращает на себя внимание нестабильность снижения заболеваемости МИ, что еще раз подчеркивает актуальность проблемы в современных условиях. Некоторый спад заболеваемости МИ в течение последних лет привел к снижению настороженности медицинских работников в отношении ранней диагностики заболевания, что в ряде случаев является причиной поздней госпитализации, развития осложнений и неэффективности реанимационных мероприятий, сохраняющейся летальности.

Многолетний средний показатель летальности от ГФМИ в последнем десятилетии прошлого столетия снизился в 3,4 раза и составил 9%. Однако в новом тысячелетии вновь отмечен рост летальных исходов до 13,6%. Показатель летальности в последние годы достаточно нестабилен, если в 2011 г. он составлял 0,18 на 100 тыс. детского населения, то в 2014 г. он увеличился в 9 раз и составил 1,66 на 100 тыс. детского населения [6] (рис. 3).

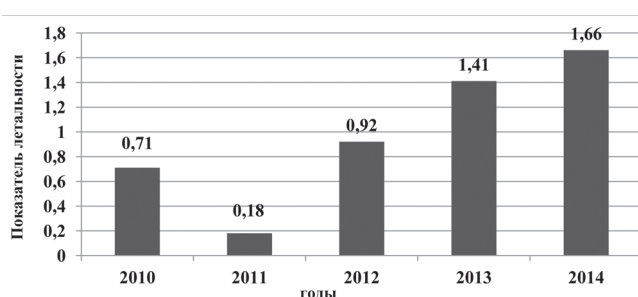


Рис. 3. Показатели летальности при МИ на территории г. Красноярска и Красноярского края за период 2000 – 2014 гг.

На сегодняшний день известно 13 серогрупп менингококков, среди которых шесть наиболее часто вызывают инвазивные заболевания у чело-

века (А, В, С, W, Y, X). Распределение серогрупп различается в зависимости от региона. Так, в Экваториальной Африке высокую заболеваемость обуславливают менингококки группы А, в странах Европы выделяют преимущественно группы В и С.

По результатам изучения Национальным референс-центром по мониторингу за бактериальными менингитами серогрупповой характеристики штаммов менингококка, выделенных от 2746 лиц с диагнозом ГФМИ в РФ за период 2010 – 2013 гг., доминирующая серогруппа не определялась – заболевание было вызвано в 18–27% менингококками группы А, 25–32% – группы В, 19–20% – группы С и 1,2–2,4% – других серогрупп. В то время как в Красноярском крае, начиная с периода sporadической заболеваемости и до настоящего времени, лидирующим серотипом среди лабораторно подтвержденных случаев МИ по-прежнему является менингококк группы В (64,7%), несколько реже выделяется серотип С (32,3%), в 2,9% случаев – серотип А. Причем серотип А достоверно чаще выделяется у детей раннего возраста, в то время как менингококки группы С наиболее часто вызывают заболевание у детей старше 3 лет.

МИ регистрируется во всех возрастных группах, однако заболеваемость никогда не бывает массовой, болеют преимущественно дети (70–85% заболевших – дети до 14 лет) и лица молодого возраста (19–30 лет), поэтому для педиатров реальная угроза МИ сохранялась всегда, даже тогда, когда в целом по стране заболеваемость была sporadической. Говоря о возрастной структуре заболевших в г. Красноярске, необходимо отметить некоторое «повзросление» МИ. По-прежнему среди наблюдаемых больных преобладают дети в возрасте от 1 до 3 лет (54,7%), но их удельный вес снизился по сравнению с предыдущим десятилетием (80%). Почти в 2 раза (с 40% до 20,7%) уменьшилось количество детей первого года жизни, в то же время увеличился удельный вес детей 4–7 лет (13,2%) и 7–14 лет (11,3%).

Продолжает прослеживаться зимне-весенняя сезонность заболевания – 67,9% случаев МИ регистрировались именно в этот период.

При изучении эпидемиологического анамнеза наблюдаемых детей установлено, что только 9,4% (5) детей имели контакт с больными локализованными формами МИ в семье. В окружении 20,7% заболевших выявлены больные ОРВИ, 11,3% – накануне заболевания находились в местах повышенной скученности населения (поездки в общественном транспорте, посещение поликлиник). В остальных случаях имел место отрицательный эпидемиологический анамнез.

Лидирующей клинической формой ГФМИ остается комбинированный вариант – сочетание менингококцемии с гнойным менингитом/менин-

гоэнцефалитом (68%), регистрируемый во всех возрастных группах. Реже встречается «чистая» менингококцемия (17%) и гнойный менингит (15%) (рис. 4).

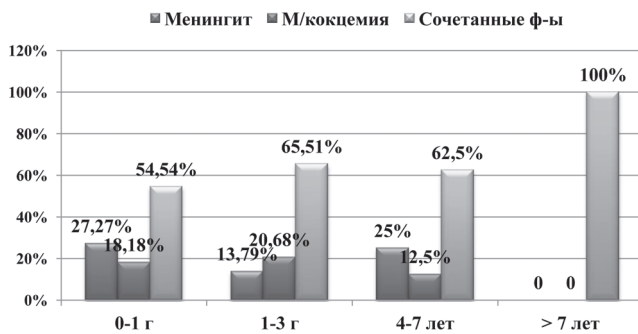


Рис. 4. Формы ГФМИ в зависимости от возраста больных

Изучение анамнеза жизни позволило установить, что большинство больных ГФМИ имели измененный преморбидный фон. Так, у 24,2% наблюдаемых больных имело место перинатальное поражение ЦНС, преимущественно в виде гипертензионно-гидроцефального синдрома, 7,6% страдали аллергозами, 6,1% — различными эндокринопатиями, у 15% заболевание протекало на фоне анемии, у 9,1% выявлена тимомегалия, у 4,5% — имела место избыточная масса тела. Кроме того, за 3–4 недели до настоящего заболевания 14,5% больных получили профилактические прививки, преимущественно это были дети первого года жизни (88,5%). Необходимо отметить, что у 2/3 больных имело место сочетание различных факторов риска.

Основная симптоматика ГФМИ не претерпела каких-либо существенных изменений. При анализе клинических особенностей ГФМИ установлено, что острый «классический» вариант развития болезни имел место у 90,6% больных. Лишь у 9,4% детей раннего возраста заболевание дебютировало клиникой ОРВИ (насморк, сухой кашель, боль в горле, умеренные симптомы интоксикации) с присоединением на 2–3-е сутки общемозговой и менингеальной симптоматики, т.е. можно полагать, что заболевание начиналось с назофарингита с последующей генерализацией инфекции.

По-прежнему характерным является острейшее начало заболевания. Как правило, с первых часов болезни повышается температура до 39,5–40°C (96,2%), которая плохо снижается жаропонижающими средствами и через некоторое время вновь достигает высоких цифр. Гипертермия всегда сопровождается изменением поведения ребенка: нарушение сна, выраженное психомоторное возбуждение отмечено в 69,8% случаев, причем наиболее часто оно имело место у детей первого года жизни (81,8%) и больных в возрасте 1–3 года

(48,3%), в то время как у детей старше 3 лет этот симптом имел место лишь в 7,6% случаев.

У 45% больных в начале заболевания появлялась рвота, которая в ряде случаев могла быть многократной. С первых часов болезни у половины больных (50,9%) развивалась резкая гиперестезия ко всем видам раздражителей — дети становились чувствительными к громким звукам, свету, любым прикосновениям (попытка взять на руки, пеленание). У больных в возрасте до 1 года и 1–3 лет отмечался пронзительный «мозговой» крик в 58,6% и 38,4% случаев соответственно. Интенсивная головная боль диффузного распирающего характера, усиливающаяся при изменении положения тела регистрировалась лишь в 11,3% случаев, достоверно чаще у детей старше 3 лет (83,3%) ($p < 0,001$). На фоне дегидратирующей терапии через 2–3 дня головная боль уменьшалась и к 4–5-му дню болезни исчезала.

Уже в первые часы заболевания кожные покровы становились бледными, с мраморным рисунком. Патогномоничным симптомом менингококцемии и сочетанных вариантов ГФМИ является геморрагически-некротическая сыпь. У наблюдаемых больных сыпь, как правило, появлялась в первые сутки заболевания (93,3%), чаще в промежутке между 12 и 24 ч от начала болезни (75,5%), реже до 12 ч (11,1%), в 8,8% случаев высыпания появлялись в первые 5 ч заболевания. Раннее появление сыпи (в первые 8 ч), характерное для тяжелых гипертонических форм МИ, отмечено преимущественно у детей первых 3 лет жизни (20%) и лишь у 1,6% детей в возрасте 4–7 лет. Сыпь располагалась на всех участках тела, но с большим постоянством на ногах и нижней части туловища (88,8%). При ГФМИ, сопровождающейся развитием СШ II–III степени, высыпания начинались с лица и верхней части туловища, а затем распространялись на конечности. Как и в прежние годы, у большинства больных (71,1%) типичной для МИ является геморрагическая звездчатая сыпь с поверхностными или глубокими некрозами. Почти в половине случаев (47,5%) геморрагическая сыпь сочеталась с пятнистыми или пятнисто-папулезными элементами, а у 13,3% больных геморрагий вообще не было, а имелись лишь пятнисто-папулезные высыпания. Следует отметить, что именно эти случаи представляли для врачей скорой помощи и участковых педиатров наибольшую трудность в распознавании МИ на догоспитальном этапе, и больные направлялись в стационар с диагнозом «ОРВИ».

Практически у каждого второго больного с ГФМИ имело место развитие СШ (49%). При этом необходимо отметить, что в настоящее время уменьшилась и частота развития шока, и его тяжесть: в 57,7% случаев у наблюдаемых детей развивался СШ I степени, 34,6% — II степени и только

у 7,7% — шок III степени, тогда как в 1990-е гг. в Красноярском крае шок III степени имел место у 33% больных, т.е. развивался практически у каждого третьего ребенка с ГФМИ.

Экспертиза историй болезни детей, умерших от ГФМИ, указывает на то, что в подавляющем большинстве случаев причиной летальных исходов является развитие гипертоксических форм болезни, протекающих с СШ III степени, явлениями острой надпочечниковой недостаточности, отеком и набуханием мозга.

Почти у всех больных (73,5%) с ГФМИ (сочетанные формы и менингококковый менингит) рано, уже в первые сутки заболевания, определяются положительные или сомнительные менингеальные симптомы. Причем в большинстве случаев (81,8%) определялся полный симптомокомплекс резко выраженных знаков — ригидность мышц затылка (72,2%), симптом Кернига (56,8%), симптомы Брудзинского (56,8%). В то же время важной особенностью клинического течения менингита у детей до года является слабая выраженность менингеального синдрома. Ни у одного из наблюдавшихся детей первого года жизни не выявлено полного менингеального симптомокомплекса, поскольку симптомы Кернига, Брудзинского в этой возрастной группе являются физиологичными и не имеют существенного значения. Наиболее часто встречающимися и ценными для диагностики менингеальными знаками у детей первого года жизни являются симптом Лессажа (подвешивания) (36,6%) и ригидность затылочных мышц (27,7%). Особое диагностическое значение для таких пациентов имеет состояние большого родничка — его выбухание, напряжение и пульсация выявлены у 77,4% больных. В случаях поздней диагностики менингита (2–3-е сутки заболевания) у 9,6% больных появлялась характерная «менингеальная» поза — положение на боку с запрокинутой головой и согнутыми в коленных и тазобедренных суставах ногами. В диагностике заболевания, наряду с характерными клинико-эпидемиологическими данными, большое значение имеют вспомогательные методы исследования.

Как и в прежние годы, в анализе периферической крови отмечаются признаки гнойного воспаления: лейкоцитоз достигает $15–30 \times 10^9$, нейтрофилы в 1,5–2 раза превышают возрастную норму, значительно увеличивается количество палочкоядерных форм нейтрофилов, СОЭ превышает 30 мм/ч. В период начала эпидемии воспалительные изменения в анализе крови были выражены значительно резче (лейкоцитоз не менее $25–40 \times 10^9$, СОЭ — от 40 до 60 мм/ч). Неблагоприятным прогностическим признаком для исхода по-прежнему является отсутствие в анализе периферической крови выраженных воспалительных изменений, наличие лейкопении, тромбоцитопении, замедленной СОЭ.

Всем больным с ГФМИ в стационаре проводилась спинномозговая пункция. У 83,01% больных выявлен менингит, в ликворограмме наблюдался трех-четырёхзначный плеоцитоз нейтрофильного характера и увеличение содержания белка.

Заключение

Таким образом, эпидемическая ситуация по МИ в г. Красноярске и крае за период 2000–2014 гг. характеризуется признаками межэпидемического периода, т.е. сохраняется спорадическая заболеваемость, отсутствует тенденция повышения или снижения заболеваемости. Лидирующим серотипом среди лабораторно подтвержденных случаев МИ в Красноярском крае по-прежнему является менингококк группы В (64,7%), несколько реже выделяется серотип С (32,3%). Среди заболевших МИ преобладают дети в возрасте от 1 до 3 лет (54,7%), почти в 2 раза (с 40% до 20,7%) уменьшилось количество детей первого года жизни, в то же время увеличился удельный вес детей 4–7 лет (13,2%) и 7–14 лет (11,3%). При ГФМИ очень рано появляются характерные патогномоничные симптомы, наличие которых позволяет заподозрить или поставить диагноз МИ, т.е. клиническая картина генерализованных форм заболевания с начала вспышки 1973 г. и до настоящего времени практически не претерпела существенных изменений.

Литература

1. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты : руководство по лабораторной диагностике / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий. — М., 2007. — 107 с.
2. Менингококковая инфекция у детей: эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика : метод. рекоменд. / Н.В. Скрипченко [и др.]. — 3-е изд., измен. и доп. — СПб., 2006. — 62 с.
3. Hart C.A. Meningococcal disease and its management in children / C.A. Hart, A.P. J. Thomson // BMJ. — 2006. — V. 333, №30. — P. 685-690.
4. Приложение №1 к протоколу коллегии Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 26.06.2014 №5.
5. Менингококковая инфекция: клинико-эпидемиологическая характеристика (сообщение 1) / Л.А. Гульман [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2008. — № 2. — С. 73–76.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2013 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2014. — 274 с.

References

1. Koroleva I.S. Meningokokkovaja infekcija i gnojnye bakterial'nye meningity : Rukovodstvo po laboratornoj diagnostike / I.S. Koroleva, G.V. Beloshickij. — M., 2007. — 107 s.
2. Meningokokkovaja infekcija u detej: jepidemiologija, klinika, diagnostika, terapija i profilaktika: metod. rekomend. /

N.V. Skripchenko [i dr.]. — 3-e izd., izmen. i dop. — SPb., 2006. — 62 s.

3. Hart C.A. Meningococcal disease and its management in children / C.A. Hart, A.P. J. Thomson // BMJ. — 2006. — V. 333, №30. — P. 685-690.

4. Prilozhenie №1 k protokolu kollegii Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka ot 26.06.2014 №5.

5. Meningokokkovaya infektsiya: kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika (soobshchenie 1) / L.A. Gul'man [i dr.] // Sibirskoe meditsinskoe obozrenie. — 2008. — № 2. — S. 73—76.

6. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Krasnojarskom krae v 2013 godu: Gosudarstvennyj doklad. Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka po Krasnojarskomu kraju, 2014. 274 s.

Авторский коллектив:

Мартынова Галина Петровна — заведующий 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

Кутищева Ирина Александровна — доцент 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

Богвилене Яна Анатольевна — доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: 8(391)224-32-95, e-mail: bogvilene@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

Карасев Александр Валерьевич — заведующий отделением нейротинфекций инфекционного стационара Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391) — 224-32-68

Бойцова Елизавета Борисовна — ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: 8(391)224-32-95, e-mail: elizaveta.boicova@mail.ru

БЕТА-ГЕРПЕС-ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С КОЖНОЙ ФОРМОЙ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

В.В. Байков¹, И.С. Моисеев¹, А.Ю. Петрова², Е.В. Лисукова¹, И.Э. Белоусова³, И.О. Смирнова⁴, И.Н. Теличко²

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Кожно-венерологический диспансер № 4, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Beta herpes viruses in patients with cutaneous graft-versus-host disease

V.V. Baykov¹, I.S. Moiseev¹, A.Yu. Petrova², E.V. Lisukova¹, I.E. Belousova³, I.O. Smirnova⁴, I.N. Telichko²

¹ Science Research Institute of pediatric oncology, hematology and transplantation named after R.M. Gorbacheva, First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Dermatovenereology outpatient clinic № 4, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Кожная реакция «трансплантат против хозяина» является опасным осложнением аллогенной трансплантации костного мозга, в патогенезе и течении которого особую роль уделяют бета-герпес-вирусным поражениям.

Цель исследования — выявить наличие признаков поражения бета-герпес-вирусами в биоптатах кожи пациентов с кожной формой острой реакции «трансплантат против хозяина».

Материалы и методы. Проведена оценка клинических данных больных с кожной формой острой реакции «трансплантат против хозяина» (50 пациентов). В биоптатах кожи методом ПЦР выделена вирусная ДНК цитомегаловируса и герпес вируса 6 типа.

Результаты. При оценке клинических данных совместно с признаками бета-герпес-вирусных поражений была выявлена корреляция между наличием герпес-вируса 6 типа и неблагоприятным прогнозом заболевания.

Заключение. Определение наличия бета-герпес-вирусных поражений в коже пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию костного мозга, может являться важным прогностическим фактором течения посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: реакция «трансплантат против хозяина», кожа, бета-герпес-вирусная инфекция, цитомегаловирус, герпес-вирус 6 типа.

Abstract

Graft-versus-host disease is a major complication of allogenic bone marrow transplantation. Beta herpes viruses' role in pathogenesis and prognosis of graft-versus-host disease is significant.

Objective: To study beta herpes viruses evidence in skin biopsy specimens in graft-versus-host disease patients.

Material and methods: Clinical features of 50 patients with cutaneous graft-versus-host disease were examined. Cytomegalovirus and human herpes virus 6 DNA detection in skin biopsy specimens was performed by PCR.

Results: Correlation between human herpes virus 6 and poor prognosis in graft-versus-host disease patients has been found.

Conclusion: Beta herpes virus detection after allogenic bone marrow transplantation could be important in prognosis of graft-versus-host disease.

Key words: cutaneous graft-versus-host disease, beta herpes viruses, cytomegalovirus, human herpes virus 6.

Введение

Кожная реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является опасным осложнением аллогенной трансплантации костного мозга, требующим быстрой и точной диагностики. При

острой РТПХ наиболее часто поражаются кожа, слизистые оболочки, внутренние органы (печень, желудочно-кишечный тракт). Летальность может достигать 80%, при этом наиболее часто РТПХ начинается с кожных проявлений [1].

В последние годы активно исследуется патогенетическая роль инфекционных процессов в развитии РТПХ. Так, например, реактивация вирусов семейства герпеса в посттрансплантационном периоде считается фактором, влияющим на течение острой РТПХ. Процессы реактивации герпес-вирусных инфекций и развития РТПХ часто протекают параллельно и, вероятно, имеют не только общие клинические проявления, но и сложные патогенетические взаимосвязи.

Известно, что при подборе пары донор — реципиент проводят исследование пациентов на предмет носительства цитомегаловирусной (ЦМВ) инфекции — совпадение пары по ЦМВ-статусу считают более благоприятным. ЦМВ относится к семейству β -Herpesviridae и широко представлен в популяции: по данным серологических исследований, к шестому году жизни более 60% населения инфицированы ЦМВ [2]. Клиническая картина ЦМВ-инфекции разнообразна, инфекция может протекать с поражением слюнных желез (локализованная форма), центральной нервной системы, внутренних органов (печень, легкие, желудочно-кишечный тракт), кожи и слизистых оболочек (генерализованная форма), однако наиболее часто встречается латентное течение. ЦМВ-инфекция является важной причиной летальных исходов после ТКМ. Однако ранняя реактивация ЦМВ-инфекции в посттрансплантационном периоде совместно с развитием хронической РТПХ легкой степени тяжести может являться предиктором стойкого ответа «трансплантат против опухоли» у пациентов с острым миелобластным лейкозом [3].

Механизмы противоопухолевого действия ЦМВ-инфекции остаются не выясненными. Известно, что миелоидные клетки костного мозга являются резервуаром латентной ЦМВ-инфекции [4]. Существует вероятность, что цитотоксическое действие Т-лимфоцитов, направленное против антигенов ЦМВ, также оказывает повреждающее воздействие на опухолевые клетки. Кроме того, при стимуляции антигенами ЦМВ повышается цитотоксическая активность НК-клеток [5]. Также описано прямое цитопатическое действие ЦМВ на опухолевые клетки костного мозга — эффект «вирус против опухоли» [6]. При исследовании влияния ЦМВ-инфекции на течение РТПХ было выявлено, что повышение количества ДНК ЦМВ в плазме крови больных острой РТПХ более характерно для пациентов с относительно легким течением РТПХ, чем для тяжелых форм [7].

Большой интерес вызывает взаимосвязь РТПХ и инфекции вирусом герпеса человека 6 типа (HHV6). HHV6 также относится к семейству β -Herpesviridae. Инфицирование HHV6 клинически проявляется так называемой внезапной экзантемой детского возраста. К 18-му месяцу жизни

до 90% населения инфицированы HHV6 [8]. Как и другие вирусы семейства герпеса, HHV6 после первичного инфицирования переходит в латентную форму и может реактивироваться у иммунокомпрометированных пациентов. Так, до 67% пациентов, перенесших аллоТКМ, подвержены реактивации HHV6 в первые месяцы посттрансплантационного периода. Патогенетические особенности HHV6 инфекции остаются невыясненными, но известно, что реактивация вируса ассоциирована с явлениями миелосупрессии, развитием пневмонии, поражением центральной нервной системы, лихорадкой и распространенными высыпаниями на коже [9].

Учитывая особенности проявлений ЦМВ и HHV6-инфекции, такие как температурная реакция, распространенная макуло-папулезная сыпь, поражения внутренних органов (легких, печени, желудочно-кишечного тракта), своевременная диагностика бета-герпес-вирусных инфекций в посттрансплантационном периоде имеет значение не только в качестве прогностического фактора, но и, в отличие от поражений вирусами простого герпеса, крайне важна для проведения клинического дифференциального диагноза острой РТПХ [10].

Цель исследования — выявить наличие признаков поражения бета-герпес-вирусами в биоптатах кожи пациентов с кожной формой острой реакции «трансплантат против хозяина».

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения кожной формы острой РТПХ.
2. Определить наличие ДНК ЦМВ и HHV6 в биоптатах кожи пациентов с РТПХ.
3. Выявить возможные корреляции бета-герпес-вирусных поражений с клинической картиной РТПХ.

Материалы и методы

Материалом исследования были биоптаты кожи 50 пациентов с кожной формой острой РТПХ (медиана возраста 27), находившихся на лечении в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Диагноз РТПХ устанавливался на основании стандартизированных международных критериев [11]. Заключение по биоптатам кожи было сформулировано на основе консенсуса двух специалистов-патоморфологов. Ретроспективно были изучены карты стационарных больных: учитывали пол и возраст пациентов, наличие клинико-гематологической ремиссии на момент аллоТКМ, степень родства

донора костного мозга, режим кондиционирования, сроки развития РТПХ, клиническую степень тяжести РТПХ, характер элементов кожной сыпи, наличие температурной реакции, наличие ДНК ЦМВ в плазме периферической крови больных, вовлечение внутренних органов, исход заболевания.

На материале биоптатов кожи пациентов с РТПХ было произведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к ядерным белкам ЦМВ (клоны DDG9+CCN2, DAKO) и ПЦР-исследование на предмет наличия или отсутствия ДНК ЦМВ и HHV6. Выделение молекулы ДНК проводили путем депарафинизации гистологических блоков, тканевого лизиса с последующей двукратной очисткой и осаждением в центрифуге с помощью набора «QiaAmp DNA mini kit» производства Qiagen (Германия), согласно инструкции производителя. ПЦР-анализ проводили в режиме автоматической амплификации на приборе Rotor-Gene Q 6plex производства Qiagen (Германия), используя комплекты реагентов для выявления ДНК ЦМВ и HHV6 в клиническом материале методом полимеразной цепной реакции с гибридно-флуоресцентной детекцией, АмплиСенс® CMV-FL и HHV6-скрин-титр-FL производства «Интерлабсервис» (Россия). Продукты амплификации анализировали с помощью детекции флуоресценции (программа Rotor-Gene Q 6plex Priority Package Plus, Австралия). Успешной считали амплификацию, если кривая выходила в логарифмическую фазу до 30-го цикла амплификации. Согласно инструкции, в качестве контроля были использованы внутренний отрицательный и внутренний положительный контрольные образцы. По результатам ПЦР-анализа пациенты были разделены на группы по наличию ДНК ЦМВ и HHV6 в биопсийном материале. Полученные данные были обработаны с помощью программного пакета IBM SPSS Statistics, достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия χ^2 . Результаты для качественных признаков представлены в виде доли (в процентах). Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При оценке общей структуры клинических признаков острой РТПХ с поражением кожи были получены следующие результаты: среди 50 пациентов с кожной формой острой РТПХ 52% пациентов были мужского пола и 48% женского. Медиана возраста составила 27 лет. На момент проведения аллотКМ 52% больных находились в клинко-гематологической ремиссии. 70% пациентов имели неродственного донора, у 30% пациентов аллотКМ была родственной. Миелоаблативный режим кондиционирования был использован в 48% случаев.

У 46% больных острая РТПХ развивалась в течение первых 30 дней посттрансплантационного периода, у 54% — позже. Острая РТПХ 1–2-й степени диагностирована у 52% больных, у 48% тяжесть РТПХ достигала 3–4-й степени. 68% больных имели температурную реакцию. У 24% пациентов при ПЦР-исследовании плазмы периферической крови была выявлена ДНК ЦМВ. У 28% пациентов было выявлено поражение внутренних органов, связанное с РТПХ: 18% страдали острой РТПХ с поражением желудочно-кишечного тракта и 10% — острой РТПХ с поражением печени. По окончании госпитализации 48% пациентов продолжали болеть, 32% выписаны с улучшением состояния и 20% погибли.

При морфологическом исследовании биоптатов не выявлено признаков цитопатических эффектов ДНК-содержащих вирусов. При иммуногистохимическом исследовании ни в одном наблюдении не обнаружено клеток с экспрессией ядерных белков ЦМВ.

ДНК ЦМВ обнаружена в биоптатах кожи 3 из 50 больных с острой РТПХ: один пациент страдал острым миелобластным лейкозом, второй — острым лимфобластным лейкозом, третий — апластической анемией. При разделении пациентов на группы ЦМВ(+) и ЦМВ(-) выявлено, что в группе ЦМВ(+) наблюдалась РТПХ легкой степени тяжести, при этом летальных исходов зафиксировано не было. У всех пациентов группы ЦМВ(+) в момент госпитализации был выявлен положительный титр ДНК ЦМВ в плазме периферической крови. ДНК HHV6 была обнаружена у семи пациентов, на основании данного признака больные были разделены на группы HHV6(+) и HHV6(-). Все больные группы HHV6(+) страдали острыми лейкозами: четыре пациента — острым миелобластным, три пациента — острым лимфобластным. При сравнении групп по всем клиническим признакам достоверные отличия были обнаружены только в исходе заболевания: среди пациентов группы HHV6(+) 43% умерли, в то время как в группе HHV6(-) летальный исход зафиксирован у 16% больных ($p < 0,05$).

При морфологическом исследовании биоптатов кожи не определялись признаки цитопатических эффектов, свойственных ДНК-содержащим вирусам семейства герпеса. Иммуногистохимическое исследование ни в одном наблюдении не обнаружило клеток с экспрессией ядерных белков ЦМВ, в том числе в наблюдениях с положительным результатом ПЦР.

При анализе клинических данных выявлено, что у пациентов группы ЦМВ(+) течение РТПХ было более легким, а прогноз — благоприятным, но из-за недостаточной численности этой группы (трое больных из 50) результаты оказались статистически незначимыми. При несомненной важности реактивации ЦМВ в посттрансплантационном

периоде, обнаружение вирусной ДНК в органах-мишенях РТПХ, включая кожу, не обладает достаточной чувствительностью. По данным Appleton, только у 1 из 56 больных с подтвержденной ЦМВ-инфекцией (ПЦР-анализ образцов периферической крови) были выявлены фрагменты вирусной ДНК в биоптатах кожи [7]. Иммуногистохимическое обнаружение ЦМВ в биоптатах кожи больных РТПХ также не дает убедительных результатов: по данным Horn, ни у одного из 21 больного РТПХ с доказанной реактивацией ЦМВ-инфекции не было выявлено позитивное окрашивание антителами к ЦМВ в парафиновых срезах [12].

Исследование HHV6 в тканях пациентов, перенесших аллотКМ, по-видимому, является перспективным методом оценки прогноза течения посттрансплантационного периода. Известно, что летальность, не связанная с рецидивом основного заболевания, значительно увеличивается среди пациентов с HHV6-положительным статусом [13]. По результатам настоящего исследования прогноз среди пациентов группы HHV6(+) был достоверно хуже, чем среди больных группы HHV6(-): более 40% пациентов, в биопсийном материале которых была выявлена ДНК HHV6, погибли. Несмотря на отсутствие достоверных различий в группах HHV6(+) и HHV6(-) по тяжести течения РТПХ, в литературе существуют данные о значительном влиянии HHV6 на данный показатель. Так, было продемонстрировано, что при исследовании с помощью иммуногистохимии и ПЦР периферической крови и биоптатов кожи пациентов больных с РТПХ, HHV6 был выявлен более чем у 70% больных: у 92% пациентов с тяжелой формой и у 56% — с легким течением [14]. В последние годы активно исследуется роль HHV6 как предиктора РТПХ: наличие HHV6 в периферической крови пациентов с неродственной аллотКМ или немиелоаблативным режимом кондиционирования в анамнезе трансплантации, достоверно повышает риск развития РТПХ 3–4-й стадии [15, 16]. Особое внимание уделяют срокам реактивации герпес-вирусных инфекций: выявлено, что при обнаружении HHV6 на 30-й день после ТКМ риск развития острой РТПХ возрастает независимо от других условий [17].

Литература

1. Jacobsohn D.A., Vogelsang G. Acute graft versus host disease // *Orphanet journal of Rare Diseases*. — 2007. — Vol. 4. — N.2. — P. 35
2. Lancini D., Flower R., Hogan C. Cytomegalovirus disease in immunocompetent adults // *The Medical Journal of Australia*. — 2014. — Vol. 201. — N.10. — p. 578-580.
3. Jang J.E., Cheong J.W., Hyun S.Y., Kim Y.D., Kim Y.R., Kim J.S., Min Y.H. Early CMV replication and subsequent chronic GVHD have a significant anti-leukemic effect after allogeneic HSCT in acute myeloid leukemia // *Annals of hematology*. — 2015. — Vol. 94. — N.2. — p. 275-282.
4. Hermouet S., Rose T.M., Greenblatt R.J., Corre I., Garand R., Neves A.M., Bataille R., Casey J.W. Qualitative and quantitative analysis of human herpesviruses in chronic and acute B cell lymphocytic leukemia and in multiple myeloma // *Leukemia*. — 2003. — Vol. 17. — p. 185-195.
5. Elmaagacli A.H., Koldehoff M., Hegerfeldt Y., Trenschel R., Ditschkowski M., Christoph S., Gromke T., Korde L., Ottinger H.D., Ross R.S., Horn P.A., Schnittger S., Beelen D.W. Early human cytomegalovirus replication after transplantation is associated with a decreased relapse risk: evidence for a putative virus-versus-leukemia effect in acute myeloid leukemia patients // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — p. 1402-1412.
6. Barrett A.J. CMV: when bad viruses turn good // *Blood*. — 2011. — Vol. 118. — N.5. — p. 1193-1194.
7. Appleton A.L., Peiris J.S., Taylor C.E., Wilkes J., Green M.A., Pearson A.D., Proctor S.J., Hamilton P.J., Cant A.J. Role of target organ infection with cytomegalovirus in the pathogenesis of graft-versus-host disease // *Bone Marrow Transplantation*. — 1995. — Vol. 15. — N.4. — p. 557-561.
8. Pichereau C., Janin A., Scieux C., Peffault de Latour R., Xhaard A., Robin M., Ribaud P., Agbalika F., Chevret S., Socie G. The complex relationship between human herpesvirus 6 and acute graft-versus-host disease // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2012. — Vol. 18. — N.1. — p. 141-144.
9. Wang L.R., Zhang M.J., Lu D.P. Correlations of human herpesvirus 6B and CMV infection with acute GVHD in recipients of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. — 2008. — Vol. 42. — N.10. — p. 673-677.
10. Yoshikawa T., Ohashi M., Suga S., Asano Y., Miyazaki H., Hirano M., Suzuki K., Matsunaga K., Horibe K., Kojima S., Kudo K., Kato K., Matsuyama T., Nishiyama Y. Correlation between HHV-6 infection and skin rash after allogeneic bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplantation*. — 2001. — Vol. 28. — N.1. — p. 77-81.
11. Przepiorka D., Martin P. Consensus Conference on Acute GVHD Grading // *Bone Marrow Transplantation*. — 1995. — Vol. 15. — N.6. — p. 825-828.
12. Horn T.D., Vogelsang G.B., Wingard J.R., Santos G.W. Cutaneous graft-versus-host reaction lacks evidence of cutaneous cytomegalovirus by the immunoperoxidase technique // *Journal of Investigative Dermatology*. — 1989. — Vol. 93. — N.1. — p. 92-95.
13. de Pagter P.J., Visscher H., de Vos M., Bierings M., van Loon A.M., Uiterwaal C.S., van Baarle D., Sanders E.A., Boelens J. Human herpes virus 6 plasma DNA positivity after hematopoietic stem cell transplantation in children: an important risk factor for clinical outcome // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2008. — Vol. 14. — N.7. — p. 831-839.
14. Appleton A.L., Peiris J.S., Taylor C.E., Wilkes J., Green M.A., Pearson A.D., Kelly P.J., Malcolm A.J., Proctor S.J. Human herpes virus-6 infection in marrow graft recipients: role in pathogenesis of graft-versus-host disease. Newcastle upon Tyne Bone Marrow Transplant Group // *Bone Marrow Transplantation*. — 1995. — Vol. 16. — N.6. — p. 777-782.
15. Dulery R., Dewilde A., Rossignol J., Boyle E.M., Gay J., de Berranger E., Coiteux V., Jouet J.P., Duhamel A., Yakoub-Agha I. Early human herpesvirus type 6 reactivation after allogeneic stem cell transplantation: a large-scale clinical study // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. — 2012. — Vol. 18. — N.7. — p. 1080-1089.
16. de Pagter P.J., Keukens L., Schutten M., Cornelissen J.J., van Baarle D., Fries E., Sanders E.A., Minnema M.C., van der Holt B.R., Meijer E., Boelens J.J. Human herpes virus 6 reactivation: important predictor for poor outcome after myeloablative, but not non-myeloablative allo-SCT // *Bone Marrow Transplantation*. — 2013. — Vol. 48. — N.11. — p. 1460-1464.

17. Gotoh M., Katagiri S., Suguro T., Asano M., Kitahara T., Akahane D., Okabe S., Tauchi T., Ito Y., Ohyashiki K. Human herpesvirus 6 reactivation on the 30th day after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation can predict grade 2-4 acute graft-versus-host disease // Transplant Infectious Disease. — 2014. — Vol. 16. — N.3. — p. 440-449.

Авторский коллектив:

Байков Вагим Валентинович — профессор кафедры патологической анатомии первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, сотрудник научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, д.м.н.; тел.: 8(812)499-70-43, e-mail: baikov02@mail.ru

Моисеев Иван Сергеевич — заведующий лабораторией трансплантологии научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, к.м.н.; тел.: 8(812)233-34-80, e-mail: moisiv@mail.ru

Петрова Анна Юрьевна — врач-дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 4; тел.: 8(812)432-73-25, e-mail: anna.petrova@doctor.com

Лисукова Елена Владимировна — старший научный сотрудник научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, к.м.н.; тел.: 8(812) 233-34-80, e-mail: igor.lisukov@mail.ru

Белоусова Ирена Эдуардовна — доцент кафедры кожных и венерических болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)329-71-36, e-mail: irena.belousova@mail.ru

Смирнова Ирина Олеговна — профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н.; тел.: 8(812)321-37-80, e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Теличко Игорь Николаевич — главный врач Кожно-венерологического диспансера № 4, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)432-73-25, e-mail: itelichko@yandex.ru

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Н.Н. Мурыванова¹, В.И. Горбунов¹, Т.Н. Ткаченко², Ю.И. Буланьков³, И.М. Улюкин³

¹ Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

² Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

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

Psychological characteristics of HIV-infected patients

N.N. Murvanova¹, V.I. Gorbunov¹, T.N. Tkachenko², Yu.I. Bulan'kov³, I.M. Ulukin³

¹ Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

² Novgorod State University named after Yaroslav The Wise, Veliky Novgorod, Russia

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

Резюме

Цель исследования: изучение индивидуально-психологических особенностей ВИЧ-инфицированных.

Материалы и методы исследования: нами были использованы госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкалы депрессии Бека и Цунга для обследования людей в ранний период адаптации к диагнозу ВИЧ-инфекция.

Результаты: по данным шкалы HADS субклинические формы тревоги чаще встречаются у женщин ($31,5 \pm 2,65\%$), чем у мужчин ($12,5 \pm 1,48\%$), причем в возрасте 20–29 лет. Клинически выраженная тревога наблюдается чаще в группе женщин ($19 \pm 1,34\%$), чем у мужчин ($14,5 \pm 2,1\%$) в возрасте — у мужчин — 20–29 лет, а у женщин — 20–24 года.

Субклинические ($18 \pm 1,34\%$) и клинические ($9 \pm 0,68\%$) формы депрессии выявлены также в женской популяции в возрастной группе 30 лет и старше.

По шкале Цунга: минимальные признаки легкой депрессии — у $3,8 \pm 0,32\%$ мужчин и $14,1 \pm 1,21\%$ у женщин.

По шкале Бека выраженные признаки депрессии выявили у $34,8 \pm 2,4\%$ мужчин в возрасте 25–29 лет и у $43 \pm 2,83\%$ женщин в возрасте 20–24 года.

Заключение:

1. Проведенные нами исследования показали наличие депрессивного и тревожного синдрома у значительного числа обследуемых ВИЧ-инфицированных.

2. При анализе разных возрастных и половых групп ВИЧ-инфицированных пациентов выяснили, что тревоге и депрессии больше подвержены женщины в возрастной группе 20–29 лет.

4. Полученные результаты могут быть использованы для разработки методов профилактики психических расстройств.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, депрессия, тревога, шкала тревоги и депрессии HADS, шкалы депрессии Бека и Цунга.

Введение

Одна из аббревиатур, возникших в 1980-х гг., связана с крупнейшей трагедией современного

Abstract

The purpose of the study: the study of individual psychological characteristics of HIV-infected people.

Materials and methods: we used the hospital anxiety scale and depression HADS, depression scale Beck and Zung.

The results of the study: According to the scale HADS subclinical forms of anxiety are more common in women ($31,5 \pm 2,65\%$) than men ($12,5 \pm 1,48\%$), and, at the age of 20–29 years. Clinically evident anxiety occurs more often in women ($19 \pm 1,34\%$) than men ($14,5 \pm 2,1\%$) in the age — men — 20–29 years, while for women 20–24. Subclinical ($18 \pm 1,34\%$) and clinical ($9 \pm 0,68\%$) forms of depression have also been noted in the female population in the age $3,8 \pm 0,32\%$ of men and $14,1 \pm 1,21\%$ in women. On a scale of Beck expressed signs of depression found in $34,8 \pm 2,4\%$ of men aged 25–29 years and $43 \pm 2,83\%$ of women aged 20–24.

Conclusion:

1. Our studies showed the presence of depressive and anxiety symptoms in a significant number of the surveyed HIV — infected.

2. In the analysis of different age and sex groups of HIV-infected patients, found that anxiety and depression more likely in women in the age group 20–29 years.

3. The obtained results can be used to develop methods of prevention of mental disorders.

Key words: HIV infection, depression, anxiety, anxiety and depression scale HADS, Beck and Zung depression scales.

человечества — ВИЧ/СПИД. Согласно данным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), ВИЧ-инфекция относится к числу пяти главных

болезней, уносящих наибольшее число жизней на нашей планете, и каждый год число ВИЧ-инфицированных увеличивается.

Трагедия состоит не только в том, что темпы развития пандемии в мире необычайно высоки, но еще и в том, что болезнь до сих пор неизлечима [2, 3]. К тому же, как отмечается Н. Недзельским и Е. Морозовой [4], иногда ВИЧ-инфекцию ошибочно рассматривают как исключительно медицинскую проблему. Между тем людям, живущим с ВИЧ, зачастую задолго до того, как им понадобится медицинская помощь, приходится сталкиваться с социально-психологическими проблемами, связанными с адаптацией-дезадаптацией и социализацией. Говоря о самих ВИЧ-инфицированных, следует отметить, что ВИЧ-инфекция связана с риском негативного отношения, осуждения, дискриминации, гонения. Различные виды несправедливого отношения к ВИЧ-инфицированным ведут к самым разнообразным негативным последствиям как для адаптации и социализации, так и для здоровья и развития.

Нестандартная ситуация, для которой не существует заготовленного шаблона поведения, является для ВИЧ-инфицированных стрессовой. Им свойственно ощущение одиночества и барьера между собой и окружающими. Можно говорить о том, что они демонстрируют снижение ценности своей личности и поэтому ориентируются в своих действиях и поступках на мнение окружающих людей. Демонстрируют, скорее, пассивное отношение к жизненной ситуации, в их оценке многих жизненных событий преобладает пессимистическая позиция [5].

Врачи озабочены преимущественно телесным здоровьем пациентов, уделяя значительно меньше внимания эмоциональным и личностным факторам ВИЧ-инфицированного. За последние годы накоплен значительный объем данных, указывающих на то, что депрессивные состояния, хронический стресс и нездоровый образ жизни неблагоприятно сказываются на состоянии иммунной системы. В зарубежных исследованиях было установлено, что наличие депрессивного состояния на начальном этапе ВИЧ-инфекции связано с возрастанием риска прогрессирования болезни, медленным подавлением вируса и приближением риска летального исхода [6].

Более того, поражение ЦНС и нарушение психического статуса — характерное проявление ВИЧ/СПИД. Сам вирус относится к нейротропным, обуславливая развитие деменции. Многие из характерных для болезни суперинфекций, развивающихся на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ, имеют церебральную локализацию (цитомегаловирусная инфекция, токсоплазмоз, простой герпес, Эпштейна — Барр-вирусная инфекция). Все это сопровождается изменением психического статуса больного [5].

Исследование данной проблемы дает возможность выявить особенности психологического ресурса ВИЧ-инфицированных, которые помогают им адаптироваться к факту вирусоносительства, преодолеть жизненный кризис, мобилизоваться и эффективно использовать компенсаторные механизмы для борьбы с болезнью.

В итоге мы считаем, что целесообразно и вполне обоснованно изучение психологических особенностей ВИЧ-инфицированных.

Цель исследования — изучение индивидуально-психологических особенностей ВИЧ-инфицированных.

Задачи исследования:

1. Изучить эффекты влияния ВИЧ-инфекции как неизлечимого заболевания на личность больного.
2. Изучить особенности психических состояний, таких как тревога, депрессия.
3. Исследовать и сравнить выраженность тревоги и депрессии в зависимости от пола и возраста.

Материалы и методы

Нами обследованы ВИЧ-позитивные пациенты областных центров по профилактике и борьбе со СПИД Новгородской и Челябинской области, поступающие на диспансерное наблюдение при выявлении ВИЧ-инфекции (2007 — 2012 гг.) (табл. 1).

Таблица 1

ВИЧ-позитивные пациенты областных центров по профилактике и борьбе со СПИД Новгородской и Челябинской области, поступающие на диспансерное наблюдение при выявлении ВИЧ-инфекции (2007–2012 гг.)

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины
17 – 19	25	53
20 – 24	19	49
25 – 29	32	51
>29	48	29
Всего	124	182

Нами был использован ряд психометрических клинических шкал с различным уровнем валидности — госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS, шкалы депрессии Бека и Цунга [1].

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) разработана A.S. Zigmond и R.P. Snaith для первичного выявления и оценки тяжести депрессии и тревоги.

Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) предложена А.Т. Беком в 1961 г. и разработана на основе клинических наблюдений,

позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб. После соотнесения этого списка параметров с клиническими описаниями депрессии был разработан опросник.

Шкала депрессии Цунга разработана для дифференциальной диагностики депрессивных состояний и состояний, близких к депрессии, для скрининг-диагностики при массовых исследованиях и в целях предварительной, доврачебной диагностики. Опросник состоит из 20 утверждений, содержащих определенные симптомы депрессии. Представленность этих симптомов нужно оценить по шкале оценок: крайне редко, редко, часто, большую часть времени или постоянно.

Результаты и обсуждение

Проведенные нами исследования показали наличие депрессивного и тревожного синдрома у значительного числа обследуемых ВИЧ-инфицированных.

Так, по данным шкалы HADS, субклинические формы тревоги чаще встречаются у женщин ($31,5 \pm 2,65\%$) по сравнению с мужчинами ($12,5 \pm 1,48\%$), причем преимущественно в возрасте 20–29 лет (табл. 2). Клинически выраженная тревога также наблюдается чаще в группе женщин ($19 \pm 1,34\%$) по сравнению с мужчинами ($14,5 \pm 2,1\%$)

и выявляется в следующих возрастных группах: у мужчин — 20–29 лет, а у женщин — 20–24 года.

Анализ результатов тестирования по шкале HADS показал, что почти у половины обследуемых ($44 \pm 3,12\%$ представителей обоих полов) наблюдается субклинически выраженная тревога. При наличии такого уровня тревоги пациенты доступны для рациональной информации и убеждения, поэтому им рекомендуется посещение врача-терапевта, который может назначить медикаментозную терапию самостоятельно. Почти у 1/3 обследуемых ($33,5 \pm 2,07\%$ представителей обоих полов) выявлена клинически выраженная тревога, при которой нарастает тяжесть эмоционального состояния и усиливается настороженность, пациенты напуганы и нуждаются в помощи психиатра или психотерапевта.

В соответствии с результатами тестирования по шкале HADS субклинические ($18 \pm 1,34\%$) и клинические ($9 \pm 0,68\%$) формы депрессии выявлены также в женской популяции, преимущественно в возрастной группе 30 лет и старше (табл. 3).

Выраженность депрессии также определяли с помощью шкалы Цунга и Бека.

В отличие от шкалы HADS, показатели депрессии шкалы Цунга не выявили субдепрессивного и депрессивного состояния. Минимальные признаки легкой депрессии выявлены у $3,8 \pm 0,32\%$ мужчин и у $14,1 \pm 1,21\%$ женщин (табл. 4).

Таблица 2

Выраженность тревоги по шкале HADS в зависимости от пола и возраста (%)

Возраст	Мужчины			Женщины		
	Норма	Субклинические формы	Клинические формы	Норма	Субклинические формы	Клинические формы
17–19	37,5	0	0	8,6	1,8	1,8
20–24	17,5	4	4	28,4	16,3	8,2
25–29	5,5	6,5	10,5	9,0	9,9	2
>29	12,5	2	0	3,5	3,5	7
Всего %	73	12,5	14,5	49,5	31,5	19

Таблица 3

Выраженность депрессии по шкале HADS в зависимости от пола и возраста (%)

Возраст	Мужчины			Женщины		
	Норма	Субклинические формы	Клинические формы	Норма	Субклинические формы	Клинические формы
17–19	4	0	0	0	1,8	1,8
20–24	31,5	0	0	55	5,2	1,8
25–29	42	4	4	9	2,7	1,8
>29	12,5	0	2	9	8,3	3,6
Всего %	90	4	6	73	18	9

Таблица 4

Выраженность депрессии по шкале Цунга (%)

Возраст	Мужчины				Женщины			
	Признаки депрессии							
	Норма	Легкая депрессия	Субдепрессивное состояние	Депрессивное состояние	Норма	Легкая депрессия	Субдепрессивное состояние	Депрессивное состояние
17 – 19	3,9	0	0	0	10,5	1,8	0	0
20 – 24	31,4	0	0	0	45,7	7,2	0	0
25 – 29	45	3,8	0	0	22,8	0	0	0
>29	15,8	0	0	0	7	5,1	0	0
Всего, %	96,1	3,8	0	0	86	14,1	0	0

Анализ тестирования по шкале Бека выявил легкую депрессию (11–19 баллов) у $21,1 \pm 2,06\%$ мужчин и $34,4 \pm 2,38\%$ женщин, уровень более 24 баллов указывает на выраженные признаки депрессии, подлежащие терапии, что выявлено у $34,8 \pm 2,4\%$ мужчин преимущественно в возрасте 25–29 лет и у $43 \pm 2,83\%$ женщин, большинство в возрасте 20–24 года (табл. 5).

Примененный дисперсионный анализ среди групп ВИЧ-инфицированных показал, что в популяции женщин наиболее высокий уровень сочетанности группирующей и переменной достигнуты по показателям депрессии по Беку и личностной тревожности. Показатель личностной тревожности является предиктором депрессии, оцениваемый как по шкале Бека, так и по шкале Цунга. Причем более высокие Р-уровни отмечены при сочетаемости тревоги по Беку и личностной тревожности ($P < 0,001$).

Оценка уровня психогенных расстройств по шкале HADS показала также зависимость уровня тревоги и депрессии от величин личностной тревоги, в то же время показатели депрессии и тревоги находятся в диапазоне Р-уровня, равного 0,001.

Таким образом, проведенный анализ позволяет нам диагностировать наличие депрессивного и тревожного синдрома у ВИЧ-инфицированных.

Депрессия, вероятнее всего, диагностируется и ассоциируется с присутствием личностных расстройств и низкой кажущейся социальной поддержкой.

Особенность развития тревожного расстройства у ВИЧ-инфицированных связана с осознанием больными риска заражения других, идентификацией их окружающими как гомосексуалистов или наркоманов. Тревога сопровождается паникой, анорексией, бессонницей, идеями самообвинения или чувством безысходности и гнева, направленного на врачей и связанного с их беспомощностью в плане лечения заболевания.

Выводы

1. В данной работе были проведены исследования психологических особенностей ВИЧ-инфицированных, которые позволяют полнее осознать механизмы дезадаптации данной категории больных.

2. Изучив степень выраженности таких психических состояний, как депрессия и тревога, можно рекомендовать применить научно обоснованные методы коррекции и профилактики патологических нарушений личности ВИЧ-инфицированных пациентов.

3. При сравнительном анализе разных возрастных и половых групп ВИЧ-инфицированных пациентов

Таблица 5

Выраженность депрессии по шкале Бека (%)

Возраст	Мужчины				Женщины			
	Баллы							
	До 10	11 – 19	20 – 24	>24	До 10	11 – 19	20 – 24	>24
17 – 19	0	3,8	0	2,4	1,7	3,4	1,7	5,1
20 – 24	9,6	7,7	7,7	5,8	6,9	20,7	5,5	20,7
25 – 29	17,3	7,7	3,8	20	3,4	6,9	1,7	10,3
>29	3,8	1,9	1,9	6,6	0	3,4	1,7	6,9
Всего %	30,7	21,1	13,4	34,8	12	34,4	10,6	43

установили, что тревоге и депрессии больше подвержены женщины в возрастной группе 20–29 лет.

4. Полученные результаты могут быть использованы для оптимальных стратегий, тактик и средств психологического, психотерапевтического и врачебного воздействия, для разработки методов профилактики психических расстройств и патологических личностных поведенческих нарушений.

Литература

1. Психометрические шкалы для скринингового обследования ВИЧ-инфицированных: Метод, руководство / Т.Н.Ткаченко [и др.]; под ред. проф. Б.Б. Фишмана. — Великий Новгород, 2005. — 50 с.
2. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение : учебное пособие / В.В. Покровский [и др.]. - М.: Гэотар-Медицина, 2000. — 496 с.
3. Билич, Г.А. Основы валеологии / Г.А. Билич, Л.В. Назарова. — СПб.: Фолиант, 2000. — 560 с.
4. Недзельский, Н. Поддержка людей, живущих с ВИЧ / Н. Недзельский, Е. Морозова. — М.: Инфо-плюс, 2003. — 148 с.

5. Золотовская, И.А. Аффективные нарушения (депрессия/тревога) в неврологической практике / И.А. Золотовская, И.Е.Повереннова. — Самара, 2005. — 159 с.

6. Бройтигам, В. Психосоматическая медицина / В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад. — М.: Гэотар-Медицина, 1999. — 376 с.

References

1. Psychometric scales for screening HIV-infected persons: Method. manual / Auto.comp. T. N. Tkachenko, Y. I. Bulankov, L. A. Fomenko, E. I. Arkhipova, edited by Professor Fishman B. B. / NovSU them. Yaroslav The Wise. Veliky Novgorod, 2005.- 50 C.
2. Pokrovsky V.V., Ermak T.N., Belyaeva V.V., Jurin O.G. HIV- infection: clinical manifestations, diagnosis and treatment.- Moscow.: Geotar-Medicine; 2000 (in Russian).
3. Bilic G.L., Nazarova L.V. basics of valeology. Saint-Petersburg; 2000 (in Russian).
4. Niedzielski N., Morozova E. Support for people living with HIV.- Moscow.: Info-plus; 2003 (in Russian).
5. Zolotovskaya I.A., Poverennova I.E. Affective disorders (depression/anxiety) in neurological practice. Samara; 2005 (in Russian).
6. Brautigam V., Christian P., Rad M. Psychosomatic Medicine.- Moscow.: Geotar-Medicine; 1999 (in Russian).

Авторский коллектив:

Мурыванова Наталья Николаевна — старший преподаватель кафедры общественного здоровья и здравоохранения Ульяновского государственного университета; тел.: 8(8422) 48-10-25, e-mail: natalya0902@yandex.ru

Горбунев Василий Иванович — заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Ульяновского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8422)41-61-19, e-mail: GorbunovVI@ulsu.ru

Ткаченко Татьяна Николаевна — доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого, к.м.н., доцент; тел.: 8(8162) 631753 (д.41)

Буланьков Юрий Иванович — заведующий отделением диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-98, e-mail: Dr.Bulankov@mail.ru

Улюкин Игорь Михайлович — научный сотрудник научно-исследовательского отдела Всеармейского медицинского регистра МО РФ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-34-61, e-mail: I_ulukin@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ЭПШТЕЙНА–БАРР ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

С.А. Хмилевская¹, И.А. Зайцева¹, Н.И. Зрячкин¹, И.А. Бережнова²

¹Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

²Областная клиническая больница, Саратов, Россия

Features state of hemostasis and immunopathological reactions in epstein-barr virus infection in children

S.A. Hmilevskaya¹, I.A. Zaitseva¹, N.I. Zryachkin¹, I.A. Berezhnova²

¹Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russia

²Regional Clinical Hospital, Saratov, Russia

Резюме. Представлены результаты клинко-лабораторного анализа, проведенного у 64 детей с Эпштейна-Барр вирусным мононуклеозом в остром периоде и в различные сроки катamnестического наблюдения. Показано, что ЭБВ-мононуклеоз у детей сопровождается отчетливыми изменениями системы гемостаза, в генезе которых определенную роль играют вирусиндуцированные аутоиммунные механизмы, развивающиеся на фоне гиперактивации иммунной системы. Выявлена корреляция данных нарушений с тяжестью инфекционного процесса. Установлено, что критерием пролонгации гемостазиологических сдвигов является сохраняющаяся вирусная активность. Определено, что интерферонотерапия в составе комплексного лечения детей, больных ЭБВ-мононуклеозом, способствует более быстрому регрессу ряда клинических симптомов болезни и нормализации гемостазиологических показателей. Рекомендовано расширение объема исследований в рамках программы диспансерного наблюдения за лицами с ЭБВ-инфекцией.

Ключевые слова: мононуклеоз, ЭБВ-инфекция, гемостаз, аутоантитела, интерферон, дети.

Abstract. The results of clinical laboratory analysis conducted in 64 children with Epstein-Barr virus mononucleosis during the acute period and in different time follow-up observations are presents. It is shown that EBV-mononucleosis in children is accompanied by distinct changes of hemostasis, the Genesis of which play some role virusinduced autoimmune mechanisms, developing on the background of hyperactively immune system. The revealed correlation of data breaches with the severity of the infectious process. It was found that the criterion prolongation hemostatic changes are persistent viral activity. Interferon therapy in complex treatment of children, the sick EBV-mononucleosis, contributed to a more rapid regression of a number of clinical symptoms of disease and normalization gemostaziologicheskikh of indicators. Recommended expansion of the research program of follow-up of persons with EBV infection.

Key words: mononucleosis, EBV-infection, hemostasis, autoantibodies, interferon, children.

Введение

Заболевания вирусной природы среди всей инфекционной патологии, с которой приходится встречаться врачу, составляют 80% [1]. За последние 10–15 лет стали прогрессировать вирусные заболевания, клинические проявления которых напрямую связаны с патологией иммунной системы. Речь идет, в первую очередь, о герпес-вирусных инфекциях.

Многообразие клинических проявлений, особенности возбудителей, возможность их распространения всеми известными путями передачи позволило Европейскому региональному бюро ВОЗ отнести герпетическую инфекцию в группу болезней, которые определяют будущее инфекционной патологии [2].

Широкий тканевой тропизм, способность к персистенции и латенции в организме инфицированного человека являются уникальными биологическими свойствами всех герпес-вирусов [3–6]. Вышеперечисленное в равной мере относится к такому представителю данного семейства, как вирус Эпштейна – Барр (ЭБВ). Инфекция, вызванная ЭБВ, обнаруживается повсеместно и относится к одной из наиболее распространенных [3]. Эпидемиологические исследования показали, что к 6 годам антитела к вирусу появляются у 20–100% детей [7]. Несмотря на сложное участие иммунной системы, ЭБВ сохраняется в организме человека пожизненно.

Ближайший и отдаленный прогноз для больного с острой первичной ЭБВ-инфекцией зависит от

наличия и степени выраженности иммунной дисфункции, генетической предрасположенности к тем или иным ЭБВ-ассоциированным заболеваниям, а также от наличия ряда внешних факторов, вызывающих иммунологические нарушения [8]. Недаром данную инфекцию часто называют заболеванием иммунной системы.

Известно, что между системами иммунитета и гемостаза существует тесная взаимосвязь, поэтому сдвиги в одной из них могут усугублять изменения в другой. Более того, существует иммунный механизм регуляции системы гемостаза, осуществляемый, с одной стороны, за счет образования аутоантител к активированным факторам свертывания крови и фибринолиза, а с другой — за счёт продукции провоспалительных и противовоспалительных цитокинов [9–11]. При ЭБВ-инфекции и, в частности, при моноклеозе существует ряд предпосылок для развития нарушений системы гемостаза. Кроме того, ЭБВ может быть причиной генерализованной патологии сосудов, доказательством которой приводит в своих работах Р.А. Купчинский [12]. В то же время изучению состояния гемостаза при данной инфекции уделено незаслуженно мало внимания.

В последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании причин и механизмов расстройств системы гемостаза при многих патологических состояниях, произошла переоценка взглядов на природу внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, формирование принципиально новых подходов к стратегии корригирующей терапии. Однако эти достижения недостаточно активно внедряются в клиническую практику, и во многих инфекционных стационарах нашей страны исследуются эпизодически лишь отдельные рутинные показатели гемостаза. Высокая чувствительность гемостазиологических параметров к изменениям гомеостаза, отсутствие их возрастной изменчивости в исследуемой группе, а также сравнительная простота методик позволяют рекомендовать исследование системы гемостаза в качестве дополнительного критерия оценки тяжести заболевания, клинической эффективности применяемой терапии и прогноза.

Цель исследования — изучить состояние системы гемостаза у детей с острой ЭБВ-инфекцией, протекающей в форме моноклеоза.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе муниципального медицинского учреждения «5-я детская инфекционная клиническая больница» города Саратова. В исследование были включены 64 ребенка с Эпштейна — Барр вирусным моноклеозом в возрасте от 1 года до 18 лет.

Для верификации диагноза применялись клинические, серологические и молекулярные методы диагностики. Наблюдение осуществлялось во время нахождения больных в стационаре (при поступлении и при выписке), а также в различные сроки постгоспитального периода (через 1, 3, 6, 12 месяцев после выписки). Наряду с этим, были изучены данные анамнеза на основании анализа историй развития ребенка и информации о пациенте, предоставленной его законными представителями. Критериями включения в протокол исследования являлись: наличие активно протекающей ЭБВ-инфекции в форме инфекционного моноклеоза, возраст от 1 года до 18 лет, информированное согласие законного представителя больного. Критерии исключения: отсутствие маркеров ЭБВ-инфекции, моноклеоз другой этиологии, тяжелая сопутствующая патология и обострения хронических заболеваний, диффузные болезни соединительной ткани, ревматическая патология, органические заболевания сердечно-сосудистой системы, поражение печени другой этиологии, первичные иммунодефициты, наличие признаков геморрагического синдрома в анамнезе. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей, сопоставимых по полу и возрасту с больными ЭБВ-моноклеозом.

Среди возрастных групп преобладали дети до 7-летнего возраста (69% (44)), с преобладанием лиц мужского пола (59% (38)).

В зависимости от тяжести заболевания пациенты были разделены на 3 группы: 1 группа — с легкой формой (18 детей), 2 группа — со среднетяжелой формой (30 детей), 3 группа — с тяжелой формой (16 детей). Основными критериями тяжести являлись: выраженность общей интоксикации, степень увеличения лимфоузлов, печени, селезенки; характер поражения рото- и носоглотки; выраженность изменений периферической крови.

Для этиологической диагностики заболевания использовался метод иммуноферментного анализа (ИФА). Проводилось определение специфических АТ классов IgM и/или IgG к раннему (ЕА), капсидному (VCA) и ядерному (EBNA-1) антигенам вируса Эпштейна — Барр; IgM и IgG к ЦМВ и ВПГ1-2 (наборами реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Выявление IgM к вирусному капсидному антигену (VCA) и/или IgG к раннему антигену (ЕА) при отсутствии IgG к ядерному антигену (EBNA-1) Эпштейна — Барр вируса трактовалось как первичная ЭБВ-инфекция. Наряду с этим, исследовались кровь и слюна на ДНК-ЭБВ методом ПЦР (тест система «Ампли-СенсTV 9-100», Россия). Маркером активности инфекции считалось обнаружение ДНК возбудителя в крови.

Помимо рутинных методов исследования, было проведено изучение состояния свертываю-

щей, антикоагуляционной и плазминовой систем коагуляционного гемостаза, а также тромбоцитарного звена в различные периоды острой ЭБВ-инфекции. Были использованы следующие тесты: определение количества тромбоцитов, их объема, тромбокрит и ширины гистограммы распределения тромбоцитов с помощью гематологического анализатора; определение уровня фибриногена крови (по методу Клаусса); протромбинового времени (ПВ) (Техпластинтм-тест) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО); активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени (АЧТВ) (Технология-Бест); растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (фенантролиновый тест); спонтанного эуглобулинового фибринолиза (СЭЛ) и XII-а — калликреин-индуцированного фибринолиза (КИЭЛ) (Фибринолиз-тест); резистентности V-а фактора к активированному протеину С (PVa) (Фактор V-PC-тест); определение антикоагулянтов волчаночного типа (ВА) (Люпус — тест) с корректирующими тестами с добавлением нормальной контрольной плазмы, тромбоцитина. Наряду с этим, методом ЭЛИ-Тромбо-Тест исследовалось сывороточное содержание АТ к ряду антигенов мембран тромбоцитов (TrM-001-15, TrM-008-10, TrM-015-12) и антигену ANCA, экспрессируемому эндотелием сосудов при васкулитах разного генеза.

Для оценки эффективности использования иммунотропной терапии в лечении детей с ЭБВ-мононуклеозом и ее влияния на исследуемые гемостазиологические параметры, больные среднетяжелой формой заболевания методом случайной выборки были рандомизированы на 2 группы. Группы были репрезентативны по полу, возрасту, срокам поступления в стационар, проводимой базисной терапии. Основную группу составили дети (15 человек), в лечении которых, помимо базисной терапии, включавшей антибактериальный препарат и симптоматические средства (жаропонижающие и десенсибилизирующие препараты, местные антисептические средства для обработки рото- и носоглотки), использовался виферон. Препарат назначался ректально в возрастной дозировке, рекомендуемой производителем, дважды в сутки в течение 5 дней. Применение виферона в лечении ЭБВ-мононуклеоза с определенного времени является традиционным и обусловлено наличием нарушений в синтезе данного цитокина у больных с этой патологией, а также его иммуномодулирующей активностью, которую широко используют в лечении вирусных инфекций. В группу сравнения вошли 15 человек, получавших стандартную базисную терапию.

Эффективность лечения оценивалась по регрессу клинических симптомов, таких как лихо-

радка, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, а также по динамике лабораторных показателей.

Обработка полученных результатов выполнялась на компьютерах серии Pentium, с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 и Microsoft Exel for Windows 4,0. Использовались параметрические и непараметрические методы с указанием средних величин и среднеквадратичного отклонения (формат $M + \sigma$). Оценка различий между средними при соблюдении условий нормальности распределения и равенства дисперсий проводилась с помощью t-критерия. В случае сравнения средних в более чем двух группах применяли метод дисперсионного анализа ANOVA и апостериорного сравнения средних с оценкой критерия наименьшей значимости (LSD test of planned comparison). При несоблюдении условий применения параметрических методов анализа использовались непараметрические критерии: U-тест Манна — Уитни. Для оценки различий категориальных данных использовался точный критерий Фишера (двусторонний тест). Наличие статистической взаимосвязи анализируемых признаков определялось методом корреляционного анализа Спирмена или гамма. Критический уровень значимости вычисляемых статистических критериев принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Проведенное выборочное исследование показало, что ЭБВ-мононуклеоз сохраняет свои характерные клинические признаки, включающие лимфаденопатию, лихорадку, тонзиллит, гепатоспленомегалию.

Клинические проявления геморрагического синдрома в виде петехиальных элементов на коже и слизистых, экхимозов и носовых кровотечений наблюдались только у пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой болезни (17% (5) и 31% (5) соответственно). У одного ребенка 14 лет с тяжелой формой мононуклеоза, осложнившейся развитием паратонзиллярного абсцесса, после его вскрытия отмечалось длительное кровотечение из операционной раны.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза в разгар заболевания у больных выявлены изменения количества тромбоцитов, их среднего объема, а также тромбокрит и ширины гистограммы их распределения (рис. 1А). Частота отклонений данных параметров четко коррелировала с тяжестью болезни, за исключением ширины гистограммы распределения тромбоцитов, которая была увеличена у всех больных.

У больных легкой формой изменения количества тромбоцитов и их объема встречались относительно редко и не отражались на величине

тромбоцитита, в то время как при среднетяжелой и тяжелой формах мононуклеоза общее количество тромбоцитов при первичном обследовании в среднем уменьшалось по сравнению с показателями в контрольной группе на 40% и 50% соответственно.

Изменения показателей среднего объема и ширины распределения тромбоцитов коррелировали с количеством тромбоцитов в крови, увеличиваясь прямо пропорционально снижению их количества ($r = 0,42$ и $r = 0,41$ соответственно при $p < 0,05$).

Восстановление измененных параметров было наиболее пролонгированным в группе больных с тяжелой формой заболевания, в то время как при легкой — у основной массы детей данные показатели не отличались от нормы уже к 10-м суткам стационарного лечения (рис. 1Б).

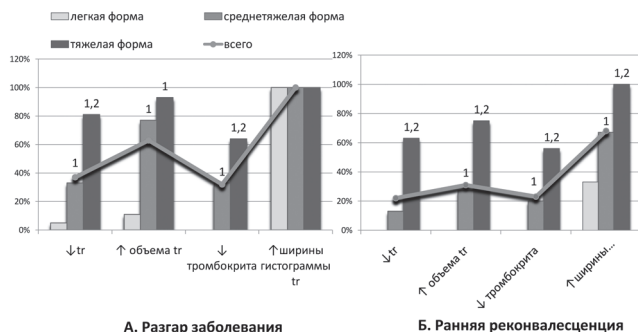


Рис. 1. Относительная частота изменений показателей тромбоцитарного звена у больных ЭВБ-мононуклеозом в динамике заболевания:

- 1 — достоверность отличий при сравнении с показателями при легкой форме, $p < 0,05$;
2 — достоверность отличий при сравнении с показателями при среднетяжелой форме, $p < 0,05$

В остром периоде заболевания зафиксировано увеличение сыровоточного содержания регуляторных аутоантител к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов (рис. 2). Их средний уровень значительно выходил за рамки коридора значений у здоровых лиц. Частота повышения уровня ААТ варьировала от 38% (24) до 63% (40) в зависимости от каждого конкретного антигена и была наиболее высокой к антигенам эндотелия сосудов. В данный период заболевания корреляции между уровнем аутоантителообразования и параметрами тромбоцитарного звена не выявлены.

В динамике болезни отмечалась только тенденция к снижению частоты повышения продукции оговариваемых ААТ и ее выраженности (см. рис. 2). Однако обнаружен интересный феномен: установлена умеренная (коэффициенты корреляции от $-0,31$ до $-0,38$ при $p < 0,05$) отрицательная корреляция между уровнем ААТ, определяемым при первом обследовании, и количеством тромбоцитов в периоде ранней реконвалесцен-

ции, что позволяет в качестве одного из механизмов повреждения данных клеток рассматривать и аутоиммунный.

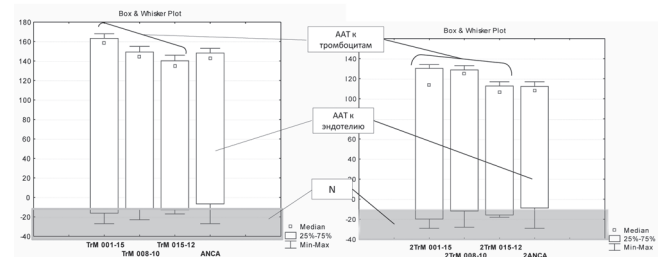


Рис. 2. Динамика уровня продукции антител к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов у больных ЭВБ-мононуклеозом (отн. ед.)

В остром периоде заболевания при исследовании свертывающей системы коагуляционного гемостаза у пациентов с легкой и среднетяжелой формой мононуклеоза выявлено достоверное повышение уровня фибриногена в плазме крови, свидетельствующее в первую очередь о развитии острофазовой реакции, что характерно для острого инфекционного заболевания (рис. 3). В то же время у больных тяжелой формой наблюдалось значимое снижение данного показателя как по сравнению со значениями при легкой и среднетяжелой формах, так и с группой контроля, что может быть расценено как проявление коагулопатии потребления.

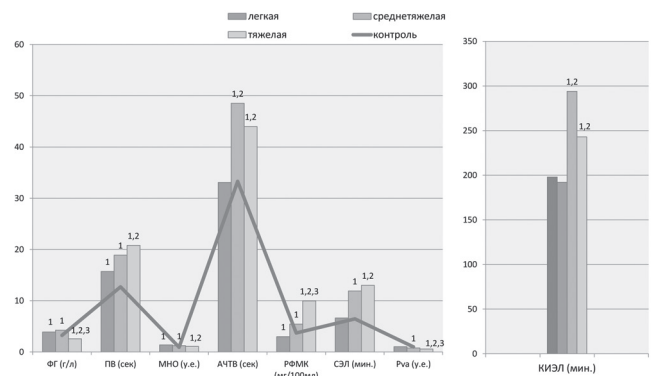


Рис. 3. Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭВБ-мононуклеозом в разгар заболевания
1 — значимость различий при $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы контроля;
2 — значимость различий при $p < 0,05$ при сравнении с показателями при легкой форме;
3 — значимость различий при $p < 0,05$ при сравнении с показателями при среднетяжелой форме

Наряду с этим, в разгаре заболевания отмечалось коррелирующее с тяжестью болезни ($r=0,35$, при $p<0,05$) достоверное по сравнению с группой контроля удлинение протромбинового времени, характеризующего внешний путь активации свертывающей системы и чувствительного к снижению активности II, VIII, X факторов свертывания и дефициту витамина К (например при патологии печени, ДВС-синдроме, появлении ВА) (см. рис. 3). Данный показатель находился в прямой умеренной корреляционной зависимости с выраженностью ферментемии по АСТ ($r=0,8$, при $p<0,05$). Повышение этого фермента свидетельствует о глубине повреждения печеночной клетки, а следовательно, и выраженности нарушения ее функции, в том числе белковосинтетической, что может накладывать свой отпечаток на состояние синтезируемых здесь факторов свертывания крови.

Соразмерными протромбиновому времени были сдвиги показателя международного нормализованного отношения.

Показатель активированного частичного тромбопластинного времени, характеризующий внутренний механизм активации свертывания крови, чувствительный к дефициту факторов XII, XI, IX, VIII, а также избытку ингибиторов этих факторов, при легкой форме заболевания не изменялся, а при тяжелой и среднетяжелой формах отмечалось его удлинение, без значимых отличий между данными группами, хотя коэффициент корреляции с тяжестью заболевания составил $0,57$, а с показателями протромбинового времени и МНО — $+0,35$ и $-0,35$ соответственно, при $p<0,05$ (см. рис. 3).

С нарастанием тяжести болезни выявлено увеличение степени резистентности Va фактора к активированному протеину С, что отражалось снижением значений нормализованного отношения (см. рис. 3). При этом показатель не изменялся при легкой форме и был значимо ниже показателей здоровых лиц при среднетяжелой и тяжелой формах болезни, с достоверными отличиями между ними, что свидетельствует о снижении антикоагуляционного действия протеина С, максимально выраженного при тяжелой форме болезни.

В разгар заболевания изменений в системе фибринолиза у больных с легкой формой заболевания не выявлено, тогда как при тяжелой и среднетяжелой формах зафиксировано его угнетение (см. рис. 3).

В ходе работы у больных среднетяжелой и тяжелой формами заболевания были определены такие маркеры внутрисосудистого свертывания, как РФМК. Их уровень был максимально повышен при тяжелой форме (см. рис. 3). Данные изменения свидетельствуют о наличии тромбинемии и активации коагуляционного гемостаза при данных формах болезни.

Как известно, значительный вклад в развитие гемокоагуляционных нарушений вносят антифосфолипидные антитела, которые подавляют противотромботическую активность сосудистой стенки, активируют агрегацию тромбоцитов, снижают активность антитромбина III, протеина С. Повышение продукции волчаночного антикоагулянта у больных с ЭБВ-моноклеозом нами зафиксировано только при среднетяжелой (46% (14) больных) и тяжелой (63% (10)) формах заболевания. Их уровень находился в прямой корреляционной зависимости средней силы с содержанием РФМК ($r=0,49$, при $p<0,05$), показателем АЧТВ ($r=0,51$, при $p<0,05$), резистентности Va фактора к протеину С ($r=0,39$, при $p<0,05$) и степенью замедления фибринолиза в тестах спонтанного ($r=0,43$, при $p<0,05$) и каллекреининдуцированного ($r=0,48$, при $p<0,05$) эуглобулинового лизиса и в обратной зависимости от уровня тромбоцитов ($r=0,67$, при $p<0,05$). Помимо этого, у детей с присутствием ВА были выявлены достоверно более высокие уровни продукции ААТ к антигенам тромбоцитов и эндотелию сосудов (рис. 4).

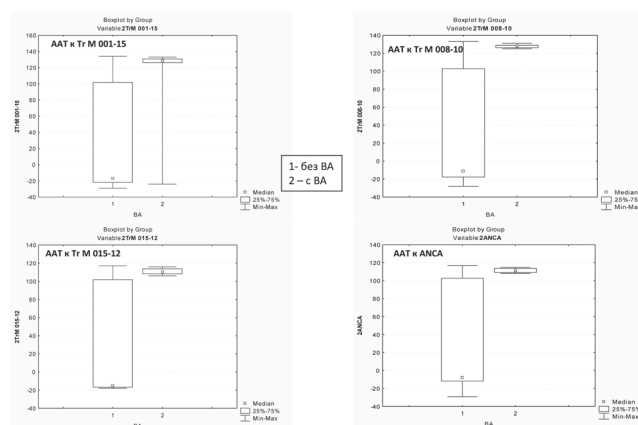


Рис. 4. Уровень продукции антител к антигенам тромбоцитов и эндотелия сосудов в зависимости от наличия волчаночного антикоагулянта (отн. ед.)

Все вышеперечисленное позволяет предположить возможность развития антифосфолипидного синдрома у наблюдаемых пациентов.

Исследование состояния системы гемостаза в периоде ранней реконвалесценции показало достаточно быструю положительную динамику измененных параметров у больных с легкой и среднетяжелой формами заболевания (рис. 5). В то же время у больных с тяжелой формой болезни сохранялись значимые отличия с показателями группы контроля относительно значений протромбинового и АЧТ времени, содержания РФМК и скорости индуцированного и спонтанного фибринолиза.

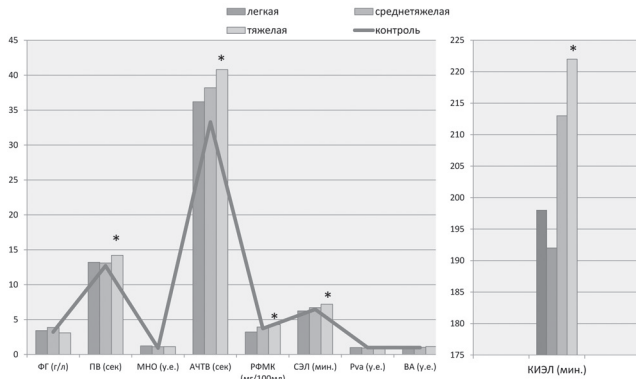


Рис. 5. Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭБВ-моноклеозом в периоде ранней реконвалесценции;

* — значимость различий при $p < 0,05$ при сравнении с показателями группы контроля

Несмотря на отсутствие различий при сравнении средних значений показателя гипокоагуляционного эффекта ВА, у 4 больных со среднетяжелой формой и 5 с тяжелой формой продолжали обнаруживаться в крови антифосфолипидные антитела. При анализе полученных данных были выявлены следующие особенности течения ЭБВ-моноклеоза у детей с наличием антикоагулянтов волчаночного типа:

- среднетяжелая и тяжелая формы заболевания;
- более длительные сроки госпитализации;
- длительное сохранение остаточных явлений;
- относительно более частая регистрация геморрагического синдрома, гепатита, экзантемы, тромбоцитопении;
- выраженное повышение продукции ААТ к АГ тромбоцитов и эндотелия сосудов;
- более выраженные сдвиги в коагулограмме, касающиеся удлинения АЧТВ, уровня РФМК, угнетения фибринолиза и снижения антикоагулянтной активности протеина С.

Использование препарата интерферона «Ви-ферон» в составе комплексной терапии детей с ЭБВ-моноклеозом способствовало более быстрому регрессу ряда основных клинико-гематологических симптомов заболевания и сокращению сроков пребывания в стационаре по сравнению с детьми, получавшими только базисное лечение (рис. 6).

Определение гемокоагуляционных параметров в динамике заболевания позволило выявить более быструю нормализацию ряда из них (ПВ и АЧТВ) у больных, получающих иммуностимулирующую терапию, что позволяет констатировать позитивное влияние данного метода лечения на клиническое течение болезни и важнейшие ее патогенетические

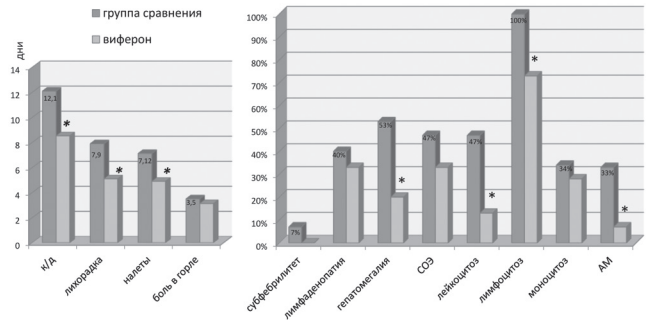


Рис. 6. Продолжительность и частота основных симптомов заболевания у больных ЭБВ-моноклеозом в период ранней реконвалесценции в зависимости от метода терапии;

* — достоверные отличия при сравнении с показателями группы сравнения ($p < 0,05$)

звенья (рис. 7). Данный эффект носит, вероятнее всего, опосредованный характер, обусловленный в первую очередь сокращением сроков виремии.

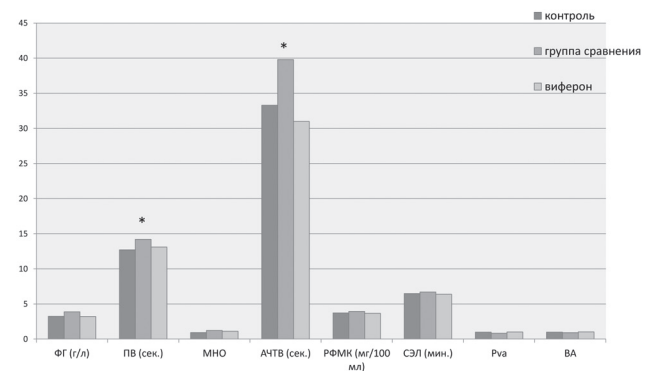


Рис. 7. Изменения основных параметров гемостаза у детей с ЭБВ-моноклеозом в зависимости от метода терапии;

* — достоверные отличия при сравнении с показателями контрольной группы ($p < 0,05$)

В ходе проведенного катамнестического наблюдения у детей, включенных в настоящее исследование, было выявлено достаточно длительное сохранение остаточных явлений после перенесенного моноклеоза. Наиболее частым и устойчивым признаком являлся лимфопролиферативный синдром, который через год наблюдения выявлялся у 27% (17) детей и характеризовался увеличением лимфоидных образований рото-носоглотки и лимфаденопатией, преимущественно шейной группы. У 11% (7) пациентов в этот период были выявлены маркеры активной ЭБВ-инфекции. У всех этих детей отмечался лимфопролиферативный синдром, явления астении, гепатомегалия (у 3 с минимальной ферментемией) и относительный лимфоцитоз.

Исследования, проведенные через год после острого мононуклеоза, показали, что среди детей с сохраняющимся лимфопролиферативным синдромом достаточно часто наблюдались изменения гемостазиологических параметров, при этом основным контингентом среди них являлись пациенты с активной ЭБВ-инфекцией, а наиболее частыми были тромбоцитопения, удлинение ПВ, АЧТВ, повышение РФМК, замедление фибринолиза, а также наличие антикоагулянтов волчаночного типа (рис. 8). Сочетание изменений данных параметров гемостаза без клинических проявлений геморрагического синдрома позволяет рассматривать их в рамках антифосфолипидного синдрома — гипокоагуляционной формы аутоиммунной гематогенной тромбофилии.

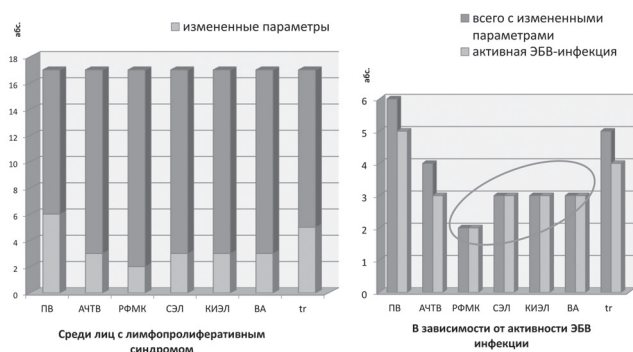


Рис. 8. Частота изменения основных показателей гемостаза у детей с лимфопролиферативным синдромом через 1 год после ЭБВ-мононуклеоза

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет заключить, что ЭБВ-мононуклеоз у детей сопровождается отчетливыми изменениями системы гемостаза, в генезе которых определенную роль играют вирус-индуцированные аутоиммунные механизмы, развивающиеся на фоне гиперактивации иммунной системы. Эти нарушения коррелируют с тяжестью инфекционного процесса. Включение в терапию препарата рекомбинантного интерферона α -2b (ВИФЕРОН®) способствует не только более быстрой динамике ряда клинических симптомов заболевания, но и оказывает положительное влияние на скорость нормализации таких гемостазиологических показателей, как ПВ и АЧТВ. Изменения в системе гемостаза могут регистрироваться длительное время, особенно у детей с сохраняющейся вирусной активностью, что позволяет рекомендовать расширение объема исследований в рамках программы диспансерного наблюдения за лицами с ЭБВ-инфекцией.

Литература

1. Романцов, М.Г. Противовирусные и иммуностропные препараты в детской практике / М.Г. Романцов, Л.Г. Горячева, А.В. Коваленко. — СПб., 2008. — 123 с.
2. Гранитов, В.М. Герпесвирусная инфекция / В.М. Гранитов. — М.: Мед.кн.; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. — 88 с.
3. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — 2-е изд., перераб. и доп. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
4. Белозеров, Е.С. Болезни герпесвирусной группы: учеб. пособие / Е. С. Белозеров. — Элиста: Джангар, 2005. — 64 с.
5. Ohga S., Nomura A., Takada H., et al. Immunological of Epstein-Barr virus infection. // Crit.Rev. OncolHematol 2002.-44(3): 203-15.
6. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2006. — Т.5, № 3. — С. 3—10.
7. Инфекционные болезни у детей / под ред. Д. Мари. — Пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — 928 с.
8. Клинические формы хронической Эпштейна-Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И. К. Малашенкова [и др.] // Леч. врач. — 2003. — № 9 — С. 32—38.
9. Кузник, Б.И. Физиология и патология системы крови / Б.И. Кузник. — Чита, 2004. — 336 с.
10. Кузник, Б.И. Аутоиммунные механизмы регуляции системы гемостаза / Б.И. Кузник, Н.Н. Цыбиков // Сиб. онкологич. журн. 2005. — № 1 (13). — С. 8895.
11. Влияние интерлейкинов 4 и 10 на систему гемостаза in vitro / Ю.А. Витковский [и др.] // Иммунология. — 2001. — № 1. — С. 43—46.
12. Купчинский, Р.А. Доказательства причинно-следственных отношений между вирусом Эпштейна — Барр и атеросклерозом / Р.А. Купчинский // Кардиология. — 1993. — Т. 33, № 4. — С. 66—70.

References

1. Romantsov, M.G. Protivovirusnye i immunotropnye preparaty v detskoj praktike / M.G. Romantsov, L.G. Goryacheva, A.V. Kovalenko — SPb., 2008. — 123 s.
2. Granitov, V.M. Gerpessvirusnaja infekcija / V.M. Granitov. — M.: Med. kn.; N. Novgorod: Izd-vo NGMA, 2001. — 88 s.
3. Isakov, V.A. Gerpessvirusnye infekcii cheloveka: rukovodstvo dlja vrachej / V.A. Isakov, E.I. Arhipova, D.V. Isakov. — SPb.: SpecLit, 2013. — 2-e izd., pererab. i dop. — 670 s.
4. Belozarov, E.S. Bolezni gerpessvirusnoj grupy: ucheb. posobie / E.S. Belozarov. — Jelista: Dzhangar, 2005. — 64 s.
5. Ohga S., Nomura A., Takada H., et al. Immunological of Epstein-Barr virus infection. // Crit.Rev. OncolHematol 2002.-44(3): 203-15.
6. Virusy semejstva gerpesa i immunitet / F.S. Harlamova [i dr.] // Detskie infekcii. — 2006. — T. 5, № 3. — S. 3—10.
7. Infekcionnye bolezni u detej / pod red. D. Mari. — Per. s angl. — M.: Praktika, 2006. — 928 s.
8. Klinicheskie formy hronicheskoj Jepshtejna — Barr-virusnoj infekcii: voprosy diagnostiki i lechenija / I.K. Malashenkova [i dr.] // Lech. vrach. — 2003. — № 9. — S. 32—38.
9. Kuznik, B.I. Fiziologija i patologija sistemy krovi / B.I. Kuznik. — Chita, 2004. — 336 s.
10. Kuznik, B.I. Autoimmunnnye mehanizmy reguljaccii sistemy gemostaza / B.I. Kuznik, N.N. Cybikov // Sib. onkologich. zhurn. — 2005. — № 1 (13). — S. 8895.

11. Vlijanie interlejkinov 4 i 10 na sistemu gemostaza in vitro / Ju.A. Vitkovskij [i dr.] // Immunologija. — 2001. — № 1. — S. 43–46.

12. Kupchinskij, R.A. Dokazatel'stva prichinno-sledstvennyh otnoshenij mezhdu virusom Jepshtejna — Barr i aterosklerozom / R.A. Kupchinskij // Kardiologija. — 1993. — T. 33, № 4. — S. 66–70.

Авторский коллектив:

Хмилевская Светлана Анатольевна — профессор кафедры педиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-927-226-50-11, e-mail: hmils@mail.ru

Зрячкин Николай Иванович — заведующий кафедрой педиатрии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-359-91-42, e-mail: nizryach@yandex.ru

Зайцева Ирина Александровна — профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н. Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-903-386-17-61, e-mail: irazaj@mail.ru

Бережнова Ирина Анатольевна — заведующая лабораторным отделом Областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-937-149-59-62, e-mail: berejnova_i_a@mail.ru

ДИНАМИКА УРОВНЯ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ОПОЯСЫВАЮЩИМ ГЕРПЕСОМ

А.Л. Якубенко¹, А.А. Яковлев^{1,2}, В.Б. Мусатов^{1,2}, З.Н. Кинго², И.В. Горбова²,
И.Л. Андреева², А.Я. Комарова¹.

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

The dynamics of interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster.

A.L. Yakubenko¹, A.A. Yakovlev^{1,2}, V.B. Musatov^{1,2}, Z.N. Kingo², I.V. Gorbova², I.L. Andreeva², A.Ya. Komarova¹

¹ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Интерлейкин-6 играет центральную роль в противовирусном иммунитете. Однако функция данного цитокина в патогенезе опоясывающего герпеса не изучена.

Целью исследования было определить динамику уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом.

В исследование были включены 55 пациентов с опоясывающим герпесом (30 ВИЧ-позитивных и 25 ВИЧ-негативных). Анализировался уровень сывороточного интерлейкина-6 до начала лечения ацикловиром, на 3-й день лечения и после заживления высыпаний. Также оценивались клиническое течение и динамика лабораторных показателей.

Было выявлено, что повышенный уровень сывороточного интерлейкина-6 достоверно ассоциирован с положительным ВИЧ-статусом, выраженностью высыпаний, повышением температуры тела и снижением количества CD4-лимфоцитов. В процессе лечения опоясывающего герпеса уровень интерлейкина-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов значимо снижался, достигая значений ВИЧ-негативной группы. Также было установлено, что при осложнённом течении опоясывающего герпеса у больных с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем CD4-лимфоцитов (менее 350 кл/мкл) концентрация интерлейкина-6 значимо превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания.

Ключевые слова: интерлейкин-6, герпес зостер, осложнения, ВИЧ-инфекция, CD4-лимфоциты.

Abstract

Interleukin-6 plays a central role in antiviral immunity. However, the function of this cytokine in the pathogenesis of herpes zoster is unknown.

The objective of this study was to determine the dynamics of serum interleukin-6 level in HIV-infected patients with herpes zoster.

55 patients with herpes zoster (30 HIV-positive and 25 HIV-negative) were included. Serum interleukin-6 levels were measured before acyclovir treatment, on the 3rd day of treatment and after healing of skin lesions. The clinical course and dynamics of laboratory data were also evaluated.

The study showed that elevated serum levels of interleukin-6 were associated with HIV-positive status, severity of rash, fever and decrease of CD4-lymphocytes. Levels of interleukin-6 in HIV-infected patients were significantly reduced during herpes zoster treatment and reached the level of HIV-negative cohort. Interleukin-6 levels in complicated course of herpes zoster in HIV-infected patients with low CD4-lymphocyte count (less than 350 cells/ml) were significantly higher compared to levels in uncomplicated course of the disease.

Key words: interleukin-6, herpes zoster, complications, HIV-infection, CD4-lymphocytes.

Введение

Опоясывающий герпес (ОГ) приносит серьёзный экономический ущерб во всём мире [1–3]. В России заболеваемость ОГ, по оценочным данным, составляет примерно 334 случая на 100 тыс. населения [1]. ВИЧ-инфекция является одним из основных факторов риска развития ОГ [4, 5]. Течение данного заболевания у ВИЧ-инфицированных

больных имеет ряд особенностей и характеризуется более частым развитием серьёзных осложнений, особенно на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции [4–6]. В настоящее время не выявлены достоверные клинические и лабораторные предикторы осложнённого течения ОГ, которые позволили бы заблаговременно скоординировать тактику лечения и предотвратить возможные тяжёлые

последствия как для общей популяции, так и для ВИЧ-инфицированного контингента.

Интерлейкин 6 (ИЛ-6) играет важную роль в процессах иммунного ответа, воспаления и гемопоеза. Данный цитокин синтезируется в ответ на воздействие ряда факторов внешней среды, в том числе — на инфекционный патоген [7]. Известно, что варицеллазостер вирус (ВЗВ) способен индуцировать синтез ИЛ-6 мононуклеарными клетками периферической крови [8]. Повышенный уровень ИЛ-6 в сыворотке крови обнаруживается у пациентов с ВИЧ-инфекцией [9–11]. Существуют данные, показывающие, что ИЛ-6 может напрямую участвовать в контроле репликации герпес-вирусов [12]. Нарушение синтеза ИЛ-6 ассоциировано с системной диссеминацией альфа-герпес-вирусов и других патогенов [12, 13]. Считается, что ИЛ-6 также способен увеличивать проницаемость гематоэнцефалического барьера [14] и может способствовать проникновению вирусов в центральную нервную систему [15, 16]. Возможно, ИЛ-6 играет важную роль в развитии осложнённого течения ОГ. Однако в настоящее время отсутствуют данные о влиянии ИЛ-6 на течение ОГ как для общей популяции больных, так и для пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — определить динамику уровня интерлейкина-6 в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных больных с опоясывающим герпесом.

Материалы и методы

В исследование включались пациенты с опоясывающим герпесом, не принимавшие противогерпетической терапии и имевшие свежие везикулёзные высыпания на момент включения. За период 2012–2014 гг. были отобраны 55 больных, госпитализированных в Клиническую инфекци-

онную больницу им. С.П. Боткина, соответствующих критериям включения. Каждый пациент был тестирован на ВИЧ-инфекцию. Основную группу составили 30 ВИЧ-инфицированных больных, группу сравнения — 25 пациентов без ВИЧ-инфекции. От всех больных было получено письменное информированное согласие на участие до начала всех процедур в исследовании.

После первого забора крови пациентам назначалась стандартная терапия ацикловиром в дозе 0,8 г 5 раз/день перорально. Длительность терапевтического курса определялась течением заболевания (медиана составила 7 (6; 8) дней). Проводилась ежедневная оценка клинического состояния больных, в том числе динамика сыпи и температуры тела. Трижды за период наблюдения (до начала терапии ацикловиром, на третий день лечения и через два дня после окончания терапии) проводился забор образцов крови на гемограмму, иммунограмму (с определением уровня CD4+ и CD8+ -лимфоцитов), сывороточный интерлейкин-6 (ИФА, Вектор-БЕСТ), вирусную нагрузку ВИЧ (VERSANT 440), качественную ПЦР на вирус варицеллазостер (ВЗВ) (АмплиСенсVZV-FL, ИнтерЛабСервис). Таким образом, концентрация ИЛ-6 была измерена в 165 образцах крови от 55 пациентов с опоясывающим герпесом.

Как видно из представленных данных (табл. 1), для ВИЧ-инфицированных пациентов был характерен более молодой возраст и низкий уровень CD4-лимфоцитов по сравнению с ВИЧ-негативным контингентом. Сравнимые группы были однородны по гендерному составу, срокам заболевания, тяжести высыпаний, частоте выявления осложнений, лихорадочному синдрому и варицеллазостервиремии.

Большинство ВИЧ-инфицированных пациентов находились на 4а стадии — 70% (21/30). На момент возникновения опоясывающего герпеса

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с опоясывающим герпесом в зависимости от ВИЧ-статуса

Признак	ВИЧ + (n = 30)	ВИЧ – (n = 25)	Значение p
Возраст, Ме(min – max)	36 (25 – 63) лет	58 (18 – 90) лет	0,0001
Пол (мужчины/женщины)	2/1	2/3	0,061
День сыпи на момент начала лечения, Ме (25%; 75%)	5 (4; 7) дней	4 (3; 5) дней	0,073
Выраженность сыпи (тяжёлая/умеренная)	20/10	11/14	0,109
Лихорадочный синдром, n (%)	19 (63%)	11 (44%)	0,108
Осложнённое течение, n (%)	7 (23%)	10 (40%)	0,245
Уровень CD4-лимфоцитов до начала лечения, Ме (25%;75%)	274 (158; 423) кл/мкл	803 (543; 951) кл/мкл	0,0001
Варицеллазостервиремия до начала лечения, n из обследованных(%)	19 из 26 (73%)	18 из 22 (81%)	0,514

5 человек принимали антиретровирусную терапию (АРВТ). У 8 пациентов (27%) ВИЧ-инфекция была выявлена впервые.

Локализация поражённых дерматомов при ОГ была разнообразной и не имела значимых различий в группах: шейные ($n=13$; 9 – ВИЧ+, 4 – ВИЧ-), грудные ($n=25$; 13 – ВИЧ+, 12 – ВИЧ-), поясничные ($n=2$; 2 – ВИЧ+, 0 – ВИЧ-), крестцовые ($n=1$; 0 – ВИЧ+, 1 – ВИЧ-), тригеминальные ($n=14$; 6 – ВИЧ+, 8 – ВИЧ-). Болевой синдром в зоне поражённого дерматомы наблюдался у большинства больных (89%).

Верхняя граница нормального уровня ИЛ-6 в сыворотке крови составляет, согласно разным источникам, от 1,87 до 10 пг/мл [17–21]. В нашем исследовании, как и в работе Nishimoto et al. [17] за верхнюю границу нормы была принята концентрация 4 пг/мл.

Для статистической обработки использовалась программа SPSS, ver 20. При описании и анализе данных применялись медиана (25%; 75% процентиля), тест Фишера, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмана, тест Манна – Уитни, ранговый тест Вилкоксона, а также одномерный дисперсионный анализ с повторными измерениями. При логарифмировании нулевые концентрации принимались за половину от

минимально достоверно определяемого уровня тест-системы. Критический уровень значимости был равен 0,05. Все приводимые значения p – двусторонние.

Результаты и обсуждение

При оценке уровня ИЛ-6 до начала лечения ацикловиром у больных ОГ с различным ВИЧ-статусом было выявлено, что концентрация данного цитокина была несколько выше у пациентов с ВИЧ-инфекцией по сравнению с ВИЧ-негативным контролем ($Me=6,0$ (3,0;13,0) пг/мл и 4,5 (2,0;6,0) пг/мл соответственно, $p=0,02$). В процессе лечения ОГ наблюдалась сходная динамика содержания сывороточного ИЛ-6: показатель достоверно снижался в обеих сравниваемых группах ($p=0,0001$).

Был проведён анализ концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови у больных ОГ с различным ВИЧ-статусом при ряде клинических особенностей лабораторных показателей (табл. 2). Обнаружено, что у ВИЧ-инфицированных пациентов определялись более высокие концентрации ИЛ-6 в случае осложнённого течения ОГ и при наличии варицеллазостервиремии по сравнению с ВИЧ-отрицательными больными. Достоверных различий в других клинических и лабораторных группах по содержанию ИЛ-6 в сыворотке крови получено не было.

Таблица 2

Уровень интерлейкина-6 в сыворотке ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов с ОГ в зависимости от клинических и лабораторных параметров

Параметр		ИЛ-6 в сыворотке до начала лечения, Me (25% – 75%) пг/мл		p-значение
		ВИЧ +	ВИЧ –	
Возраст	< 45 лет	8,0 (3,0 – 15,3) $n=24$	4,5 (1,1 – 7,5) $n=5$	0,162
	≥ 45 лет	6,0 (5,0 – 18,0) $n=6$	4,0 (2,1 – 9,0) $n=20$	0,083
Лихорадочный синдром	Да	10,0 (5,0 – 24,0) $n=19$	5,0 (2,4 – 10,0) $n=10$	0,056
	Нет	3,0 (1,0 – 6,0) $n=11$	3,0 (1,5 – 5,0) $n=15$	0,838
Выраженность высыпаний	Тяжёлая сыпь	10,0 (3,4 – 19,0) $n=20$	5,0 (3,0 – 12,0) $n=11$	0,451
	Умеренная сыпь	5,0 (2,8 – 7,5) $n=10$	2,8 (1,2 – 5,3) $n=14$	0,122
Осложнённое течение	Да	16,0 (6,0 – 24,0) $n=7$	2,8 (0,8 – 6,3) $n=10$	0,014
	Нет	5,0 (3,0 – 12,0) $n=23$	5,0 (2,0 – 10,0) $n=15$	0,497
Уровень CD4-лимфоцитов	< 350 кл/мкл	10,0 (4,6 – 15,3) $n=20$	– (3,0 – 6,5) $n=2$	–
	≥ 350 кл/мкл	5,0 (2,8 – 10,8) $n=10$	4,5 (2,0 – 6,0) $n=23$	0,475
Варицеллазостервиремия	Да	10,0 (5,0 – 20,0) $n=19$	3,0 (1,4 – 7,0) $n=18$	0,002
	Нет	3,0 (1,0 – 6,0) $n=7$	4,0 (2,3 – 20,1) $n=4$	0,527

Варицеллазостервиремия выявлялась у 73% ВИЧ-инфицированных пациентов (19 из 26 обследованных) и у 81% больных без ВИЧ-инфекции (18 из 22). Достоверных различий в частоте обнаружения ВЗВ вiremии у пациентов с различным ВИЧ-статусом обнаружено не было ($p=0,514$). По данным литературы, ДНК ВЗВ в крови больных с ОГ может быть определена от 16 до 100% в зависимости от используемого метода и изучаемой популяции пациентов [35]. Порог чувствительности тест-системы в нашем исследовании составил 500 копий/мл. В процессе лечения ацикловиром частота выявления ДНК ВЗВ в крови отчётливо снижалась (рис. 1), что соответствовало динамике концентрации ИЛ-6. У одной пациентки без ВИЧ-инфекции репликация вируса продолжалась после окончания курса терапии ацикловиром. При этом в данном случае отмечалась хорошая клиническая динамика с исходом в выздоровление и снижении содержания ИЛ-6 в сыворотке крови. Вероятно, уровень вiremии у пациентки снизился, но требуется выполнение количественной ПЦР для подтверждения этих сведений.

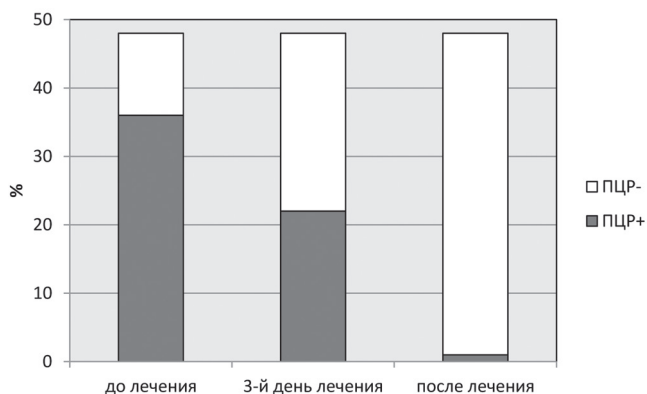


Рис. 1. Динамика качественной ПЦР крови на вирус варицеллазостер у больных с опоясывающим герпесом в процессе лечения ацикловиром ($n = 48$)

Установлено, что уровень ИЛ-6 у ВИЧ-инфицированных пациентов с ВЗВ вiremией достоверно превышал таковой у ВИЧ-отрицательного контингента (см. табл. 2). В большинстве случаев при выявлении ДНК ВЗВ в крови наблюдалась повышенная концентрация ИЛ-6 в сыворотке крови (61% — 36 из 59). Критерий Фишера показал достоверную связь между повышенным/нормальным уровнем ИЛ-6 и наличием/отсутствием ВЗВ вiremии ($p=0,007$). Таким образом, концентрация сывороточного ИЛ-6 выше 4 пг/мл может свидетельствовать о наличии циркулирующей ДНК ВЗВ в крови пациента с ОГ.

При оценке содержания сывороточного ИЛ-6 без учёта ВИЧ-статуса было установлено, что у пациентов с лихорадочным синдромом концентра-

ция ИЛ-6 значительно превышала таковую у больных без лихорадки ($Me = 10$ пг/мл (4,88;12,25) и $Me = 3$ пг/мл (1,25;5,5) соответственно; $p=0,002$). Была установлена достоверная положительная корреляция между уровнем температуры тела и концентрацией ИЛ-6 ($R_{\text{Пирсона}} = 0,421$, $p=0,002$). Вероятно, это связано с известным пирогенным эффектом ИЛ-6 [22]. Также было выявлено, что достоверное снижение уровня ИЛ-6 в сыворотке крови пациентов с ОГ к моменту заживления высыпаний наблюдалось только в группе пациентов с лихорадочным синдромом ($p=0,034$), в то время как у пациентов без лихорадки такой закономерности обнаружено не было.

Многофакторный дисперсионный анализ показал высокую значимость одновременного учёта двух факторов при оценке динамики ИЛ-6 в процессе лечения ОГ: наличие/отсутствие лихорадки и положительный/отрицательный ВИЧ-статус ($p=0,002$). Причём у лихорадящих пациентов динамика ИЛ-6 в течение заболевания значительно отличалась в зависимости от ВИЧ-статуса (рис. 2): у ВИЧ-инфицированных пациентов уровень данного цитокина снижался более стремительно, достигая уровня нормальных значений к моменту заживления высыпаний. Известно, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, по сравнению со здоровыми людьми, концентрация циркулирующего ИЛ-6 повышена [9]. Важно отметить, что пролеченная оппортунистическая инфекция привела к нормализации данного показателя.

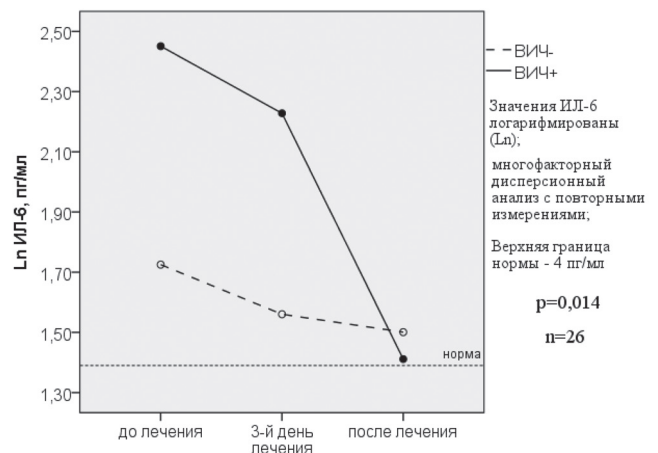


Рис. 2. Динамика уровня ИЛ-6 в сыворотке крови больных опоясывающим герпесом, имеющих лихорадочный синдром, в процессе лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса

В зависимости от выраженности кожных проявлений ОГ пациенты были разделены на две группы: с тяжёлой и умеренной сыпью. В группу с тяжёлой сыпью были отнесены случаи с обильными везикулезными высыпаниями и/или наличием

пузырей и/или геморрагического содержимого в полостных элементах сыпи и/или кожной диссеминации. В группу с умеренной сыпью попали пациенты с локализованными и необильными везикулезными элементами. Было установлено, что у пациентов с тяжёлыми высыпаниями уровень ИЛ-6 достоверно выше по сравнению с пациентами с умеренной сыпью (рис. 3). Известно, что ИЛ-6 играет значимую роль в процессах заживления кожных повреждений [23–25]. Повышение уровня ИЛ-6, индуцированное воспалительным процессом в коже, может приводить к повышению проницаемости сосудов [7] и диссеминации ВЗВ.

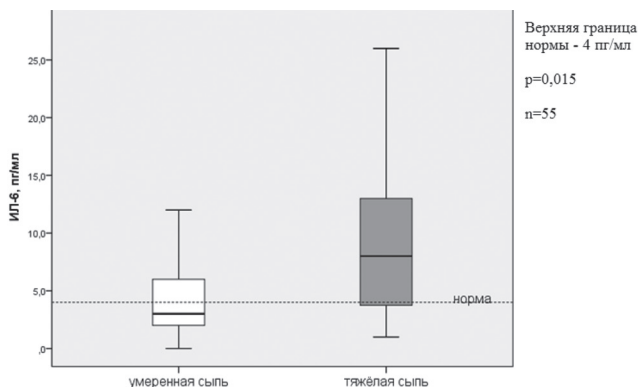


Рис. 3. Уровень ИЛ-6 у больных с опоясывающим герпесом в зависимости от выраженности высыпаний

Уровень ИЛ-6 до начала лечения не зависел от возрастной группы (старше и младше 45 лет) и пола пациентов. При анализе динамики концентрации ИЛ-6 с учётом факторов пола и возраста также не было получено значимых различий: во всех группах отмечалось достоверное снижение ИЛ-6 к моменту выздоровления.

Был проведён анализ концентрации ИЛ-6 в зависимости от ряда лабораторных показателей. У пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее

350 кл/мкл содержание сывороточного ИЛ-6 достоверно превышало таковое у больных с более высоким показателем клеточного иммунитета ($p=0,016$). Корреляционный анализ выявил наличие обратной связи между уровнем ИЛ-6 и количеством CD4-лимфоцитов (R Пирсона = $-0,402$, $p=0,003$). Можно предположить, что у пациентов со снижением количества CD4-клеток наблюдается изменение иммунной реактивности и активация синтеза ИЛ-6 на фоне ОГ, что приводит к повышенному риску диссеминации возбудителя и развитию осложнений. При оценке иммунограммы было выявлено, что на всех этапах наблюдения (до, во время и после лечения) в группе ВИЧ-инфицированных пациентов отмечался достоверно более низкий уровень CD4+ и более высокий уровень CD8+ -лимфоцитов по сравнению с ВИЧ-отрицательной группой, что связано с воздействием вируса иммунодефицита человека на иммунокомпетентные клетки [9]. В процессе выздоровления в обеих изучаемых группах количество CD4+ и CD8+ -лимфоцитов достоверно увеличивалось. Уже к третьему дню лечения уровень CD4-клеток повышался на 98 кл/мкл (38;193) у пациентов с ВИЧ-инфекцией и на 208 кл/мкл (89;343) у пациентов без ВИЧ-инфекции (см. табл. 3). Известно, что снижение клеточного иммунного ответа является фактором риска развития ОГ [5, 26, 27]. Описано прямое цитотоксическое воздействие ВЗВ на CD4+ и CD8+ -лимфоциты [28, 29]. В связи с выраженной положительной динамикой показателей иммунограммы на фоне лечения ацикловиром у пациентов с ОГ в обеих исследуемых группах можно считать, что репликация ВЗВ способствует снижению уровней CD4- и CD8-лимфоцитов, значимо усугубляя иммунодефицитное состояние организма. Поэтому тест на иммунограмму у ВИЧ-инфицированных пациентов лучше проводить на момент выздоровления от ОГ для более корректной оценки иммунного статуса.

Таблица 3

Динамика уровня CD4- и CD8-лимфоцитов у больных с ОГ на фоне лечения ацикловиром в зависимости от ВИЧ-статуса (n=55)

Популяция лимфоцитов	ВИЧ-статус	До лечения	3-й день лечения	После лечения	p1	p2
CD4, кл/мкл (Me (25%; 75%))	ВИЧ +	274 (158-423)	429 (204-676)	415 (215-665)	0,000	0,009
	ВИЧ-	803 (543-951)	928 (658-1182)	952 (721-1238)	0,002	0,001
CD8, кл/мкл (Me (25%; 75%))	ВИЧ +	862 (504-1109)	1060 (745-1702)	1265 (648-1719)	0,002	0,004
	ВИЧ-	423 (210-591)	531 (382-767)	622 (419-1016)	0,002	0,001

p¹ — p-значение при сравнении показателей до лечения и на 3-й день; p² — p-значение при сравнении показателей до и после лечения.

Было установлено достоверное снижение вирусной нагрузки ВИЧ в среднем на 0,47 (0,14 – 0,79) lgu пациентов с ОГ, не получавших АРВТ, в процессе лечения ацикловиром ($n = 24$; $p = 0,007$). Известно, что высокий уровень вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке крови является независимым фактором риска возникновения ОГ [27, 30]. Взаимоотношения вирусов варицеллазостер и ВИЧ в достаточной мере не изучены. Не известно, может ли ВЗВ и ВИЧ влиять на репликацию друг друга, как в случае с вирусом простого герпеса [31], однако полученные нами данные позволяют предположить такую возможность. Известно, что ацикловир сам по себе может снижать уровень репликации ВИЧ в клетках, инфицированных герпес-вирусами человека [32 – 34], поэтому нельзя исключить прямое влияние высоких доз данного препарата на процесс репликации ВИЧ.

Был проведён анализ гемограмм у пациентов с ОГ в процессе лечения заболевания. Обнаружено достоверное повышение уровня лейкоцитов и лимфоцитов ($p = 0,0001$ и $p = 0,000000$ соответственно), однако данные изменения отмечались в диапазоне нормальных показателей и не имели клинического значения. Также выявлена достоверная динамика по уровню моноцитов ($p = 0,002$): до начала лечения уровень моноцитов был повышен (0,76 (0,67; 0,85) * 10⁹/л) и несколько снизился к моменту заживления сыпи (0,66 (0,61; 0,72) * 10⁹/л), но не достигал нормальных значений. Известно, что моноциты и макрофаги способны активно синтезировать ИЛ-6 во время развития иммунного ответа на ВЗВ [8]. Прямой корреляции между уровнем моноцитов и концентрацией ИЛ-6 получено не было, что, возможно, связано с активным перемещением данных клеток из кровеносного русла. Однако нельзя исключить моноцитоз как фактор, сопутствующий виремии и риску неблагоприятного течения ОГ. Достоверной динамики по другим показателям гемограммы не наблюдалось.

Осложнённое течение ОГ отмечалось у 23% ВИЧ-положительных (7/30) и у 40% ВИЧ-отрицательных пациентов (10/25). Среди осложнений встречались кожная диссеминация ($n = 8$), кератит ($n = 5$), иридоциклит ($n = 3$), а также по одному случаю серозного менингита, периферического пареза большеберцового нерва и синдрома Ханта. У одного пациента с ВИЧ-инфекцией наблюдалось одновременно 3 специфических осложнения ОГ (серозный менингит, периферический парез и кожная диссеминация). Известно, что со снижением уровня CD4-лимфоцитов возрастает риск осложнённого течения заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией [36]. Мы не получили такой зависимости, что может быть связано с небольшим объёмом и неоднородностью выборки. При исключении из анализа ВИЧ-инфицированных па-

циентов с уровнем CD4-клеток выше 500 кл/мкл была выявлена связь между наличием осложнений и виремией ВЗВ ($p = 0,037$). Обнаружено, что у больных с ВИЧ-инфекцией без АРВТ и уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл при осложнённом течении ОГ ($n = 4$) концентрация ИЛ-6 значительно превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания ($n = 10$) ($Me = 20$ пг/мл (13; 38) и $Me = 10$ пг/мл (4; 12) соответственно; $p = 0,036$). Многофакторный дисперсионный анализ показал вероятную связь уровня сывороточного ИЛ-6 одновременно с тремя факторами: наличие/отсутствие осложнений, лихорадки и ВИЧ-инфекции. Однако при проведении анализа был получен пограничный уровень значимости ($p = 0,049$) в связи с малым количеством наблюдений, поэтому для проверки репрезентативности данных требуется увеличение выборки.

Заключение

В результате проведённого исследования была выявлена связь между уровнем ИЛ-6 и клиническими особенностями течения опоясывающего герпеса. Повышенная концентрация сывороточного ИЛ-6 достоверно ассоциирована с положительным ВИЧ-статусом, тяжестью высыпаний, повышением температуры тела и низким уровнем CD4-лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных больных с уровнем CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, не получавших антиретровирусную терапию, при осложнённом течении опоясывающего герпеса концентрация ИЛ-6 значительно превышала таковую в случае неосложнённого течения заболевания.

В процессе выздоровления у пациентов с ВИЧ-инфекцией уровень ИЛ-6 нормализовался, достигая уровня ВИЧ-негативного контроля.

Была отмечена достоверная положительная динамика уровней CD4+ и CD8+ -лимфоцитов в процессе выздоровления от опоясывающего герпеса, что свидетельствует о влиянии вируса на клеточный иммунитет. Снижение вирусной нагрузки ВИЧ в процессе лечения может быть связано с прямым действием ацикловира.

Таким образом, повышенный уровень сывороточного ИЛ-6 на фоне положительного ВИЧ-статуса, низкого уровня CD4-лимфоцитов, лихорадочного синдрома и обильных высыпаний может служить признаком неблагоприятного течения заболевания с риском развития осложнений и диссеминации вируса варицеллазостер.

Литература

1. Шаханина, И.Л. Экономический ущерб, наносимый заболеваниями опоясывающим лишаем и постгерпетической невралгией / И.Л. Шаханина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2011. — № 3. — С. 24.

2. Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2012 May 10;12:110.
3. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine.* 2010 Nov 23;28(50):7933-8.
4. Степанова, Е.В. Герпесвирусные заболевания и ВИЧ-инфекция / Е.В. Степанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 16—30.
5. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2010 May;48Suppl 1:S2-7.
6. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2002 Oct 15;186Suppl 1:S91-8.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10):a016295.
8. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, et al. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J. Virol.* 2005 Oct;79(20):12658-66.
9. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. — 752 с.
10. Kalayjian RC, Machekano RN, Rizk N, et al. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1796-805.
11. Birx DL, Redfield RR, Tencer K, et al. Induction of interleukin-6 during human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1990 Dec 1;76(11):2303-10.
12. Grob P, Schijns VE, van den Broek MF, et al. Role of the individual interferon systems and specific immunity in mice in controlling systemic dissemination of attenuated pseudorabies virus infection. *J. Virol.* 1999 Jun;73(6):4748-54.
13. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994 Mar 24;368(6469):339-42.
14. Farkas G, Marton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci. Lett.* 1998 Feb 20;242(3):147-50.
15. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):129-36.
16. Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology.* 2001 Jul 24;57(2):295-9.
17. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64.
18. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002 Apr;31(4):196-203.
19. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood.* 2001 Jan 1;97(1):256-63.
20. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):575-82.
21. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2011 Feb 6;9:18.
22. Mastorakos G, Ilias I. Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 Nov;1088:373-81.
23. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol.* 2003 Jun;73(6):713-21.
24. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6 — deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2525-31.
25. Turksen K, Kupper T, Degenstein L, et al. и др. Interleukin 6: insights to its function in skin by overexpression in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jun 1;89(11):5068-72.
26. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS.* 2005 Oct;16(10):673-6.
27. Weinberg A, Huang S, Song LY, et al. Immune correlates of herpes zoster in HIV-infected children and youth. *J. Virol.* 2012 Mar;86(5):2878-81.
28. Ku CC, Padilla JA, Grose C, et al. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol.* 2002 Nov;76(22):11425-33.
29. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol.* 1995 Sep;69(9):5236-42.
30. Weinberg A, Wiznia AA, LaFleur BJ, et al. Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004 Jul 15;190(2):267-70.
31. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet. Infect. Dis.* 2008 Aug;8(8):490-7.
32. McMahon MA, Parsons TL, Shen L, et al. Consistent inhibition of HIV-1 replication in CD4+ T cells by acyclovir without detection of human herpesviruses. *J. Virol.* 2011 May;85(9):4618-22.
33. Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J. Infect. Dis.* 2011 Jan 1;203(1):117-21.
34. Verjans GM, Boucher CA. Aciclovir for dual infection with HIV and HSV. *Lancet. Infect. Dis.* 2012 Jun;12(6):424-5.
35. Quinlivan ML, Ayres KL, Kelly PJ, et al. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2011 Feb;50(2):130-5.
36. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Aug;21(2):370-5.

References

1. Shakhnina I.L., Voronin E.V., Mikheeva V., et al. Epidemiologia i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2011;3:24 (in Russian).
2. Pierik JG, Gumbs PD, Fortanier SA, et al. Epidemiological characteristics and societal burden of varicella zoster virus in the Netherlands. *BMC Infect. Dis.* 2012 May 10;12:110.
3. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine.* 2010 Nov 23;28(50):7933-8.

4. Stepanova E.V. VICH-infekciya i immunosupressii. 2009; 1(2):16-30 (in Russian).
5. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2010 May;48Suppl 1:S2-7.
6. Gnann JW Jr. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J. Infect. Dis.* 2002 Oct 15;186Suppl 1:S91-8.
7. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014 Sep 4;6(10):a016295.
8. Wang JP, Kurt-Jones EA, Shin OS, et al. Varicella-zoster virus activates inflammatory cytokines in human monocytes and macrophages via Toll-like receptor 2. *J. Virol.* 2005 Oct;79(20):12658-66.
9. Human Immunodeficiency Virus: Medicine. Edited by N.A. Belyakov, A.G. Rakhmanova. Saint-Petersburg: Baltic Medical Educational Center; c2010. 752 p. (in Russian).
10. Kalayjian RC, Machezano RN, Rizk N, et al. Pretreatment levels of soluble cellular receptors and interleukin-6 are associated with HIV disease progression in subjects treated with highly active antiretroviral therapy. *J. Infect. Dis.* 2010 Jun 15;201(12):1796-805.
11. Birx DL, Redfield RR, Tencer K, et al. Induction of interleukin-6 during human immunodeficiency virus infection. *Blood.* 1990 Dec 1;76(11):2303-10.
12. Grob P, Schijns VE, van den Broek MF, et al. Role of the individual interferon systems and specific immunity in mice in controlling systemic dissemination of attenuated pseudorabies virus infection. *J. Virol.* 1999 Jun;73(6):4748-54.
13. Kopf M, Baumann H, Freer G, et al. Impaired immune and acute-phase responses in interleukin-6-deficient mice. *Nature.* 1994 Mar 24;368(6469):339-42.
14. Farkas G, Marton J, Nagy Z, et al. Experimental acute pancreatitis results in increased blood-brain barrier permeability in the rat: a potential role for tumor necrosis factor and interleukin 6. *Neurosci. Lett.* 1998 Feb 20;242(3):147-50.
15. Ogata M, Satou T, Kawano R, et al. Correlations of HHV-6 viral load and plasma IL-6 concentration with HHV-6 encephalitis in allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2010 Jan;45(1):129-36.
16. Aiba H, Mochizuki M, Kimura M, Hojo H. Predictive value of serum interleukin-6 level in influenza virus-associated encephalopathy. *Neurology.* 2001 Jul 24;57(2):295-9.
17. Nishimoto N, Terao K, Mima T, et al. Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. *Blood.* 2008 Nov 15;112(10):3959-64.
18. Sun A, Chia JS, Chang YF, Chiang CP. Serum interleukin-6 level is a useful marker in evaluating therapeutic effects of levamisole and Chinese medicinal herbs on patients with oral lichen planus. *J Oral Pathol Med.* 2002 Apr;31(4):196-203.
19. Fayad L, Keating MJ, Reuben JM, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 levels in chronic lymphocytic leukemia: correlation with phenotypic characteristics and outcome. *Blood.* 2001 Jan 1;97(1):256-63.
20. Seymour JF, Talpaz M, Cabanillas F, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with prognosis in diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995 Mar;13(3):575-82.
21. Ravishankaran P, Karunanithi R. Clinical significance of preoperative serum interleukin-6 and C-reactive protein level in breast cancer patients. *World J. Surg. Oncol.* 2011 Feb 6;9:18.
22. Mastorakos G, Ilias I. Interleukin-6: a cytokine and/or a major modulator of the response to somatic stress. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006 Nov;1088:373-81.
23. Lin ZQ, Kondo T, Ishida Y, et al. Essential involvement of IL-6 in the skin wound-healing process as evidenced by delayed wound healing in IL-6-deficient mice. *J Leukoc Biol.* 2003 Jun;73(6):713-21.
24. Gallucci RM, Simeonova PP, Matheson JM, et al. Impaired cutaneous wound healing in interleukin-6 — deficient and immunosuppressed mice. *FASEB J.* 2000 Dec;14(15):2525-31.
25. Turksen K, Kupper T, Degenstein L, et al. и др. Interleukin 6: insights to its function in skin by overexpression in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Jun 1;89(11):5068-72.
26. Hung CC, Hsiao CF, Wang JL, et al. Herpes zoster in HIV-1-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study. *Int J STD AIDS.* 2005 Oct;16(10):673-6.
27. Weinberg A, Huang S, Song LY, et al. Immune correlates of herpes zoster in HIV-infected children and youth. *J. Virol.* 2012 Mar;86(5):2878-81.
28. Ku CC, Padilla JA, Grose C, et al. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4(+) T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol.* 2002 Nov;76(22):11425-33.
29. Moffat JF, Stein MD, Kaneshima H, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human CD4+ and CD8+ T lymphocytes and epidermal cells in SCID-hu mice. *J Virol.* 1995 Sep;69(9):5236-42.
30. Weinberg A, Wiznia AA, LaFleur BJ, et al. Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2004 Jul 15;190(2):267-70.
31. Van de Perre P, Segondy M, Foulongne V et al. Herpes simplex virus and HIV-1: deciphering viral synergy. *Lancet. Infect. Dis.* 2008 Aug;8(8):490-7.
32. McMahon MA, Parsons TL, Shen L, et al. Consistent inhibition of HIV-1 replication in CD4+ T cells by acyclovir without detection of human herpesviruses. *J. Virol.* 2011 May;85(9):4618-22.
33. Baeten JM, Lingappa J, Beck I, et al. Herpes simplex virus type 2 suppressive therapy with acyclovir or valacyclovir does not select for specific HIV-1 resistance in HIV-1/HSV-2 dually infected persons. *J. Infect. Dis.* 2011 Jan 1;203(1):117-21.
34. Verjans GM, Boucher CA. Aciclovir for dual infection with HIV and HSV. *Lancet. Infect. Dis.* 2012 Jun;12(6):424-5.
35. Quinlivan ML, Ayres KL, Kelly PJ, et al. Persistence of varicella-zoster virus viraemia in patients with herpes zoster. *J. Clin. Virol.* 2011 Feb;50(2):130-5.
36. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.* 1995 Aug;21(2):370-5.

Авторский коллектив:

Якубенко Александра Леонидовна — аспирант кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)717-18-40, e-mail: sasha.yakubenko@gmail.com

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: (812) 717-28-48, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Мусатов Владимир Борисович — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заместитель главного врача по медицинской части Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru

Кинго Зоя Николаевна — врач лабораторной диагностики Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-78-0, e-mail: kingospb@mail.ru

Горбова Инна Валентиновна — заведующая клинико-диагностической экспресс-лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-78-02, e-mail: valinnag@mail.ru

Андреева Инга Леонидовна — врач лабораторной диагностики Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-78-02, e-mail: lisavet@list.ru

Комарова Александра Яновна — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-26-44, e-mail: alexandra-yanovna@yandex.ru

ХОЛЕРА В ПРИАЗОВЬЕ

О.Н. Домашенко¹, Т.А. Беломеря², Н.В. Мартынова³, Г.Н. Дараган², О.О. Демкович²,
Ю.В. Малахова⁴, Г.И. Землянская⁴, Д.М. Попова¹

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

²Главное управление Госсанэпидслужбы в Донецкой области, Донецк, Украина

³Мариупольский городской отдел здравоохранения, Мариуполь, Украина

⁴Городская больница № 4 им. И.К. Мацука, Мариуполь, Украина

Cholera in Azov area

O.N. Domashenko¹, T.A. Belomerya², N.V. Martynova³, G.N. Daragan², O.O. Demkovich²,
U.V. Malakhova⁴, G.I. Zemlyanskaya⁴, D.M. Popova¹

¹Donetsk National Medical University named by M. Gorky, Donetsk, Ukraine

²General Directorate of State epidemiological service in the Donetsk region, Donetsk, Ukraine

³City Department of Health in Mariupol, Mariupol, Ukraine

⁴State Hospital № 4 named by I.K. Matsuk, Mariupol, Ukraine

Резюме

Цель исследования — анализ клинического течения и результатов лечения больных холерой в Приазовье.

Материалы и методы. За период с 29.05.2011 г. по 19.08.2011 г. зарегистрировано 33 случая заболевания холерой (32 взрослых и 1 ребенок) и 25 вибрионосителей (22 взрослых и 3 детей), которые были вызваны токсигенными штаммами холерного вибриона Эль-Тор серогруппы O1 Огава.

Результаты. Вероятными факторами передачи заболевания в г. Мариуполе являлись морская и речная вода, а также рыба, которая была выловлена в акватории города. Клиническое течение холеры у взрослых в большинстве случаев было типичным и характеризовалось водянистой диареей, рвотой, отсутствием болей в животе, нормальной температурой тела, синдромом обезвоживания. Средняя продолжительность диареи составила 6,6 суток. У 46,9 % наблюдались нетипичные симптомы: у 10 (31,3 %) — боль в животе (у 1 больного схваткообразная, в 7 случаях локализовалась в эпигастриальной области, у 2 — по всему животу). У 5 пациентов (15,6 %) отмечено повышение температуры тела до 37,2–37,7 °С. У 15 (46,9 %) пациентов рвота сопровождалась выраженной тошнотой. Легкое течение холеры отмечено у 1 (3,1 %), средней тяжести — у 14 (43,8 %), тяжелое — у 17 (53,1 %) больных. Дегидратация I степени установлена у 4 (12,5 %), II — у 6 (18,7 %), III — у 18 (56,3 %), IV — у 4 (12,5 %) пациентов. Вспышка холеры характеризовалась преобладанием тяжелых форм болезни и выраженной дегидратацией (III и IV степени), которая отмечена у 68,8 % больных. Решающим фактором в терапии больных холерой была своевременно начатая регидратационная терапия, в частности, введение раствора «Трисоль». На фоне регидратационной терапии наблюдали гиперкалиемию в 9,4 % случаев, сосудистую гипергидратацию у 9,4 %, клеточную гипергидратацию у 3,1 % больных. Летальные случаи на вспышке холеры не наблюдались.

Abstract

The purpose of research is analysis of clinical course and treatment results of patients with cholera in the Azov area.

Materials and methods. During the period from 29.05.2011 to 19.08.2011 33 cases of cholera (32 adults and 1 child) and 25 vibrio carriers (22 adults and 3 children), which were caused by toxigenic strains of *Vibrio cholera* El Tor serogroup O1 Ogawa.

Results. Likely factors of disease transmission in Mariupol are sea and river water, and the fish that were caught in the waters of the city. Typical and watery diarrhoea, vomiting, abdominal pain and lack of normal body temperature, dehydration syndrome, characterized clinical cholera for adults in most cases. The mean duration of diarrhoea was 6,6 days. At 46.9 % observed atypical symptoms in 10 (31,3 %) — abdominal pain (1 patient cramping in 7 cases, localized in the epigastria region, at 2-over stomach). In 5 patients (15,6 %) had an increase in body temperature to 37,2–37,7 degrees Celsius. In 15 (46,9 %) patients had severe nausea accompanied by vomiting. Easy for cholera was observed in 1 (3.1 %), moderate — in 14 (43,8 %), heavy — in 17 (53,1 %) patients. Dehydration I level is set at 4 (12,5 %), II — from 6 (18,7 %), III — in 18 (56,3 %), IV — 4 (12,5 %) patients. Cholera outbreak was characterized by a predominance of severe disease and severe dehydration (III and IV), which was observed in 68.8 % of patients. The decisive factor in the treatment of cholera patients was initiated in a timely manner rehydration therapy, in particular the introduction of the solution «Trisol». Against the background of rehydration therapy hyperkalaemia was observed in 9,4 % of cases, vascular rehydration at 9,4 %, the cell rehydration in 3,1 % of patients. Fatal accidents cholera outbreaks have not been observed.

Conclusion. Clinical diagnosis of cholera and the provision of medical care in the prehospital phase were poor, indicating the need for systematic conducting training seminars among experts of ambulance, as well as doctors of primary medical network. Cholera hospitals (or base hospitals) must be equipped with a mobile diagnostics (ultrasound, X-rays)

Заключение. Клиническая диагностика холеры и оказание лечебной помощи на догоспитальном этапе были неудовлетворительными, что свидетельствует о необходимости систематического проведения учебно-зачетных семинаров среди специалистов СМП, а также врачей первичной врачебной сети. Холерные госпитали (или базовые лечебные учреждения) должны быть оснащены передвижной диагностической (УЗИ, рентген) и современной лабораторной аппаратурой. Необходимый перечень лекарственного обеспечения холерных госпиталей следует расширить с учетом возможных осложнений и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: холера, вспышка.

Введение

Холера до настоящего времени остается актуальной проблемой современности и угрожает здоровью населения многих стран. В 2011 г. Всемирная ассамблея здравоохранения признала холеру значительной глобальной проблемой общественного здравоохранения и приняла резолюцию ВОЗ 64.15, призывающую к реализации комплексного глобального подхода к контролю за холерой [1–2]. В 2012 г. зарегистрировано 251 428 случаев холеры в 51 стране мира, в 2013 г. — 129 064 в 47, в 2014 г. — 126 626 случаев в 31 государстве. Наибольшее количество больных холерой в 2014 г. зарегистрировано на Африканском континенте — 96 579 (76,27%). На Американском континенте выявлено 24 022 случаев (18,97%), в странах Азии — 6 024 (4,76%), Европы — 1 (0,001%). Показатель летальности от холеры в мире в 2014 г. составил 1,28% [3]. Холерные вибрионы представлены двумя биоварами: *V. cholerae* biovar *cholerae* (классическая) и *V. cholerae* biovar *el tor*, а также сероварами *V. cholerae* O139 Bengal. Вспышки болезни вызывают две серогруппы *V. cholerae* — O1 и O139. Большинство вспышек болезни вызывает *V. cholerae* O1, в то время как серовар O139, который был впервые идентифицирован в Бангладеш в 1992 г., встречается только на территории Юго-Восточной Азии. Вместе с тем, в 2000 г. выделен штамм *V. cholerae* O139, который включает ассоциированные с вирулентностью гены, способные к эпидемическому распространению [4]. Ученые Индии показали, что во внешней среде, именно в водной экосистеме, холерные вибрионы могут образовывать гены вирулентности, которые приводят к возникновению новых токсигенных штаммов в благоприятной для холерных вибрионов водной экосистеме. Отсюда — возможный экосистемный пусковой механизм развития эпидемий и вспышек при холере [5]. Важное значение имеет изучение генетической организации генов серотипа O139, выделенных в странах СНГ от больных людей и из объектов внешней среды. Определены 2 фага, участвующих в амплификации гена токсинообразования холерного вибриона. Таким

and modern laboratory equipment. The required list of drug supply cholera hospitals should be expanded in view of possible complications and comorbidities.

Key words: cholera, outbreak.

образом, в природе происходит процесс образования нового высокопатогенного клона возбудителя холеры O139 серогруппы, что имеет отношение к возникновению новой восьмой пандемии холеры [6]. Донецкая область относится к территории 1 типа по риску возникновения холеры. Результаты 40-летнего эпидемиологического и экологического мониторинга холеры показали, что в г. Мариуполе длительное время наблюдается выделение холерного вибриона из воды Азовского моря, а среди жителей регистрировались случаи холеры, вибриононосительства и локальных вспышек (1994 г., 1999 г.). Таким образом, в городе сформировался эндемический очаг холеры [7]. Выделение холерного вибриона O1 серогруппы из вод моря и рек происходит ежегодно, независимо от регистрации случаев заболевания холерой и вибриононосительства среди людей. За период с 2001 по 2014 г. из окружающей среды было выделено 174 авирулентных культур холерного вибриона O1 серогруппы Огава и Инаба биовара Эль-Тор. Причинами этого являются залповые сбросы неочищенных канализационных стоков, постоянные сбросы без очистки промышленных стоков, отсутствие очистных сооружений ливневых стоков, недостаточное обеспечение населения качественной питьевой водой, высокая нагрузка на пляжи [8]. Вместе с тем, учеными ГУ «Украинская противочумная станция МОЗ Украины» высказано предположение, что эпидемически опасный штамм холерного вибриона O1 биовара Эль-Тор был завезен в г. Мариуполь туристами, которые прибыли из неблагополучных по холере стран в первой декаде мая 2011 г. Завоз возбудителя холеры мог произойти лицами, которые не обращались за медицинской помощью, занимались самолечением или были бессимптомными носителями токсигенного штамма холерного вибриона, который с выделениями попал в хозяйственно-бытовые стоки [9].

Цель исследования — анализ клинического течения и результатов лечения больных холерой в Приазовье.

Материалы и методы

За период с 29.05.2011 г. по 19.08.2011 г. зарегистрировано 33 случая заболевания холерой (32 взрослых и 1 ребенок) и 25 вибрионосителей (22 взрослых и 3 детей), которые были вызваны токсигенными штаммами холерного вибриона Эль-Тор серогруппы О1 Огава, который склонен к эпидемическому распространению. Среди взрослых больных холерой 29 проживали в г. Мариуполе, 1 пациентка — в Волновахском районе Донецкой области, 2 жителя России, прибывшие на отдых на Азовское побережье. Вибрионосители были зарегистрированы в г. Мариуполе, Макеевке и Волновахском районе. Заболевания и вибрионосительство в Волновахском районе и г. Макеевке эпидемиологически были связаны с г. Мариуполем.

Результаты и обсуждение

За период существования очага пораженность холерой населения города составила 10,8 на 100 тыс. Заболевание зарегистрировано во всех 4 районах г. Мариуполя. На основании эпидемиологического анализа, результатов лабораторных исследований при вспышке холеры в 2011 г. сделан вывод, что вероятными факторами передачи заболевания в г. Мариуполе являются морская и речная вода, а также рыба, которая была выловлена в акватории города. Определены возможные места поступления возбудителя в реку Кальмиус и Азовское море с ливневыми стоками, в которые попадают хозяйственно-фекальные несанкционированные сбросы. Способствовала загрязнению возможная фильтрация содержимого выгребных ям, расположенных в неканализованной части города вблизи с указанными водоемами, в условиях высокого стояния грунтовых вод, которое усиливалось во время дождевых осадков и приводило к заражению рыбы. По результатам эпидемиологического анализа возможными факторами передачи инфекции среди больных и носителей в г. Мариуполе были определены: морская вода — в 7 случаях (13,0%), речная вода — в 6 случаях (11,1%), рыба — в 26 (48,1%), техническая вода на промышленных предприятиях — в 2 (3,7%), ручей на одной из улиц — в 2 (3,7%), контактно-бытовой путь — в 6 случаях (11,1%), не установлены факторы инфицирования — у 5 заболевших (9,3%). Из объектов окружающей среды выделено 35 культур холерного вибриона, из которых 31 была полностью идентична вызвавшим заболевание у людей.

Холера диагностирована у взрослых больных в возрасте 25–90 лет: мужчин было 20 (62,5%), женщин — 12 (37,5%). Возрастной состав пациентов: 25–29 лет — 4 (12,5%), 31–40 лет — 3 (9,4%), 41–50 лет — 6 (18,8%), 51–60 лет — 7 (21,9%),

61–70 лет — 10 (31,3%) больных, более 70 лет (в том числе 90-летняя больная) — 2 (6,25%) пациента. Таким образом, пожилые больные составили 59,4%. Среди заболевших 32,0% работали на предприятиях города, пенсионеров было 20,8%, лиц без определенного места жительства — 9,3%, злоупотребляющих алкоголем — 43,6%. В первый день болезни за медицинской помощью обратились 9 больных (28,1%), на 2–3-й день — 13 (40,6%), позже — 10 пациентов (31,3%). Следует отметить, что 3 больных госпитализированы на 7–8-й дни заболевания. 13 пациентов пытались лечиться самостоятельно. В холерный госпиталь после обращения за медицинской помощью было направлено лишь 8 больных, в провизорное отделение — 24. Бригадами СМП холера диагностирована лишь в 2 случаях. Несмотря на неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию в городе и необходимость оказания неотложной регидратационной терапии на этапе транспортировки, больным устанавливали диагнозы «острый гастроэнтероколит», «пищевая токсикоинфекция», а лечение ограничивалось введением изотонических растворов, мезатона, дексаметазона, 40% раствора глюкозы. В провизорном отделении дежурные врачи (терапевты и другие специалисты) несвоевременно устанавливали диагноз холеры, не в полном объеме осуществляли инфузионную терапию, применяя изотонические растворы глюкозы, хлористого натрия, что способствовало развитию тяжелых форм заболевания и возникновению таких серьезных осложнений, как дегидратационный шок и острая почечная недостаточность. Клиническое течение холеры в большинстве случаев было типичным и характеризовалось водянистой диареей, рвотой, отсутствием болей в животе, нормальной температурой тела, синдромом обезвоживания. Стул с частотой 4–6 раз в сутки отмечен у 2 (6,25%), 10–15 раз — у 26 (81,25%), 20–25 раз — у 4 (12,5%) пациентов, среди которых один больной характеризовал частоту стула как «бесчетное количество раз» в сутки. Средняя продолжительность диареи составила 6,6 суток (от 5 до 10 дней) и коррелировала со сроком поступления в госпиталь, а также наличием сопутствующих заболеваний органов пищеварения (хронический панкреатит, холецистит, гастродуоденит, энтероколит). Рвота наблюдалась у 18 больных холерой (56,3%), при этом только у 2 пациентов она появилась одновременно с поносом, в других случаях — на 2–3-е сутки на фоне выраженной диареи и обезвоживания, была обильной и повторной. Вместе с тем, у части больных (46,9%) наблюдались нетипичные симптомы: у 10 (31,3%) — боль в животе (у 1 больного схваткообразная, в 7 случаях локализовалась в эпигастральной области, у 2 — по всему животу). У 5 пациентов (15,6%) отмечено повышение темпе-

ратуры тела до 37,2–37,7 °С. У 15 (46,9%) пациентов рвота сопровождалась выраженной тошнотой. При оценке тяжести заболевания учитывали не только степень дегидратации, но и возраст больных, характер и выраженность сопутствующих заболеваний, осложнения. Между степенью обезвоживания и тяжестью холеры не во всех случаях была абсолютная корреляция. Так, у 4 больных с тяжелым течением холеры не наблюдались судороги и значительные признаки обезвоживания, а у 2 больных со среднетяжелым течением болезни отмечены выраженные судороги в мышцах ног. Легкое течение холеры отмечено у 1 (3,1%), средней тяжести — у 14 (43,8%), тяжелое — у 17 (53,1%) больных. Степень обезвоживания определяли с учетом общепризнанных критериев. Дегидратация I степени установлена у 4 (12,5%), II — у 6 (18,7%), III — у 18 (56,3%), IV — у 4 (12,5%) пациентов. Таким образом, данная вспышка холеры характеризовалась преобладанием тяжелых форм болезни и выраженной дегидратацией (III и IV степени), которая отмечена у 68,8% больных.

Среди сопутствующих заболеваний преобладали ишемическая болезнь сердца и гипертоническая болезнь. Хронический гепатит (алкогольный) выявлен у 3 (9,4%), внегоспитальная пневмония — у 2 (6,25%), туберкулез легких — у 1 (3,1%), сахарный диабет — у 2 (6,25%), хронический холецистит — у 1 (3,1%), хронический панкреатит — у 3 (9,4%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки — у 2, аденома предстательной железы — у 2 (6,25%), фурункул бедра — у 1 (3,1%), ожог стопы — у 1 (3,1%), ХОЗЛ — у 3 (9,4%), бронхиальная астма — у 1 (3,1%), хронический пиелонефрит — у 2 (6,25%), эпилепсия — у 1 (3,1%), ВИЧ-инфекция III клиническая стадия — у 1 (3,1%), псориаз — у 1 (3,1%), хронический лимфолейкоз — у 1 (3,1%) больных. При обследовании больных, находившихся на лечении в холерном госпитале, среди указанных фоновых заболеваний впервые диагностированы туберкулез легких, хронический лимфолейкоз, внегоспитальная пневмония. У 4 больных развилась алкогольная энцефалопатия с делириозным синдромом, из них у 1 пациента — с потерей сознания и клиникой отека мозга на фоне диареи и выраженной преренальной почечной недостаточности (уровень креатинина достигал 1164,6 мкмоль/л).

Анализ крови характеризовался лейкоцитозом у 43,5% (содержание лейкоцитов от 4,6 до 19,7×10⁹/л, средний показатель — 9,2×10⁹/л). Средний показатель палочкоядерных элементов — 20,8%. Гемоглобин был повышен у 65,6% пациентов (средний показатель — 138,8 г/л). Эритроцитоз отмечен у 21,9% больных. Ускоренная СОЭ наблюдалась у 45,8% пациентов, данный показатель колебался от 19 до 60 мм/ч, (средний уровень —

18,8 мм/ч). Гематокрит не коррелировал со степенью обезвоживания (средний показатель — 0,46). У 52% больных выявлялись изменения в мочевом осадке: альбуминурия, лейкоцитурия, эритроцитурия. Преренальная острая почечная недостаточность развилась у 12 больных холерой (48%). Уровень мочевины в крови был повышен у 32% больных от 9,0 до 28,8 ммоль/л (средний показатель — 17,9 ммоль/л). Показатель креатинина колебался от 132,7 до 1164,6 мкмоль/л (средний показатель — 527,7 мкмоль/л). У всех пациентов этой группы наблюдалась дегидратация III–IV степени. Продолжительность почечной недостаточности в среднем составила 6,8 дней.

Решающим фактором в терапии больных холерой была своевременно начатая регидратационная терапия, в частности, введение раствора «Трисоль». Для расчета объема жидкости, вводимой внутривенно с целью первичной регидратации в течение 3–4 ч, использовали формулу:

$$V = P \times \% \times 10,$$

где P — вес больного, % — степень дегидратации.

В течение 1–1,5 ч терапии вводилось до 40–50% необходимого для первичной регидратации объема жидкости. При прекращении рвоты, уменьшении объема стула, восстановлении диуреза не менее 1 мл/кг/ч, стабилизации показателей гемодинамики, улучшении тургора кожи струйное введение жидкости замещали на дальнейшее капельное вливание раствора «Трисоль» (со скоростью 5–10 мл/мин) и прием раствора «Регидрон» вовнутрь. Согласно полученной чувствительности возбудителя к антибиотикам 10 больных (31,3%) получали норфлоксацин в дозе 1000 мг/сут, другим больным (22) назначали доксициклин в дозе 200 мг/сут в течение 5–7 дней. Двум больным норфлоксацин был заменен на доксициклин, который оказался более эффективным и способствовал быстрой нормализации стула и элиминации возбудителя. Мы не обнаружили достоверных различий в эффективности этих препаратов. Дополнительно все пациенты получали ферменты, пробиотики, препараты, корректирующие сопутствующие заболевания и синдромы. Среди осложнений, которые являются типичными для регидратационной терапии, наблюдались:

1. Гиперкалиемия у 3 больных (9,4%), основными проявлениями которой были брадикардия, аритмия, увеличение содержания калия в крови более 6,0 ммоль/л. Коррекция регидратационной терапии осуществлялась введением глюконата кальция, 400–200 мл 20–40% раствора глюкозы с инсулином;

2. Сосудистая гипергидратация у 3 пациентов (9,4%), при этом на фоне струйной инфузии раствора «Трисоль» появлялись хрипы в легких, та-

хипноз, уменьшался индекс гематокрита. С целью купирования осложнения ограничивали (но не прекращали!) скорость введения солевого раствора, дополнительно применяли внутривенно лаксикс, эуфиллин, трентал;

3. Клеточная гипергидратация у 1 больного (3,1%), который страдал хроническим алкоголизмом, энцефалопатией смешанного генеза (алкогольная и посттравматическая). У данного пациента холера сопровождалась III степенью обезвоживания, осложнилась острой почечной недостаточностью. На фоне регидратационной терапии возникли симптомы отека головного мозга: рвота, потеря сознания, генерализованные клонико-тонические судороги. Не прекращая регидратацию, больному применяли оксибутират натрия 0,5 мл, седуксен 0,1/кг, L-лизина эсцинат, трентал, дексаметазон, актовегин.

Кроме указанных осложнений, у 90-летней больной холерой на 4-й день лечения основного заболевания появилась боль в верхнем фланге живота, симптомы раздражения брюшины, вырос лейкоцитоз в крови, сонографически были определены признаки деструктивного холецистита, в связи с чем осуществлена лапароскопическая холецистэктомия. Послеоперационный период осложнился госпитальной двусторонней пневмонией. Больная полностью выздоровела.

Летальные случаи на вспышке холеры не наблюдались. Все больные и вибрионосители выздоровели и были выписаны из госпиталя.

Заключение

На вспышке холеры зарегистрировано 33 случая заболевания (32 взрослых и 1 ребенок) и 25 вибрионосителей (22 взрослых и 3 ребенка), которые были вызваны токсигенными штаммами холерного вибриона Эль-Тор серовар O1 Огава. Вероятными факторами передачи заболевания была морская и речная вода, а также рыба, выловленная в акватории города. Вспышка холеры характеризовалась преобладанием типичных и тяжелых форм болезни (53,1%). Дегидратация I степени выявлена у 12,5%, II — у 18,7%, III — у 56,3%, IV — у 12,5% пациентов. Средняя продолжительность диареи составила 6,6 суток. На фоне регидратационной терапии наблюдали гиперкалиемию в 9,4% случаев, сосудистую гипергидратацию у 9,4%, клеточную гипергидратацию у 3,1% больных. Летальные случаи на вспышке холеры не наблюдались.

При организации лечебно-диагностической помощи в очаге холеры были выявлены недостатки, которые необходимо учитывать в возможных очагах инфекционных заболеваний. Клиническая диагностика холеры и оказание лечебной помощи на догоспитальном этапе была неудовлетворительной, что свидетельствует о необходимости

систематического проведения учебно-зачетных семинаров среди специалистов СМП и врачей первичной врачебной сети. Холерные госпитали (или базовые лечебные учреждения) должны быть оснащены передвижной диагностической аппаратурой (УЗИ, рентген), а также современной лабораторной аппаратурой для динамического определения электролитного состава и относительной плотности плазмы. Необходимый перечень лекарственных обеспечения холерных госпиталей следует расширить с учетом возможных осложнений и сопутствующих заболеваний (антибиотики для парентерального введения, ангиопротекторы, гормональные и метаболические препараты, ферменты, энтеросорбенты, пробиотики и т. д.). Комплексный подход к борьбе с холерой и создание условий, исключающих ее распространение, является гарантом эпидемического благополучия для населения и гостей Приазовья.

Литература

1. Newsletter World Health Organization (WHO) about prevention of cholera [Internet]. — Available from: <http://www.minsksanepid.by/node/1875>.
2. Cholera. Fact sheet № 107, August 2011: [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/>.
3. Moskvitina E.A., Adamenko O.L., Kruglikov V.D. Epidemic situation of cholera in the world in the years 2005 — 2014 and forecast for 2015 [Internet]. Rostovskiy-na-Donu protivochumnyy institut Rospotrebnadzora. Available from: <http://antiplague.ru/epidemiologicheskaya-obstanovka-po-xolere-v-mire-v-2005-2014-g-i-prognoz-na-2015-g/>.
4. Малый, В.П. Холера (эпидемиология, клиника и лечение) / В.П. Малый. — Х.: ООО «Эдена», 2010. — 110 с.
5. Холера в начале XXI века. Прогноз / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журн. Микробиол. — 2005. — № 3. — С. 44 — 48.
6. Faruque S.M., Mekalanos J.J. Pathogenicity islands and phages in *Vibrio cholerae* evolution // Trends Microbiol. — 2003. — Vol. 11. — P. 505 — 510.
7. Епідеміологія сучасної холери / В.В. Алексеєнко, З.А. Лисенко, І.С. Бріт [та ін.] // Сучасні інфекції. — 2000. — № 4. — С. 62 — 64.
8. Стеценко И.И. Изучение процесса формирования эндемического очага холеры в Мариуполе // Профилактика медицины. — 2009. — № 2 (6). — С. 37 — 42.
9. Спалах холери у місті Маріуполь у 2011 році / О.Б. Хайтович, М.К. Шварсалон, О.Л. Павленко [та ін.] // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 1. — С. 10 — 14.

References

1. Newsletter World Health Organization (WHO) about prevention of cholera [Internet]. Available from: <http://www.minsksanepid.by/node/1875>. (in Russian).
2. Cholera [Internet]. Factsheet № 107, August 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/en/>. (in English).
3. Moskvitina E.A., Adamenko O.L., Kruglikov V.D. Epidemic situation of cholera in the world in the years 2005 — 2014 and forecast for 2015 [Internet]. Rostovskiy-na-Donuprotivochumnyy institut Rospotrebnadzora. Available from: <http://antiplague.ru/epidemiologicheskaya-obstanovka-po-xolere-v-mire-v-2005-2014-g-i-prognoz-na-2015-g/>. (in Russian).

4. Maliy V.P. Cholera (epidemiology, clinical features and treatment). Kharkiv; 2010 (in Russian).

5. Onichenko G.G. Microbiology. 2005; 3: 44 — 48 (in Russian).

6. Faruque S.M. Trends Microbiology. 2003; 11: 505 — 510 (in English).

7. Alekseenko V.V. Suchasniinfekcii. 2000; 4: 62 — 64 (in Ukrainian).

8. Stecenko I.I. Prophylaktichnamedicina. 2009; 2(6): 37 — 42 (in Russian).

9. Chaytovich O.B. Infekciynichvorobi. 2011; 1: 10 — 14 (in Ukrainian).

Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел.: +380-95-346-38-83

Беломеря Тамара Анатольевна — заместитель начальника главного управления Госсанэпидслужбы в Донецкой области, к.м.н.; тел.: +380-50-426-07-72

Мартынова Наталья Владимировна — главный инфекционист Мариупольского городского отдела здравоохранения; тел.: +380-96-237-80-07

Дараган Галина Николаевна — заведующий отделом карантинных инфекций главного управления Госсанэпидслужбы в Донецкой области, к.м.н.; тел.: +380-50-912-17-39

Демкович Ольга Олеговна — главный эпидемиолог главного управления Госсанэпидслужбы в Донецкой области; тел.: +380-50-470-28-91

Малахова Юлия Витальевна — заведующий инфекционным отделением Городской больницы № 4 им. И.К. Мацука; тел.: +380-50-945-46-35

Землянская Галина Ивановна — врач инфекционного отделения Городской больницы № 4 им. И.К. Мацука; тел.: +380-95-546-16-39

Попова Дарья Михайловна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: +380-99-928-27-66

ВОЗМОЖНОСТИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ САРКОИДОЗА И ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

М.А. Белокуров, А.А. Старшинова, В.Ю. Журавлев, Л.Д. Кирюхина, М.В. Павлова,
И.В. Чернохаева, Л.И. Арчакова, А.Р. Козак, В.А. Цинзерлинг, П.К. Яблонский
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,
Санкт-Петербург, Россия

Immunological methods in diagnosis of sarcoidosis and tuberculosis of lung

M.A. Belokurov, A.A. Starshinova, V.Yu. Zhuravlev, L.D. Kiruchina, M.V. Pavlova, I.V. Chernokhaeva, L.I. Archakova,
A.R. Kozak, V.A. Tsinkerling, P.K. Yablonskii
Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

Резюме. Дифференциальная диагностика саркоидоза и туберкулеза органов дыхания до настоящего времени представляет значительные трудности. Частота ошибок при постановке диагноза составляет более чем 40 % (Визель А.А., 2013). Значение иммунологических методов в дифференциальной диагностике с саркоидоза и туберкулеза не определено, что послужило основанием для настоящего исследования. В ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России было обследовано 66 пациентов с изменениями в легких и внутригрудных лимфатических узлах за период с 2013 по 2014 г. Все диагнозы были доказаны с применением гистологического и бактериологического методов. Пациенты были разделены на две группы: I группа (n = 32) – туберкулезом легких; группа II (n = 17) – саркоидозом органов дыхания II ст. и обследованы с постановкой иммунологических тестов (проба Манту с 2ТЕ, проба с Диаскинтестом® (ДСТ), QuantiFERON®-TB Gold (QFT) и T-SPOT.TB тест (T-SPOT)). Достоверные различия были получены при сравнении положительных и отрицательных результатов тестов ($p < 0,001$) в I и II группе. Диагностическое значение тестов: проба Манту с 2ТЕ (ДЧ – 84,4 %, ДС – 40,0 %, ДЭ – 70,2 %, ПЗПР – 75,0 %, ПЗОР – 54,5 %); QFT (ДЧ – 74,2 %, ДС – 88,2 %, ДЭ – 79,2 %, ПЗПР – 92,0 %, ПЗОР – 65,2 %); T.SPOT (ДЧ – 80,6 %, ДС – 87,5 %, ДЭ – 83,0 %, ПЗПР – 92,6 %, ПЗОР – 70,0 %); ДСТ (ДЧ – 81,3 %, ДС – 94,1 %, ДЭ – 85,7 %, ПЗПР – 96,3 %, ПЗОР – 72,7 %). Выводы: диагностическое значение иммунологических тестов QFT, TB.SPOT и ДСТ значительно выше был в сравнении с пробой Манту с 2ТЕ. Применение данных методов может существенно помочь в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза.

Ключевые слова: саркоидоз, туберкулез, дифференциальная диагностика, иммунологические методы, T-SPOT.TB.тест, Диаскинтест, QuantiFERON-TB Gold.

Abstract.

Differential diagnosis disseminated diseases provides sarcoidosis and tuberculosis. Frequency of mistakes consists over 40 % [Visel AA, 2013]. That's why including of new diagnosis methods is weary important. Objective: to indicate diagnosis value of immunologic methods in differential diagnosis with sarcoidosis and tuberculosis. In the department of phthisiopulmonology were examined 66 patients with lung over 2013 to 2014. Complex of examination included: examination of the respiratory excretion material (sputum) for detection of MBT using laboratory methods, X-ray examination (computed tomography), histological examination after transbronchial biopsy of lung tissue. All of diagnosis were proved by histological and bacteriological methods. After complex of examination patients were divided in two groups: I group (n=32) – pulmonary TB; II group (n=17) – sarcoidosis II study. All of patients were examined with immunologic tests (tuberculin skin test (TST), Diaskintest® (DST) QuantiFERON®-TB Gold (QFT) and T-SPOT.TB test (T-SPOT)). In the I group this tests was significant different positive results with QFT (78,1 %), T-SPOT (71,9 %), DST (81,3 %) in comparison with negative results of this tests ($p < 0,001$). Diagnostic value was: TST (DSe – 84,4 %, DSp – 40,0 %, Dv – 70,2 %, PVPR – 75,0 %, PVNR – 54,5 %); QFT (DSe – 74,2 %, DSp – 88,2 %, Dv – 79,2 %, PVPR – 92,0 %, PVNR – 65,2 %); TB.SPOT (DSe – 80,6 %, DSp – 87,5 %, Dv – 83,0 %, PVPR – 92,6 %, PVNR – 70,0 %); DST (DSe – 81,3 %, DSp – 94,1 %, Dv – 85,7 %, PVPR – 96,3 %, PVNR – 72,7 %); Conclusion: diagnostic value of immunologic tests QFT, TB.SPOT and DST was more significantly higher in comparison with TST. The use of immunological tests can help in differential diagnosis of tuberculosis and sarcoidosis.

Key words: sarcoidosis, tuberculosis, differential diagnosis, immunological methods, T-SPOT.TB.test, Diaskintest, QuantiFERON-TB Gold.

Введение

До настоящего времени существуют трудности в дифференциальной диагностике туберкулеза

и саркоидоза органов дыхания [1, 2] в связи с отсутствием специфических клинико-рентгенологических и морфологических признаков грануле-

матозных заболеваний [3, 4, 5]. Число ошибок при постановке диагноза, по данным разных авторов, составляет от 40 до 60% [6–9].

В условиях отсутствия у данного контингента пациентов бактериовыделения при подозрении на туберкулез с целью верификации диагноза проводят диагностические операции (видеоторакоскопию, видеомедиастиноскопию), которые могут сопровождаться как послеоперационными осложнениями, так и летальностью [10]. Недостатком данных способов является их инвазивность. Трансбронхиальная биопсия может приводить к развитию пневмоторакса и/или кровотечения [11]. Получение диагностического материала для проведения стандартного патоморфологического исследования, к сожалению, не всегда приводит к получению необходимого результата в связи с отсутствием четких морфологических критериев для дифференциальной диагностики, что не позволяет получить полную уверенность в точности клинического диагноза [6, 8].

Многие годы в стандартный комплекс дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания совместно с другими методами проводят оценку результатов пробы Манту 2ТЕ, которая в течение многих лет оставалась единственным доступным методом иммунологической диагностики туберкулеза. Однако проведенные в последние годы исследования показали, что проба Манту с 2 ТЕ имеет высокую чувствительность (86%), но низкую специфичность (30,5%) в диагностике туберкулезной инфекции [12–17]. У пациентов с нетуберкулезными заболеваниями в 41,5% случаев отмечается положительная реакция на туберкулин, так же, как при туберкулезе (45,5%) [18, 19].

В последние годы в мировой практике применяются IGRA — тесты (QuantiFERON®-TB Gold, T.-SPOT. TB. тест) и в Российской Федерации с 2009 г. внедрена проба с Диаскинтестом. Появление данных методов стало возможным после расшифровки генома микобактерий туберкулеза [12, 13, 20, 21, 22]. В настоящий момент выделена группа белков, экспрессирующихся при размножении микобактерий, кодируемых в зоне RDI (region of difference), названных ESAT-6 и CFP-10. Гены, кодирующие эти белки, присутствуют в геноме микобактерий туберкулеза, патогенных штаммов *M. bovis* и отсутствуют у всех штаммов вакцин БЦЖ и у часто встречающихся нетуберкулезных микобактерий, за исключением *M. kansasii*, *M. szulgai* и *M. marinum*, что позволило прогнозировать увеличение специфичности тестов, разработанных на основе использования этих белков. Проведенные в последние годы исследования указывают на высокую информативность данных методов (IGRA-тестов и пробы с Диаскинтестом)

в диагностике туберкулезной инфекции [23–27]. Однако на сегодняшний день место данных технологий в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания не определено и исследований по изучению их диагностической значимости не проводилось, что явилось основанием для настоящего исследования.

Цель исследования — повышение эффективности дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания с применением иммунологических методов.

Материалы и методы

За период с 2013 по 2014 г. на базе ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России проведено проспективное сравнительное исследование с изучением результатов иммунологических методов (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с Диаскинтестом®, QuantiFERON®-TB Gold, T.-SPOT.TB. теста) в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза органов дыхания у 66 пациентов, из которых 48,5% (32) мужчины и 51,5% (44) женщины, преимущественно в возрастной группе от 26 до 45 лет — 57,6% (38), значительно меньше пациентов в возрасте от 46 до 65 лет — 27,8% (17) и от 18 до 25 лет — 14,6% (11) случаев. Диагноз был установлен на основании данных клинического, рентгенологического, бактериологического и гистологического исследований. 17 пациентов были исключены в связи с отсутствием у них гранулематозного воспаления по результатам патоморфологического исследования диагностического материала.

В исследовании был проведен анализ 49 человек. В большинстве случаев (71,4%; 35) заболевание было выявлено при проведении профилактической ФЛГ, и лишь около трети (28,6% (14) обратилось к врачу с жалобами. Среди жалоб преобладал кашель (34,7% (17), несколько реже встречались гипертермия (14,3% (7) и потливость (10,2% (5), а в единичных случаях одышка (4% (2), боль в грудной клетке (4% (2), снижение аппетита (2 % (1). Рентгенологические изменения были преимущественно представлены очагами, которые встречались в 95,9% (47). В 40,8% (20) случаев выявлялись инфильтраты, при этом у половины пациентов (51,0%; 25) изменения были единичные, в 49,0% (24) случаев — множественные, у трети (30,6% (15) — односторонние, а у двух третей (69,4%; 34) — двусторонние изменения в легких. Лимфаденопатия встречалась в 67,3% (33) случаев.

Всем пациентам был выполнен диагностический комплекс исследований с оценкой: клинической и респираторной симптоматики, результатов лабораторной диагностики респираторного материала на наличие МБТ с использованием бактериоскопии, посева на плотные питательные

среды (Левенштейна-Йенсена, Финна 2), посева на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960, и молекулярно-генетических методов определения ДНК МБТ в режиме реального времени с использованием системы амплитуд – RW (производитель «Синтол», Россия, GeneXpert), рентгенологических (рентгенографию грудной клетки в двух проекциях, МСКТ органов грудной клетки) методов исследования. После распределения пациентов на группы всем был проведен иммуногенетический комплекс обследования с постановкой пробы Манту с 2ТЕ, пробы с Диаскинтестом®, QuantiFERON®-TB Gold, T-SPOT.TB теста.

Всем пациентам, у которых диагноз не был подтвержден лабораторными методами, проводилась чрезбронхиальная биопсия, а в дальнейшем при недостаточном количестве материала – видеоторакоскопия с целью гистологической верификации диагноза.

Операционный и биопсийный материал фиксировался в формалине. Приготовленные стандартным образом парафиновые срезы окрашивались гематоксилином-эозином и по Циллю – Нильсену, а в отдельных наблюдениях и с использованием ПАС-реакции. Все микроскопические препараты коллегиально оценивались в лаборатории патоморфологии СПбНИИФ, а в части случаев дополнительная независимая экспертиза проводилась и сотрудниками других учреждений. Диагноз саркоидоз считался установленным морфологически в том случае, если к такому заключению пришли все эксперты.

По результатам обследования пациенты были разделены на 2 группы: I группа (n = 32) – с гистологически или микробиологически подтвержденным туберкулезом органов дыхания (ТОД); II группа (n = 17) – с гистологически верифицированным саркоидозом органов дыхания.

Обработка материала проводилась с использованием программ Statistica 7.0. Применялся критерий хи-квадрат (χ^2). Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Проводился расчет показателей диагностической значимости: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической информативности (ДИ), положительной прогностической значимости результата (ППЗР), отрицательной прогностической значимости результата (ОПЗР).

Результаты и обсуждение

После выделения наиболее значимых симптомов в группах было проведено сравнение клини-

ческой и респираторной симптоматики, данные которого приведены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнение клинической и респираторной симптоматики в группах

Симптомы	Группы сравнения (%/ n)	
	I группа (n = 32) – ТОД	II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания
Гипертермия	12,5 (4)	17,6 (3)
Потливость	6,3 (2)	17,6 (3)
Снижение массы тела	0	0
Снижение аппетита	3,1 (1)	0
Боль в грудной клетке	6,3 (2)	0
Кашель	34,4 (11)	35,3 (6)
Одышка	3,4 (1)	5,9 (1)

Как видно из таблицы 1, существенных различий в группах при сравнении клинко-респираторной симптоматики не было получено.

Далее проводилось сравнение рентгенологических данных, которые позволяют оценить изменения в легочной ткани и лимфатических узлах средостения, характерные для саркоидоза и туберкулеза органов дыхания. Данные результатов сравнения представлены в таблице 2.

Достоверные различия между группами были получены по увеличению размеров лимфатических узлов средостения более чем на 1,0 см (100,0 (II) против 50,0 (I), где $\chi^2 = 12,62$, $p < 0,001$). При саркоидозе органов дыхания (II) очаговые изменения в легких определялись достоверно чаще, чем при туберкулезе (70,6 (II) против 37,5 (I), где $\chi^2 = 4,86$, $p < 0,05$). В то же время при туберкулезе органов дыхания достоверно часто встречались односторонние (40,6 (I) против 11,8 (II), где $\chi^2 = 4,35$, $p < 0,05$) и единичные (62,5 (I) против 29,4 (II), где $\chi^2 = 4,86$, $p < 0,05$) внутрилегочные уплотнения легочной ткани.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости клинической и рентгенологической симптоматики, на основании которых, как правило, проводится постановка диагноза при отсутствии данных о бактериовыделении или при отсутствии патоморфологического исследования диагностического материала (табл. 3).

Таблица 2

Сравнение рентгенологических изменений в группах

Группы	Внутрилегочные уплотнения легочной ткани и увеличение ВГЛУ (%/n)								
	По количеству				По размерам		По однородности		ВГЛУ
	единичные	множественные	односторонние	двусторонние	очаговые	инфильтратоподобные	однородные	неоднородные	
I группа (n = 32) – ТОД	62,5* (20)	37,5 (12)	40,6* (13)	59,4 (19)	96,9 (31)	46,9 (15)	91 (61)	9,4 (3)	50,0 (16)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	29,4 (5)	70,6* (12)	11,8 (2)	88,2 (15)	100,0 (17)	29,4 (5)	100,0 (17)	0	100,0* (17)

* p<0,05 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах;

** p<0,001 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах.

Таблица 3

Показатели диагностической значимости клинической и рентгенологической симптоматики в группах

Методы	ДЧ	ДС	ДЭ	ППЗП	ППЗО
Клинический	54,9	40,9	47,8	71,1	38,2
Рентгенологический	64,7	81,2	75,5	64,7	81,2

Низкую диагностическую значимость имеет клиничко-респираторная симптоматика. Рентгенологические изменения показывают низкую чувствительность при высокой специфичности, что имеет значение при постановке диагноза саркоидоза, но приводит к большому числу ошибок при диагностике туберкулеза органов дыхания. Полученные данные требуют внедрения новых методов, которые могут улучшить дифференциальную диагностику саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

Иммунологические методы могут существенно повысить эффективность диагностики туберкулеза. Был проведен анализ полученных при иммунологическом обследовании данных. Результаты IGRA (interferon gamma release assay) – тестов (QuantiFERON®-TB Gold (QFT), T.-SPOT.TB. тест (T.-SPOT)) представлены в таблице 4.

В группах получены достоверные различия между положительными результатами T.-SPOT (78,1% (I) против 11,8% (II), где $\chi^2 = 19,76$, p<0,001), так же, как по QFT (71,9% (I) против 11,8% (II), где $\chi^2 = 16,05$, p<0,001). Отрицательные результаты тестов как по T.-SPOT (82,3% (II) против 18,8% (I), где $\chi^2 = 18,59$, p<0,001), так и по QFT (88,2% (II) против 25,0% (I), где $\chi^2 = 17,82$, p<0,001 соответственно) в группах также имели достоверные различия. Положительные и отрицательные результаты QFT и T.SPOT тестов в группах были сопоставимы.

Далее проведено сравнение результатов тестов in vivo (проба с Диаскинтестом (ДСТ) и пробы Манту с 2 ТЕ в I и во II группах (табл. 5).

Таблица 4

Результаты QFT и T.SPOT тестов в группах

Группы	T.-SPOT. TB. тест (T-SPOT) (%/n)			QuantiFERON®-TB Gold (QFT) (%/n)		
	Отриц.	Сомнит.	Полож.	Отриц.	Сомнит.	Полож.
I группа (n = 32) – ТОД	18,8 (6)	3,1 (1)	78,1* (25)	25,0 (8)	3,1 (1)	71,9* (23)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	82,3** (14)	5,9 (1)	11,8 (2)	88,2** (15)	—	11,8 (2)

* p<0,001 – при сравнении положительного результата теста в I и II группах;

** p<0,001 – при сравнении отрицательного результата теста в I и II группах.

Таблица 5

Сравнительная характеристика результатов пробы с Диаскинтестом и пробы Манту с 2 ТЕ

Группы	Проба Манту с 2 ТЕ (%/n)			Проба с Диаскинтестом (%/n)		
	Отриц.	Сомнит.	Полож.	Отриц.	Сомнит.	Полож.
I группа (n = 32) – ТОД	15,6 (5)	— (0)	84,4** (27)	18,2 (6)	— (0)	81,3* (26)
II группа (n = 17) – саркоидоз органов дыхания	35,5 (6)	11,8 (2)	52,9 (9)	94,1*** (16)	— (0)	5,6 (1)

* $p < 0,001$ – при сравнении положительного результата теста в I и II группах по ДСТ;

** $p < 0,05$ – при сравнении положительного результата пробы Манту с 2 ТЕ в I и II группах;

*** $p < 0,001$ – при сравнении положительного результата теста в I и II группах по ДСТ.

Как видно из таблицы 5, достоверные различия были получены только между положительными и отрицательными результатами ДСТ (81,3 % (I) против 5,6% (II), где $\chi^2 = 25,49$ $p < 0,001$). По пробе Манту с 2 ТЕ отмечена достоверная разница между положительными результатами чувствительности к туберкулину (84,4% (I) против 52,9% (II), где $\chi^2 = 5,62$, $p < 0,05$) в группах.

При сравнении отрицательных результатов достоверные различия получены только по пробе с Диаскинтестом (94,1% (II) против 18,2% (I), где $\chi^2 = 25,94$, $p < 0,001$), в отличие от пр. Манту с 2 ТЕ (35,5% (II) против 15,6% (I), где $\chi^2 = 2,46$, $p > 0,1$ соответственно).

Сопоставление результатов QFT, T.SPOT теста и ДСТ показало незначительные различия между тестами. Однако следует отметить, что отрицательный результат ДСТ во II группе определялся несколько чаще, чем по IGRA-тестам.

Полученные данные позволили рассчитать показатели диагностической значимости (табл. 6).

Согласно представленным в таблице 6 данным, проба с Диаскинтестом и T-SPOT имеют наиболее значимые показатели. Несколько ниже данные у QFT. Однозначно можно говорить о низкой специфичности пробы Манту с 2 ТЕ.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверных различиях между отрицательными и положительными результатами всех тестов (QFT, T.SPOT теста, ДСТ), за исключением пробы Манту с 2 ТЕ. Показатели диагностической значимости те-

стов сопоставимы друг с другом, где наиболее значимыми оказываются T.SPOT тест и ДСТ. Исключение составляет проба Манту с 2 ТЕ, так как её низкая специфичность свидетельствует о нецелесообразности ее применения в комплексе дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

Выводы

1. Клинические и рентгенологические методы показали низкую диагностическую значимость в дифференциальной диагностике туберкулеза и саркоидоза туберкулезной инфекции, что может служить причиной большого числа ошибок при постановке диагноза туберкулеза.

2. Результаты иммунологических тестов (пробы с Диаскинтестом, TB.SPOT теста и QFT), как отрицательные, так и положительные, сопоставимы друг с другом.

3. Высокую информативность имеют проба с Диаскинтестом, TB.SPOT тест, несколько ниже QFT, в отличие от пробы Манту с 2 ТЕ.

4. Низкая специфичность пробы Манту с 2 ТЕ не позволяет ее применять в комплексе дифференциальной диагностики саркоидоза и туберкулеза органов дыхания.

5. Применение новых высокоинформативных тестов (пробы с Диаскинтестом, TB.SPOT теста и QFT) может существенно повысить эффективность дифференциальной диагностики туберкулеза и саркоидоза органов дыхания.

Таблица 6

Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов

Иммунологические тесты	Показатели диагностической значимости (%)				
	ДЧ	ДС	ДЭ	ПЗПР	ПЗОР
TB.SPOT тест	80,6	87,5	83,0	92,6	70,0
QFT	74,2	88,2	79,2	92,0	65,2
ДСТ	81,3	94,1	85,7	96,3	72,7
Проба Манту 2 ТЕ	84,4	40,0	70,2	75,0	54,5

Литература

1. Борисов, С.Е. Морфологическая характеристика саркоидоза и особенности его диагностики при различных локализациях процесса. Саркоидоз: от гипотезы к практике / С.Е. Борисов, И.П. Соловьева, Е.А. Гончарова; под ред. А.А. Визеля. — Казань, 2004. — С. 56—64.
2. Gupta D. Sarcoidosis and tuberculosis: The same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in pulmonary Medicine*. 2012; 18 (5):506-16.
3. Визель, А.А. Анализ выступлений и тезисов по саркоидозу, представленных на XIII Национальном конгрессе по болезням органов дыхания / А.А. Визель // Пульмонология. — 2013. — №5. — С. 115—118.
4. Визель, А.А. Саркоидоз: реалии текущего момента / А.А. Визель // *Практ. медицина*. — 2008. — Т. 8, № 32. — С. 53—56.
5. Визель, И.Ю. Саркоидоз: современное понимание полиорганного гранулематоза / И.Ю. Визель, А.А. Визель // *Практ. медицина*. — 2011. — Т. 3, № 51. — С. 35—38.
6. Интерстициальные заболевания легких (диссеминированные процессы в легких) // Заболевания органов дыхания / под ред. М.М. Илькович. — СПб.: Нордмедиздат, 1998. — Т. 2 — С. 109—312.
7. Борисов, С.Е. Саркоидоз как биологическая и медицинская проблема / С.Е. Борисов // *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких*. — 2006. — № 4. — С. 4-8.
8. Шмелев, Е.И. Дифференциальная диагностика диссеминированных заболеваний легких неопухолевой природы / Е.И. Шмелев // *РМЖ*. — 2001. — Т. 9, № 21. — С. 24—28.
9. Визель, А.А. Саркоидоз: состояние проблемы и нерешенные задачи / А.А. Визель, И.Ю. Визель // *Пульмонология и аллергология*. — 2010. — №1. — С. 2—6.
10. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate / Lemaire A. et al. // *Ann Thorac Surg*. 2006. 82(4):1185-9. 1189-90.
11. Васильев, И.В. Диагностическая эффективность метода EBUSTBNA для верификации изолированной лимфаденопатии средостения / И.В. Васильев // *Эндоскопическая хирургия*. — 2013. — №2. — С. 199—200.
12. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В.И. Литвинов [и др.] // *Российский медицинский журнал*. — 2009. — № 1. — С. 1—4.
13. Медников, Б.Л. Применение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) для идентификации туберкулезной инфекции / Б.Л. Медников // *Пульмонология*. — 2010. — № 4. — С. 66—70.
14. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгалюк // *Туберкулез и болезни легких*. — 2011. — № 5. — С. 170—171.
15. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А. А. Старшинова [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2012. — № 8. — С. 40—43.
16. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-g assay for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 631-5.
17. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon g assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA*. 2005; 293:2756-61.
18. Губкина, М.Ф. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания у детей и подростков без обнаружения микобактерий при выявлении заболевания: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Ф. Губкина. — М., 2004. — 41 с.
19. Салина, Т.Ю. Информативность использования иммунологического теста (Диаскин-тест®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии / Т.Ю. Салина, Т.И. Морозова, Л.Е. Паролина // *Int. J. Immunorehab*. — 2010. — Vol. 12, № 2. — Р. 122a.
20. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции : дис. ...д-ра. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб.: ФГУ «СПб НИИФ», 2013.- 251с.
21. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty, TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet*. 2000; 356: 1099-104.
22. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761--76.
23. Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, Meldau R, et al. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J*. 2011; 38: 649-656.
24. Чувствительность и специфичность Диаскин-теста при внелегочной локализации туберкулеза у больных с ВИЧ инфекцией и без нее / Л.В. Слогодкая [и др.] // *Иммунология*. — 2011. — № 3. — С. 116-119.
25. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Т.15, № 1. — С. 37-44.
26. Сравнение результатов пробы Манту 2 ТЕ и Диаскинтеста при различных проявлениях туберкулезной инфекции / Н.В. Корнева [и др.] // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — № 6. — С. 49.
27. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis*. 2014; 14 (Suppl. 1): S6.

References

1. Borisov S.E. Morfologicheskaja harakteristika sarkoidoza i osobennosti ego diagnostiki pri razlichnyh lokalizacijah processa. *Sarkoidoz: ot gipotezy k praktike* / S.E. Borisov, I.P. Solov'eva, E.A. Goncharova; pod red. A.A. Vizelja. — Kazan', 2004. — S. 56-64.
2. Gupta D. Sarcoidosis and tuberculosis: The same disease with different manifestations or similar manifestations of different disorders. *Current Opinion in pulmonary Medicine*. 2012; 18 (5):506-16.
3. Vizeľ' A.A. Analiz vystuplenij i tezisov po sarkoidozu, predstavlenykh na XIII Nacional'nom kongresse po boleznyam organov dyhanija / A.A. Vizeľ' // *Pul'monologija*. — 2013. — №5. — S. 115—118.
4. Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: realii tekushhego momenta / A.A. Vizeľ' // *Prakt. medicina*. — 2008. — Т.8, № 32. — S. 53-56.
5. Vizeľ' I.Ju. Sarkoidoz: sovremennoe ponimanie poliorganogo granulematoza / I.Ju. Vizeľ', A.A. Vizeľ' // *Prakt. medicina*. — 2011. — Т.3, № 51. — S. 35-38.
6. Intersticial'nye zabolevanija legkih (disseminirovannye processy v legkih) // *Zabolevanija organov dyhanija* / pod red. M.M. Il'kovich. — SPb.: Nordmedizdat, 1998.- Т.2 — S. 109-312.
7. Borisov S.E. Sarkoidoz kak biologicheskaja i medicinskaja problema / S.E. Borisov // *Problemy tuberkuljoza i boleznej ljogkih*. — 2006. — № 4. — S. 4-8.
8. Shmelev E.I. Differencial'naja diagnostika disseminirovannyh zabolevanij legkih neopuholevoj prirody / E.I. Shmelev // *RMZh*. — 2001. — Т.9, № 21. — S. 24-28.
9. Vizeľ' A.A. Sarkoidoz: sostojanie problemy i nereshennye zadachi / A.A. Vizeľ', I.Ju. Vizeľ' // *Pul'monologija i allergologija*. — 2010. -№1. — S. 2-6.
10. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate/ Lemaire A. et al. // *Ann Thorac Surg*.- 2006.-82(4):1185-9.- 1189-90.

11. Vasil'ev I.V. Diagnosticheskaja jeffektivnost' metoda EBUSTBNA dlja verifikacii izolirovannoj limfadenopatii sredostenija / I.V. Vasil'ev // Jendoskopicheskaja hirurgija. — 2013. — №2. — S. 199-200.
12. Novyj kozhnyj test dlja diagnostiki tuberkuleznoj infekcii / V.I. Litvinov [i dr.] // Rossijskij medicinskij zhurnal. — 2009. — № 1. — S. 1-4.
13. Mednikov B.L. Primenenie allergena tuberkuleznogo rekombinantnogo (Diaskintest®) dlja identifikacii tuberkuleznoj infekcii / B.L. Mednikov // Pul'monologija. — 2010. — № 4. — S. 66-70.
14. Starshinova A.A. Sovremennye immunologicheskie testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnyh limfaticeskikh uzlov u detej / A. A. Starshinova, N. V. Korneva, I. F. Dovgaljuk // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2011. — № 5. — S. 170 — 171.
15. Diagnosticheskie vozmozhnosti sovremennyh immunologicheskikh testov pri opredelenii aktivnosti tuberkuleznoj infekcii u detej / A. A. Starshinova [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkih. — 2012. — № 8. — S. 40-43.
16. Ferrara G, Losi HW, Meacci M, et al. Routine hospital use of a commercial whole blood interferon-g assay for tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 631--5.
17. Kang YA, Lee HW, Yoon HI, et al. Discrepancy between the tuberculin skin test and the whole-blood interferon g assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection in an intermediate tuberculosis-burden country. *JAMA.* 2005; 293:2756--61.
18. Gubkina M.F. Diagnostika i differencial'naja diagnostika tuberkuljoza organov dyhanija u detej i podrostkov bez obnaruzhenija mikobakterij pri vyjavlenii zabolevanija: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk / M.F. Gubkina. — M., 2004. — 41 s.
19. Salina T.Ju. Informativnost' ispol'zovanija immunologicheskogo testa (Diaskin-test®) v differencial'noj diagnostike tuberkuljoza i drugoj legochnoj patologii / T.Ju. Salina, T.I. Morozova, L.E. Parolina // *Int. J. Immunorehab.* — 2010. — Vol. 12, № 2. — P. 122a.
20. Starshinova A.A. Tuberkulez u detej iz semejnogo ocha-ga infekcii: dis. ...d-ra. med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb.: FGU «SPb NIIF», 2013.- 251s.
21. Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty, TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet.* 2000; 356: 1099-104.
22. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-g assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761--76.
23. Ling DI, Pai M, Davids V, Brunet L, Lenders L, Meldau R, et al. Are interferon-γ release assays useful for diagnosing active tuberculosis in a high-burden setting? *Eur Respir J.* 2011; 38: 649-656.
24. Chuvstvitel'nost' i specifichnost' Diaskin-testa pri vne-legochnoj lokalizacii tuberkuleza u bol'nyh s VICH infekciej i bez nee / L.V. Slogockaja [i dr.] // *Immunologija.* — 2011. — № 3. — S. 116-119.
25. Znachenie sovremennyh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detej / P.K. Jablonskij [i dr.] // *Medicinskaja immunologija.* — 2013. — T.15, № 1. — S. 37-44.
26. Sravnenie rezul'tatov proby Mantu 2 TE i Diaskintesta pri razlichnyh projavlenijah tuberkuleznoj infekcii / N.V. Korneva [i dr.] // *Tuberkulez i bolezni legkih.* — 2013. — № 6. — S. 49.
27. Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infect Dis.* 2014; 14 (Suppl. 1): S6.

Авторский коллектив:

Белокуров Максим Андреевич — врач-пульмонолог, аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: maxxxx-3d@yandex.ru

Старшинова Анна Андреевна — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: starshinova_777@mail.ru

Журавлев Вячеслав Юрьевич — руководитель отдела лабораторной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Кирюхина Лариса Дмитриевна — руководитель отделения функциональной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Павлова Мария Васильевна — руководитель отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: mv@spbniif.ru

Чернохаева Ирина Владиславовна — младший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Арчакова Людмила Ивановна — заведующая отделением терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Козак Андрей Романович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением дифференциальной диагностики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий отделением патоморфологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: spbniif_all@mail.ru

Яблонский Петр Казимирович — директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)579-25-95, e-mail: glhirurgb2@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ТЕЛБИВУДИНА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

М.А. Белопольская¹, С.Л. Фирсов¹, Ю.В. Останкова², А.В. Семенов², О.В. Калинина^{2,3}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Efficiency of the telbivudine administration in the third trimester of pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus

M.A. Belopolskaya¹, S.L. Firsov¹, Yu.V. Ostankova², A.V. Semenov², O.V. Kalinina^{2,3}

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg

³ North-West Federal Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 350 млн человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV), не менее половины из которых были инфицированы перинатально или в раннем детстве [1]. Введение в конце прошлого — начале нынешнего века в национальные прививочные календари большинства стран вакцинации новорожденных от гепатита В (ГВ) значительно снизило риск вертикальной передачи этой инфекции. В последние пять лет в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом В детей до года колеблется около одного случая на 100 000 лиц этого возраста, что в 15–17 раз меньше по сравнению с концом 1990-х гг. [2].

До внедрения пассивно-активной иммунопрофилактики новорожденных (иммуноглобулин против ГВ (HBIG) и несколько доз вакцины против ГВ) хронический ГВ (ХГВ) развивался у 70–90% детей, рожденных носительницами поверхностного антигена (HBsAg) и е-антигена (HBeAg) HBV [3]. У новорожденных, получивших иммунопрофилактику, частота вертикальной передачи HBV снижается до 5–10%. Однако при высокой HBV-виремии у матери, несмотря на вовремя проведенную пассивно-активную иммунопрофилактику, в 8–30% случаев происходит инфицирование новорожденных HBV [3–5].

Согласно Российским рекомендациям и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ламивудин, телбивудин и тенофовир можно использовать для профилактики перинатальной и внутриутробной передачи вируса в последнем

триместре беременности у HBsAg-позитивных женщин с высоким уровнем виремии (более 10^{6-7} МЕ/мл). Недавно проведенный метаанализ доказал эффективность телбивудина в снижении частоты вертикальной передачи ГВ [6]. Исследуемая группа включала 306 беременных с ХГВ (средняя вирусная нагрузка 7,66 lg копий/мл), получавших по 600 мг телбивудина в сутки во втором или третьем триместре беременности. Контрольная группа состояла из 270 беременных с ХГВ (средняя вирусная нагрузка 7,39 lg копий/мл), не получавших каких-либо противовирусных препаратов. У большинства беременных прием телбивудина на 28–30-й неделе быстро приводил к снижению вирусной нагрузки до показателя в среднем 2,44 lg копий/мл, что значительно снизило риск вертикальной передачи HBV [6, 7]. Результаты исследования показали полное отсутствие вертикальной передачи HBV в группе женщин, получавших телбивудин, тогда как, несмотря на проведенную всем новорожденным пассивно-активную иммунопрофилактику HBIG и одной дозой вакцины от ГВ, в контрольной группе женщин, не получавших противовирусной терапии, в 8% случаев зарегистрирована вертикальная передача HBV [7].

Клинический случай

Пациентка Т., 27 лет, родом из Архангельска, была направлена в КИБ им. С.П. Боткина в связи с впервые выявленным ГВ при планировании беременности. В анамнезе простудные заболевания, аппендэктомия в 2000 г. Данных о заболеваниях ГВ в семье нет. Употребление наркотиков, пирсинг, татуировки отрицает. При обследовании до

беременности биохимические и гематологические показатели были в пределах нормы. Маркеры гепатитов С и D, ВИЧ-инфекции отрицательны. Степень фиброза, оценка которого была проведена методом фиброэластометрии с помощью аппарата Фиброскан, у пациентки соответствовала стадии F0 по шкале METAVIR. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, у женщин детородного возраста без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем, возможна отсрочка терапии до рождения ребенка.

Данная беременность первая, протекала удовлетворительно. На 29-й неделе у пациентки развился острый пиелонефрит (лейкоциты в моче более 100 в п/зр), который был купирован с помощью нитрофурановых препаратов и уросептиков растительного происхождения. Основные лабораторные показатели пациентки в первом и третьем триместрах беременности представлены в таблице. В связи с высоким риском вертикальной передачи инфекции, обусловленной высокой вирусной нагрузкой и наличием HBeAg, пациентке была назначена противовирусная терапия, старт которой был отложен до 32-й недели из-за острого пиелонефрита.

Таблица

Основные лабораторные показатели

Показатель	I триместр	28–29 нед.	38 нед.
Билирубин	6,5	7,2	5,3
АЛАТ	26	32	17
АСАТ	15	12	
HBeAg (МЕ/мл)	> 125 000	> 125 000	> 125 000
HBV ДНК (МЕ/мл)	> 10 ⁸	> 10 ⁸	> 10 ⁸

С 32-й недели пациентка получала телбивудин (Себиво) в дозе 600 мг один раз в сутки. Несмотря на проводимую терапию, через 6 недель от начала приема препарата (38-я неделя беременности) снижение вирусной нагрузки не было отмечено. В связи с отсутствием первичного ответа на терапию на 38-й неделе был взят образец крови для полного вирусологического исследования.

Секвенирование полного генома HBV проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 500 с ячейкой Standard FC (Illumina, США). Библиотеку готовили из больших перекрывающихся фрагментов генома, полученных методом ПЦР, с использованием набора Nextera XT DNA Sample Prep Kit (Illumina, США). Сборку и анализ генома проводили с помощью пакетов CLC Genomics, LASERGENE, Clustal W, Mega v.5.05. Анализ пол-

ного генома HBV установил, что доминирующим генетическим изолятом был «дикий» вариант вируса субтипа D3 серотипа ауw2, не несущий значимых мутаций в preS/S области, стоп-мутаций в preCore/core, ни одну из мутаций, ассоциированных с резистентностью к телбивудину, ламивудину, тенофовиру, адефовиру или энтекавиру (в положении rt204 располагался метионин (M), в rt80 и rt180 – лейцин (L), в rt181и rt 194 – аланин (A), в rt184 – треонин (T), в rt202 – серин (S), в rt236 – аспарагин (N)).

На 41-й неделе роды самостоятельные, с длительным безводным периодом (7 ч). Родилась девочка, рост 52 см, вес 3860 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Новорожденной сразу после рождения был введен иммуноглобулин против ГВ (Антигеп, 2,0 мл в/м) и вакцина против ГВ (Энджерикс, 1 доза, в/м). Последующие дозы вакцины были сделаны в поликлинике по месту жительства по схеме 0 (в роддоме) – 1 – 2 – 12 месяцев. В связи с приемом телбивудина пациентке был рекомендован отказ от грудного вскармливания.

После родов пациентка продолжала прием телбивудина в течение двух месяцев, но в связи с отсутствием вирусологического ответа на 12-й неделе терапии препарат был отменен. На фоне приема телбивурина и после его отмены (через 1 и 3 месяца) не было отмечено подъема трансаминаз.

Ребенок наблюдался в течение двух лет: HBsAg отрицательный, ДНК HBV отрицательная, биохимические анализы в пределах нормы. В настоящее время снят с учета.

Заключение

Назначение телбивудина в третьем триместре беременности, в совокупности с вовремя проведенной пассивно-активной иммунизацией новорожденного, позволяет предотвратить перинатальное инфицирование даже при таких неблагоприятных факторах, как отсутствие снижения высокой вирусной нагрузки ($>10^8$ МЕ/мл) на фоне приема препарата, наличие HBeAg, длительный безводный период.

Отсутствие вирусологического ответа на телбивудин у беременной с высокой вирусной нагрузкой, инфицированной «диким» штаммом HBV, требует дальнейшего углубленного исследования эпигенетических факторов, влияющих на исход противовирусной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта Шведского института за № 09272/2013 «Балтийское сообщество по контролю и предотвращению угрожающих жизни вирусных инфекций 2013–2016 гг.»

Литература

1. World Health Organization: Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record 2009. 2009, 20-405.

2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск. Под ред. Покровского В.И., Желтухина А.Б. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера. 2013, 168.

3. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;12:452–459.

4. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009;190:489–492.

5. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012;19:e18–e25.

6. Deng M, Zhou X, Gao S et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Virol J. 2012 Sep 4;9:185.

7. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2011, 55: 1215–1221.

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Андреевна – врач-инфекционист поликлинического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-47-51, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com;

Фирсов Сергей Леонидович – заведующий отделением диспансерного наблюдения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-98-32, e-mail: serg-inf@yandex.ru

Семенов Александр Владимирович – заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)-233-34-84, e-mail: nwaid@pasteurorg.ru

Останкова Юлия Владимировна – научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)-232-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Калинина Ольга Викторовна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, д.б.н.; тел.: (812)233-21-49; e-mail: olgakalinina@mail.ru

ХРОНИКА

4 — 8 марта 2015 г. в г. Вена, Австрия состоялся **IX Европейский Конгресс по радиологии ECR-2015**. В числе участников Конгресса были врачи-рентгенологи, радиологи, специалисты по ультразвуковой и функциональной диагностике, медицинские физики, руководители органов управления учреждений здравоохранения, преподаватели кафедр и курсов лучевой диагностики.

В работе Конгресса приняло участие 25 540 делегатов из 122 стран и 300 производителей.

Россию представляло 359 человек. Было представлено 2500 постерных и 1500 устных докладов. Обсуждались вопросы лучевых биомаркеров, радиологии головного и спинного мозга, внутренних органов, гибридного отображения, нейроинфекций, рассеянного склероза, диагностики и терапии онкологических и сосудистых заболеваний взрослых и детей. Проходили курсы обучения в Европейской школе радиологии, курсы European Excellence in Education. В программу обучения входили темы лучевой диагностики и терапии заболеваний внутренних органов, ЦНС, молекулярных лучевых исследований, интервенционной радиологии, медицинской физики, экстренной радиологии.

Особое внимание уделялось современным технологиям МРТ, КТ и ультразвукового исследования, в частности, скоростной доплерографии, микроваскулярной визуализации, динамическому

контрастному дуплексному сканированию; были представлены доклады по технологиям сочетанной УЗИ-МРТ. От ФГБУ НИИДИ ФМБА России был представлен доклад по ультразвуковому мониторингу внутричерепного давления у детей с критическими состояниями на фоне инфекционных заболеваний.

Интерес вызвали доклады по применению нейрорезиологических методик (функциональной МРТ) при нейрореабилитационных мероприятиях с применением ботулотоксина, комбинации ультразвукового и электрофизиологического исследования при мононевропатиях; УЗИ глаз и зрительного нерва; были представлены многочисленные доклады по нейропаразитозам и ценные с практической точки зрения сообщения о клинических случаях. Интерес представляли предлагаемые алгоритмы лучевой диагностики нейроинфекций. Особое внимание уделялось лучевому контролю люмбальной пункции и катетеризации, указывалось на необходимость более широкого его внедрения.

Как и в предшествующие годы, нынешний Конгресс привлек большое внимание специалистов по лучевой, функциональной и ультразвуковой диагностике всего мира, способствовал широкой постановке научных проблем и информированию клиницистов о последних достижениях в данных отраслях. Следующий конгресс пройдет в г. Вена 2 — 6 мая 2016 г.

Подготовил В.Б. Войтенков

16—17 апреля 2015 г. в Алматы (Республика Казахстан) под эгидой международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» состоялась **международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и медицинской паразитологии: современные технологии эпиднадзора, диагностики, лечения и профилактики»**. В конференции приняли участие представители России, Казахстана, Узбекистана и США, общее число участников — более 200 человек. Состоялось одно пленарное заседание (академическая сессия) и 12 секционных заседаний. Было представлено 44 устных до-

клада, 14 лекций, 1 мастер-класс и 37 стендовых докладов.

Особенностью данной конференции явилось оригинальное построение её программы с выделением лекций ведущих ученых (академик РАН Н.И. Брико, академик РАН В.П. Сергиев, профессор С.А. Амиреев, профессор С.М. Харит) в отдельную академическую сессию, которая состоялась в зале университетского театра «Конкордия» в присутствии почти 1000 слушателей. Присутствующие горячо поздравили профессора Сакена Амиреевича Амиреева, одного из апологетов вакцинопрофилактики, с его юбилейными датами — 75-летием со дня рождения и 50-летием научной деятельности.

Основными темами, обсужденными на конференции, были эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями, вакцинопрофилактика, корь, туберкулез, зоонозы, респираторные вирусные инфекции у детей, паразитозы, хронический гепатит С, а также вопросы лабораторной диагностики.

Материалы конференции опубликованы в Приложении к «Журналу инфектологии» Т. 7, № 2, 2015, а также на сайтах: <http://ipoeasid.ru>, <http://journal.niidi.ru> и www.niidi.ru

Подготовил В.М. Волжанин

22–26 апреля 2015 г. состоялся 50-й юбилейный Международный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени (EASL). В этом году местом проведения мероприятия был выбран выставочный центр Reed Messe в г. Вена (Австрия). Трудно поверить сейчас, что это грандиозное по своему масштабу событие, собравшее более 10 000 специалистов в области изучения заболеваний печени (гастроэнтерологов, инфекционистов, педиатров, трансплантологов) взяло свое начало с симпозиума с участием небольшой группы ученых из стран Европы, обсуждавших актуальные на тот момент вопросы гепатологии. С тех пор прошло 50 лет, количество тем для обсуждения значительно возросло, и в связи с этим все более увеличивается интерес к проводимому ежегодно Конгрессу.

Необходимо отметить и еще одно немаловажное событие: в 1985 г., через 20 лет после образования Европейской ассоциации по изучению печени, в свет вышел первый номер *Journal of Hepatology*. Издание этого журнала было обусловлено необходимостью публикации научных работ европейских ученых. На протяжении всего периода своего существования журнал непрерывно развивался, на его страницах находили свое отражение результаты самых передовых исследований в области изучения заболеваний печени и сейчас, по прошествии 30 лет, *Journal of Hepatology* является вторым по значимости в мире изданием, посвященным актуальным вопросам современной гепатологии. В настоящее время руководством EASL принято решение об основании второго журнала, в котором будут публиковаться материалы исследований в области фундаментальных научных знаний. И это еще один важный шаг в реализации основной задачи EASL — содействовать изучению заболеваний печени.

Нельзя не отметить высокую степень организации Конгресса — команда EASL, сотрудники выставочного центра, службы технического обеспечения сделали все возможное для того, чтобы мероприятие прошло на высочайшем уровне.

Программа проведения Конгресса традиционно включала генеральную, параллельные сессии, образовательные семинары, симпозиумы, посвященные фундаментальным научным исследованиям.

EASL особенно внимательно относится к работам молодых ученых, работающих в перспективных областях современной гепатологии, способствует публикации их научных работ, организует различные образовательные мероприятия, встречи молодых специалистов, на которых происходит обсуждение новых идей, перспективных исследований и научных проектов. И ежегодный Конгресс является в этом плане одной из важнейших площадок для такого рода встреч, где результатами своих работ могут поделиться представители научных школ практически всех стран мира, для чего в рамках Конгресса организованы соответствующие семинары, а также форум молодых ученых.

Помимо обсуждения таких важнейших тем, как неалкогольная жировая болезнь печени, неалкогольный стеатогепатит, аутоиммунные заболевания печени, актуальные вопросы современной трансплантологии, оптимизация подходов к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака, особое внимание было ожидаемо уделено вопросам лечения хронического гепатита С. В докладах были представлены результаты многоцентровых международных клинических исследований препаратов с прямым противовирусным действием. И эти результаты отчетливо формируют представление о колоссальном прогрессе в лечении гепатита С, достигнутом в последнее время. Высокий профиль безопасности, удобные режимы дозирования, сокращение длительности лечения при максимально высокой его эффективности — то, на что могут рассчитывать пациент и его лечащий врач при применении этих лекарственных средств. Кроме того, представлены результаты применения уже зарегистрированных препаратов, показана более высокая их эффективность и безопасность по сравнению со стандартными схемами терапии, в том числе у пациентов с тяжелым фиброзом и циррозом печени, а также у больных с рецидивом и отсутствием ответа на проведенную ранее терапию.

В рамках Конгресса, как и в прошлом году, прошла презентация обновленных практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени по лечению вирусного гепатита С, включивших в себя возможные варианты противовирусной терапии пациентов с использо-

ванием зарегистрированных препаратов прямого противовирусного действия в комбинации с пегилированным интерфероном и рибавирином либо в режимах безинтерфероновой терапии.

Подводя итог, можно сказать, что в очередной раз мы стали свидетелями выдающегося события

в научном мире, события, которое из года в год, на протяжении вот уже пятидесяти лет собирает людей, заинтересованных в дальнейшем развитии знаний в области изучения проблем современной гепатологии, а также в совместном поиске путей их решения.

Подготовил к.м.н. В.С. Сукачев

25–28 апреля 2015 г. в Копенгагене (Дания) прошел **25-й ежегодный Европейский конгресс по клинической микробиологии и инфекционным болезням** (25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ECCMID). Как и в предыдущие годы, в конгрессе приняли участие около 10 000 человек из Европы, США, Южной и Латинской Америки, Азии и Африки. Лидерами по количеству делегатов были Англия, Испания и США. Из России на конгрессе было зарегистрировано около 200 участников. Программа конференции включала многие актуальные разделы медицинской микробиологии, но особая роль была отведена проблеме распространения антибиотикорезистентности. Лекции, симпозиумы, мастер-классы, круглые столы, обучающие семинары, встреча со специалистами, все эти формы организации конгресса были сбалансированно разделены на три группы — для специалистов-микробиологов, инфекционистов/врачей-клиницистов и эпидемиологов. Большое количество разных тематик было распределено и в постерных сессиях, всего же было принято около 3000 тезисов. Помимо этого, дополнительно было проведено 27 сателлитных симпозиумов представителями ведущих фармацевтических компаний и разработчиков медицинского оборудования. На выставке были представлены диагностические приборы, микробиологические анализаторы и автоматизированные/роботизированные системы (минилаборатории), реактивы, специализированная литература 162 мировых компаний. Подробнее с программой и материалами конференции можно ознакомиться на сайтах http://www.eccmid.org/scientific_information/final_programme/ и https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/.

Традиционно в рамках конгресса были проведены лекции, круглые столы и мастер-классы по Европейским правилам оценки и интерпретации антибиотикочувствительности (EUCAST). На фоне проблемы вспышки лихорадки Эбола в Африке был организован симпозиум *Ebola virus — lessons of and perspectives from the recent outbreak*. Помимо этого, «вирусологическая» составляющая конгресса включала — тематику проблем Гриппа, ВИЧ/СПИДа и др. Стоит отметить, что в этом году из нашей страны было представлено 2 устных сообщения, 1 лекция и около 60

постерных докладов, что значительно больше, чем в предыдущие годы. Так, внимание заслуживает обзорная лекция М.В. Эдельштейна (НИИХ, Смоленск), посвященная проблеме распространения мультирезистентных клонов грамотрицательных бактерий в симпозиуме *High-risk clones, changing the scenario of multidrug resistance world-wide*. Сотрудник ФГБУ НИИДИ ФМБА России (Санкт-Петербург) В.А. Агеев выступил с докладом с результатами, впервые полученными в России, по полногеномному секвенированию плазмиды, несущей ген карбапенемазы bla KPC2, на секции молекулярной эпидемиологии грамотрицательных бактерий (*Molecular epidemiology of MDR Gram-negatives*). Еще один доклад по этой же проблематике (*Multidrug-resistant and carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in Saint-Petersburg region in Russia*) был сделан Е.А. Баранцевич («СЗФМИЦ» МЗ РФ, Санкт-Петербург). Нарастающая угроза распространения карбапенемаз в мире является чрезвычайно актуальной проблемой, что и отразилось в большом количестве симпозиумов и секций по этому направлению. Другие актуальные вопросы, которые были представлены и обсуждены на форуме, касаются исследований микробиома человека (*What is important in intestinal microbiota transplantation?; Understanding the microbiota: recent breakthroughs*), исследования биопленок и феномена антибиотикотолерантности (*Insights into biofilm associated infections; Antimicrobial tolerance of biofilms: mechanisms and solutions*), проблема диагностики и патогенеза инфекций *C. difficile*, разные аспекты и проблемы диагностики/лечения сепсиса (*Management of severe sepsis and septic shock anno 2015; Sepsis update*), целый ряд микологических и паразитологических секций и симпозиумов. Помимо этого, ряд тематик были посвящены проблемам вакцинопрофилактики, программам организации мер по сдерживанию распространения инфекций и антибиотикорезистентности, проблеме туберкулеза и инфекций, вызываемых грамположительными микроорганизмами. Однако по праву следует подчеркнуть, что ECCMID в этом году показал актуальность двух направлений, в первую очередь, это уже упомянутая проблема MDR — грамотрицательных бактерий, и во-вторых, биоинформатика как уже неотъемлемый элемент в биомедицинских исследованиях. Так, второе направле-

ние по количеству секций/симпозиумов лидировало, более того, все симпозиумы сопровождались очень большим количеством делегатов, превышающих количество мест в залах. Такой интерес абсолютно закономерен, поскольку после бурного внедрения и использования технологий полногеномного секвенирования, на сегодняшний день накопился колоссальный объем информации, который требует анализа, биологической и медицинской интерпретации, и наконец, использование полученных данных в клинической практике. Также, очень интересными были секции, посвященные различным аспектам диагностики, молекулярной диагностике и идентификации бактерий. Особенно интересным стал симпозиум, посвященный принципиально новым методам идентификации бактериальных культур (The next step in diagnostic bacteriology: assessing colony morphology by digital imaging). Так, в настоящее время активно апробируется методика идентификации бактерий на основе морфологии (микроморфологии) колоний с использованием светового потока и лазера с последующей

оценкой большого количества оптических характеристик растущей колонии микроорганизма в среде (методика независимо разрабатывается исследователями в США и компанией Biomerieux, Франция).

Таким образом, ЕССМID как один из крупнейших конгрессов в мире в области медицинской микробиологии и инфектологии, показал основное направление науки и исследований за последнее время — это анализ и осмысление полученных результатов омиксных технологий (в первую очередь, геномики). В большой степени освещена проблема распространения грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, которая уже рассматривается как глобальная угроза мировой системе здравоохранения и мировой экономики. К этому хочется добавить следующее, название одного из симпозиумов было «Last man falling: carbapenem resistance», что можно перевести и перефразировать как — последняя линия обороны человечества прорвана: устойчивость к карбапенемам.

Подготовил В.В. Гостев

12–16 мая 2015 г. в г. Лейпциг, Германия, состоялась **33-я европейская конференция по детским инфекционным заболеваниям ESPID-2015**. В конференции приняли участие 2500 участников — врачей-инфекционистов, эпидемиологов, педиатров, микробиологов, молекулярных биологов, детских хирургов, специалистов лучевой и функциональной диагностики. Россию представлял 31 делегат.

В ходе конференции проходили пленарные заседания, разборы клинических случаев, заседания формата «встреча с профессором» и обзор лучших публикаций. Также были проведены обучение врачей-инфекционистов в рамках мероприятия Walter Marget educational workshop и мастер-класс для врачей-исследователей ESPID research masterclass. Главной тенденцией конференции был мультидисциплинарный подход с отходом от имевшего место в прошлом формата встречи узких специалистов.

В ходе конференции проведено 50 пленарных заседаний, среди представленных устных сообщений особое внимание уделялось норовирусным заболеваниям, вакцинации детей, тропической медицине, лечению и профилактике лихорадки Эбола и кори, лечению вирусных гепатитов, ведению сепсиса и менингита, нетуберкулезным микобактериальным заболеваниям, вакцинации против пневмококков и гриппа, педиатрическому ВИЧ.

Тематика постерных докладов включала инфекции дыхательных путей, тяжелые бактериальные и

вирусные инфекции, неинвазивные бактериальные и вирусные инфекции, диагностические возможности, врожденные инфекции, эпидемиологические вопросы, грибковые инфекции, внутрибольничные и хирургические инфекции, ВИЧ/СПИД, взаимодействие инфекционного агента и хозяина, контроль инфекций, антибиотикорезистентность, инфекции у иммунокомпрометированных пациентов и пациентов, прошедших пересадку органов, фармакокинетику и фармакодинамику антибиотиков, тропические заболевания, заболевания путешественников и паразитарные заболевания, туберкулез и другие микобактериальные заболевания, вопросы вакцинации, зоонозы и трансмиссивные инфекции.

От ФГБУ НИИДИ ФМБА России были представлены доклады С.М. Харит с соавторами «Безопасность и иммуногенность квадριвалентной менигококковой конъюгированной вакцины у русских детей в возрасте от 9 до 23 месяцев» и доклад В.Б. Войтенкова, Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц с соавторами «Ультразвуковое исследование в выявлении повышения внутричерепного давления у детей с менингитами».

Конференция проходила на высоком профессиональном уровне и привлекла большой международный интерес. Следующая, 34-я конференция ESPID-2016 пройдет 10–14 мая 2016 г. в г. Брайтон, Великобритания.

Подготовил к.м.н. В.Б. Войтенков

28 — 30 мая 2015 г. в ФГБУЗ «МЦ Решма» ФМБА России прошла **3-я Межрегиональная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы медицинской реабилитации»**.

Первый день конференции работала сессия «Избранные вопросы реабилитационного се- стринского дела», в ходе которой осуществлялось обучение среднего медперсонала.

В основной программе конференции приняли участие докладчики из различных регионов Российской Федерации: Москвы, Санкт-Петербурга, Иваново, Ярославля, Пятигорска, Железноводска, Костромы, Кисловодска, Нижнего Новгорода, Томска. Были представлены доклады по темам государственной политики в области охраны здоровья населения, организационно-правовых и экономических аспектах медицинской реабилитации, профилактике в системе медицинской реабилитации, медицинской реабилитации в педиатрии, вопросам спортивной медицины, новым методам

функциональной диагностики в медицинской реабилитации.

Большой интерес участников вызвали доклады «Высокотехнологичные методы восстановления для санаторного этапа реабилитации» А.В. Кочеткова и соавт., «Профилактика в системе медицинской реабилитации» Н.Н. Нежкиной и соавт., «Использование информационных технологий для проведения мониторинга физического состояния школьников» С.П. Левушкина.

От ФГБУ НИИДИ ФМБА России был представлен доклад «Современные методики нейрофизиологической диагностики при нейроинфекциях и органическом поражении ЦНС в остром и реабилитационном периодах» В.Б. Войтенкова, Н.В. Скрипченко и А.В. Климкина.

Обсуждение представленных докладов проходило в живой, товарищеской обстановке и отличалось глубиной постановки вопросов и широтой обсуждаемых проблем.

Подготовил В.Б. Войтенков

16–18 сентября 2015 года 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

- Мониторинг заболеваемости природно-очаговыми инфекциями в Сибири и Дальнем Востоке
- Этиология, патогенез и лабораторная диагностика природно-очаговых и других актуальных инфекций
- Этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия природно-очаговых и других актуальных инфекций, включая ВИЧ/СПИД и туберкулез
- Интенсивная терапия неотложных состояний при природно-очаговых и других актуальных инфекциях
- Вакцино- и химиопрофилактика

Рабочая группа Оргкомитета

Ответственные секретари Оргкомитета:
Профессор Аитов Курбан Аитович:
тел. + 7 (902) 5131005; E-mail: aitov@mail.ru

Доцент Волжанин Валерий Михайлович:
тел./факс: + 7(812)347-6453; + 7(921)9613644,
E-mail: scs@niidi.ru

Секретари Оргкомитета
Доцент Захаренко Сергей Михайлович
Тел: + 7 (812) 292-3433; + 7(911)225-7734

E-mail: infectology_vma@mail.ru
Доцент Лебедев Михаил Федорович
Тел: + 7(921)9511791; E-mail: lmf53@mail.ru

Административный секретариат Оргкомитета (прием тезисов, оплата тезисов, предварительная регистрация)

Тел/факс: + 79030949944;
E-mail: veronika-igm.spb@mail.ru
Чадина Вероника Петровна

Предварительная регистрация — до 1 сентября 2015 г.

Тезисы. Срок подачи тезисов — до 1 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).

Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются.

Доклады. Заявки на устные (количество авторов — строго не более двух) и стендовые доклады следует направлять в Оргкомитет до 1 августа

2015 года только по адресу электронной почты: infectology_vma@mail.ru

Полная информация по конференции на сайте <http://ipoeasid.ru>

Информационная поддержка: Журнал инфектологии www.journal.niidi.ru

Вестник инфектологии и паразитологии — www.infectology.ru

9-10 октября 2015 года в Санкт-Петербурге состоится **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».**

Организаторы: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций», Общественная организация «Человек и его здоровье».

Научные направления: эпидемиология и социальная значимость инфекционных болезней в педиатрии, организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей, нейроинфекции, вирусные инфекции, бактериальные инфекции, паразитарные болезни, микозы, госпитальная инфекция, проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия, врожденные инфекции, профилактика инфекционных заболеваний у детей.

Формы участия: аккредитованный участник конгресса, слушатель (без оплаты регистрационного взноса)

Формы представления научных результатов: устный доклад, стендовый доклад (высота 90 см, ширина 60 см, кегль от 16), публикация тезисов.

Научный комитет: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9, НИИ детских инфекций

Ответственный секретарь Оргкомитета: Волжанин Валерий Михайлович

Телефон: +7(812) 347-6453; +7(812) 234-1038, факс: +7(812) 234-96-91; E-mail: scs@niidi.ru.

Административный секретариат: ОО «Человек и его здоровье», тел/факс: +7(812) 380-3155; 380-3156; E-mail: welcome@congress-ph.ru.

Тезисы (не более 3-х от автора). Срок подачи тезисов — до 15 июня 2015 г.

Тезисы докладов направлять только по E-mail: auka@niidi.ru вложенным файлом, выполненном в текстовом редакторе Word (*каждый тезис отправляется отдельным файлом*), вместе с отсканированной квитанцией об оплате публикационного взноса с пометкой в разделе Тема «Тезисы на конгресс, фамилия, инициалы первого автора».

Просим указывать контактный телефон и E-mail, а также сообщать о желании выступить с докладом на конгрессе!

После отправки материалов обязательно убедиться в подтверждении получения Вашего сообщения Оргкомитетом конгресса (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

Квитанция для оплаты публикации тезисов и регистрационного взноса аккредитованного участника размещена на сайте www.congress-ph.ru/contacts/pp. В квитанции указать название мероприятия, назначение платежа, ФИО. Оплату проинформировать до 10 сентября 2015 года

Доклады. Заявки на доклады для включения их в программу конгресса следует направлять в адрес Научного комитета до 15 июня 2015 года только по E-mail: scs@niidi.ru. Ваша заявка будет рассмотрена Научным комитетом не позднее 1 сентября 2015 года. О решении Вам будет сообщено по указанному Вами адресу электронной почты.

Предварительная регистрация — до 10 сентября 2015 г.

Полная информация по конференции на сайте www.congress-ph.ru

Информационная поддержка: Журнал инфектологии — www.journal.niidi.ru; Вестник инфектологии и паразитологии, — www.infectology.ru; www.niidi.ru;

К 70-ЛЕТИЮ ПОБЕДЫ В ВЕЛИКОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВОЙНЕ

2015 год — год, когда человечество отмечает 70-летие Победы советского народа в Великой Отечественной войне.

Этот незабываемый день вошел в историю яркими картинами всеобщего ликования, громом артиллерийских залпов, возвестивших миру об окончании Великой Отечественной войны, о победе советского народа над фашистской Германией. Трагизм и величие, скорбь и радость, боль и память... Всё это — Победа. Яркой негасимой звездой сверкает она на небосклоне отечественной истории. Ничто не может заменить её — ни годы, ни события. Не случайно День Победы — это праздник, который с годами не только не тускнеет, но занимает всё более важное место в нашей жизни.

Для нашей страны эта дата наполнена особым смыслом. Это — священная память о погибших на полях сражений. Это — наша история, наша боль, наша надежда...

Основной долг всех последующих поколений нашей страны — долг перед поколением победителей — сохранить историческую память о Великой Отечественной войне, не оставить в забвении ни одного погибшего солдата, отдать дань благодарности за героический подвиг в Великой Отечественной войне ветеранам войны и трудового фронта.

Год за годом редуют ряды ветеранов, свидетелей тех страшных событий, но мы свято храним память о людях, работавших в нашем институте, которые приближали этот великий День победы, будучи на фронте:

ГОРЯЧКИНА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА
БЛАГОСЛОВЕНСКИЙ ГЕОРГИЙ
СЕМЕНОВИЧ
РОМАНОВА ЕВГЕНИЯ БОРИСОВНА
КАРНАЛОВА АНТОНИНА ВАСИЛЬЕВНА
САВЕЛЬЕВА ВАЛЕРИЯ ВАСИЛЬЕВНА
ЕГОРОВ ВАЛЕНТИН НИКОЛАЕВИЧ
ШАЛЫЙ ЛИЯ СОЛОМОНОВНА

ЛАКОТКИНА ЕВГЕНИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
ДАДИОМОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА
ГРИШИНА АННА АНДРИАНОВНА
ЗИНЧЕНКО АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ
КУРЫЛЕВ АНДРЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ
РЫБАКОВА АЛЕКСАНДРА ИВАНОВНА
СЕМЕНОВА АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВНА
ВОЙТИНСКИЙ ЕВГЕНИЙ ЯКОВЛЕВИЧ
БАБУРОВА СЕРАФИМА ВАСИЛЬЕВНА
ТЕНИТА КЛАВДИЯ СТЕПАНОВНА

Мы не можем не помнить о том, что в годы Великой Отечественной войны во время блокады г.Ленинграда Институт функционировал как детская больница, где лечили и выхаживали детей с алиментарной дистрофией. В это тяжелое время в Институте трудились:

Э.И. Фридман
Т.А. Лебединская
В.Н. Офицера
Д.А. Курицина
Н.М. Кузнецова
М.Г. Данилевич
В.В. Добровольская
М.Л. Цирлина
Б.Л. Каппер
А.Л. Либов
А.Б. Воловик

Особая благодарность работающим с нами до сих пор детям блокадного Ленинграда:

Чупрак Валентине Васильевне
Василец Нине Николаевне
Соколовой Татьяне Анатольевне

Мы помним о тех, кто шел навстречу смерти в боях во имя спасения Родины, о тех, кто своим героическим трудом приближал Победу. Это — день нашей общей Памяти. Это — День Великого Подвига. Спасибо Вам за мирное небо и счастье жить без войны!

Подготовила г.б.н. Е.А. Мурина

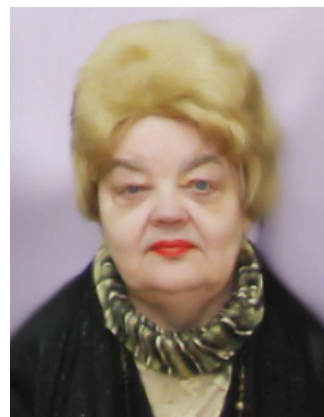
ЮБИЛЕЙ

22 мая 2015 г. отмечает юбилей профессор **Тамара Владимировна Беляева**.

Более 35 лет профессор Т.В. Беляева трудится в 1 Ленинградском медицинском институте — Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.И. Павлова. После окончания 1 ЛМИ в 1970 г. Тамара Владимировна обучалась в клинической ординатуре и очной аспирантуре кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии, затем работала ассистентом, с 1980 г. — доцентом на той же кафедре. Здесь она защитила кандидатскую и докторскую диссертации. С 1999 по 2011 г. профессор Т.В. Беляева возглавляла кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии.

Являясь высококлассным специалистом — преподавателем и врачом — Тамара Владимировна отдает все свои физические и душевные силы обучению и воспитанию студентов, интернов, клинических ординаторов, руководству научной работой аспирантов и докторантов, и, конечно, лечению больных.

Научные интересы профессора Т.В. Беляевой охватывают широкий круг вопросов инфектологии: патогенез, совершенствование диагностики, прогноза и терапии вирусных гепатитов и острых кишечных инфекций, иммунология инфекционного процесса, патоморфология инфекционных болезней, инфекции и беременность и др. За время профессиональной деятельности она опубликовала более 100 научных трудов, является автором рационализаторских предложений и изобретений, соавтор 2 учебников «Инфекционные болезни», один из которых переиздавался 6 раз, 4 переизданий учебника «Тропические болезни», глав по инфекционным болезням Национального руководства по акушерству и гинекологии и 2 руководств «Инфекции, передающиеся половым путём», «Очерков общей инфектологии» и других изданий. Под руководством профессора Т.В. Беляевой защищено 7 диссертаций.



Тамара Владимировна является членом Президиума Межрегиональной общественной организации «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области», членом редакционных коллегий и советов «Журнала инфектологии», журнала «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Журнала акушерства и женских болезней».

Профессор Т.В. Беляева награждена Почетной грамотой МЗ РФ (2000), медалью «Ветеран труда», благодарностями от руководства ПСПбГМУ им. И.П. Павлова.

Тамару Владимировну отличает активная жизненная позиция, профессионализм, верность традициям 1 ЛМИ — ПСПбГМУ им. И.И. Павлова, беспримерное трудолюбие, доброта и милосердие. Она снискала всеобщую любовь и уважение сотрудников кафедры. Трудно найти более чуткого и отзывчивого человека. Тамара Владимировна всегда готова выслушать, дать совет, придти на помощь тем, кто нуждается в ее поддержке.

Коллектив кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии и редколлегия «Журнала инфектологии» сердечно поздравляет Тамару Владимировну с Юбилеем и желает крепкого здоровья, бодрости и оптимизма, новых достижений во всех сферах деятельности.

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ ВАЛЕРИЯ СЕРГЕЕВИЧА МАТКОВСКОГО (24 МАРТА 1925 Г. – 22 ФЕВРАЛЯ 1985 Г.)

24 марта 2015 г. исполнилось 90 лет со дня рождения Валерия Сергеевича Матковского. Родился он в 1925 г. в Ленинграде. В 1942 г. поступил в Военно-морскую медицинскую академию, которую с отличием окончил в 1947 г. Наибольший интерес он проявил к инфекционной патологии, начав с занятий в научном кружке под руководством П.А. Алисова. Увлеченность этим разделом медицинских знаний определила назначение его после окончания академии ординатором инфекционного отделения военно-морского госпиталя в Балтийском флоте, а двумя годами позднее — поступление в адъюнктуру при кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. После успешной защиты диссертации В.С. Матковский был оставлен в академии и прошел путь от младшего преподавателя до начальника кафедры, на должность которого он был назначен в 1967 г.

На протяжении всей своей научной, педагогической и врачебной деятельности В.С. Матковский выступал как верный представитель и пропагандист идей передовой отечественной терапевтической школы. Огромное влияние на творческую атмосферу в коллективе, качество клинической, научной работы, педагогического процесса и воспитание молодого поколения сотрудников кафедры оказывало ядро коллектива кафедры — старшее поколение преподавателей, учеников Н.И. Рагозы и П.А. Алисова: заместитель начальника кафедры профессор А.П. Казанцев, старшие преподаватели В.Г. Бочоришвили, А.И. Иванов, В.М. Леонов, Г.С. Миронов, П.Д. Старшов (защитившие в этот период докторские диссертации), а также доценты В.С. Антонов, Т.А. Левитов, Б.Д. Мебель, Б.А. Мокров, ассистенты О.И. Дмитриев и Л.Н. Жук, врачи-специалисты О.В. Аристовский, В.А. Граменицкий, АН. Малышев, Т.В. Веселовская (биохимик), Г.П. Куруногло (рентгенолог), О.С. Меклер (бактериолог), Е.Н. Немиро (вирусолог), Е.М. Былинкина (заведующая клинической лабораторией).

В этот период коллектив кафедры обновлялся и пополнялся молодыми адъюнктами (Т.М. Зубик, И.И. Бондаренко, А.Б. Белов, Ю.В. Лобзин, М.М. Шепелев, А.К. Шведов) и врачами-инфекционистами, обучавшимися на кафедре в клинической ординатуре, на факультете руководящего состава или на курсах усовершенствования и имев-



шими большой опыт практической работы в войсках и военно-лечебных учреждениях (К.С. Иванов, Ю.И. Ляшенко, В.П. Лихопоев, Ю.П. Финюгеев, В.В. Фисун, Е.И. Калинин, В.К. Расшивалов, В.М. Волжанин, С.В. Поляков).

Талантливый руководитель, В.С. Матковский сумел обеспечить преемственность поколений, воспитание и творческий рост молодого поколения сотрудников в лучших традициях кафедры.

В.С. Матковский был прекрасным клиницистом. Логика диагностического поиска, правильная оценка патогенеза состояния больного позволяли ему определить наиболее рациональную комплексную терапию, обеспечивающую благоприятный исход болезни при самых сложных и тяжелых формах заболевания. Лечебными отделениями руководили опытные хорошо подготовленные клиницисты (докторанты, доктора наук, доценты), что обеспечивало общий высокий уровень работы клиники. В.С. Матковский постоянно заботился о совершенствовании своих клинических знаний и знаний сотоварищей по кафедре, слушателей факультета руководящего состава и академических курсов. Настоящей школой такого совершенствования явились введенные В.С. Матковским

ежемесячные кафедральные клинические конференции, на которых по сей день разбираются больные редкими нозологическими формами, сложные в диагностическом отношении, тяжелые по течению и исходам. Клинические конференции кафедры пользуются большой популярностью и у врачей-инфекционистов городских больниц и поликлиник, регулярно посещающих их.

С целью совершенствования лечебной работы клиники В.С. Матковский уделял много внимания организации соревнования между сотрудниками и лечебно-диагностическими подразделениями клиники, разработке индивидуальных и общеклинических планов. По результатам соревнования кафедра и клиника инфекционных болезней в течение ряда лет занимала первое место в академии по лечебно-диагностической работе и получила на вечное хранение Красное знамя.

Валерий Сергеевич был великолепным лектором и замечательным оратором. Он привлекал аудиторию широкой эрудицией, отточенностью мысли и языка, остротой наблюдений, высокой патриотичностью. Ему принадлежала инициатива организации и проведения в кафедральном коллективе научно-теоретических конференций по философским мировоззренческим проблемам в теории и практике гражданского и военного здравоохранения.

Во время работы В.С. Матковского постепенно происходила смена поколений преподавателей. В разные годы по возрасту уволились и перешли на работу в гражданские учреждения В.Г. Бочоришвили — на должность заведующего кафедрой Тбилисского медицинского института, затем — министра здравоохранения Грузинской ССР, В.М. Леонов — на профессорскую должность в НИИ детских инфекций, С.Е. Карюк — на должность заведующего кафедрой Харьковского медицинского института. Безвременно ушли из жизни профессора Г.С. Миронов и П.Д. Старшов.

Все более активную роль стали исполнять молодые ученики В.С. Матковского из плеяды его сподвижников — К.С. Иванов, Т.М. Зубик, О.И. Кошиль, Ю.И. Ляшенко, Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин.

Под руководством В.С. Матковского профессорско-преподавательский состав кафедры проводил интенсивную научно-исследовательскую работу по всем актуальным для военно-медицинской службы направлениям. Кафедральный коллектив, возглавляемый Главным инфекционистом Министерства обороны СССР, стал в этот период научно-методическим центром инфекционной службы Вооруженных сил по диагностике и лечению инфекционных заболеваний, а особенности медицинской службы МО СССР требовали именно специалистов-ученых высшей квалификации, способных организовать и практически оказать

специализированную медицинскую помощь при различных инфекциях.

Поэтому научная работа кафедры, в отличие от кафедр гражданских вузов страны, разрабатывавших 1–2 научные проблемы, была разнонаправленной и разносторонней.

Для решения проблем совершенствования лечебно-диагностической работы в войсках и лечебных учреждениях СА и ВМФ главными научными направлениями кафедры стали: организация медицинской помощи инфекционным больным в мирное и военное время (А.И. Иванов, В.С. Антонов, Т.А. Левитов, К.С. Иванов, Т.М. Зубик, О.И. Кошиль), разработка принципов, методов и средств интенсивной терапии (Т.М. Зубик, Б.Д. Мебель, К.С. Иванов), медицинская реабилитация инфекционных больных (Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин).

Значительную роль в научной работе продолжали играть традиционные для кафедры направления: патофизиологические механизмы нарушений гомеостаза (В.М. Леонов, П.Д. Старшов, Г.С. Миронов, Т.А. Левитов); состояние гемодинамики и ее коррекция (В.А. Барбинов, Ю.П. Финогеев); особенности течения инфекционного процесса при воздействии различных неблагоприятных факторов (С.Э. Вартанов, О.И. Дмитриев, А.К. Шведов); влияние факторов неспецифической резистентности и иммунитета на течение инфекционного процесса (Ю.И. Ляшенко, М.М. Шепелев, И.Н. Бойко, С.В. Поляков).

Большая целенаправленная научная работа проводилась по изучению клиники, диагностики и лечения военнослужащих наиболее массовыми заболеваниями — острыми респираторными и кишечными инфекциями (А.П. Казанцев, А.И. Иванов, В.С. Антонов, А.Б. Белов, Ю.А. Винакмен, Б.Д. Мебель, Л.Ф. Молчанов, В.В. Фисун) и их осложнений (В.П. Лихопоев, С.Г. Коломиец), ангиной и тонзиллярной патологией (В.Г. Бочоришвили, Ю.И. Ляшенко, И.И. Бондаренко).

Постоянно проводилась работа по инфекциям, актуальным для военнослужащих и гражданского населения: эпидемическому паротиту, орнитозу, микоплазмозу, токсоплазмозу, хламидиозу, перинатальным инфекциям (А.П. Казанцев).

Фундаментальные научные исследования проводились по изучению клиники, диагностики и лечению наиболее актуальных для военно-медицинской службы инфекционных заболеваний у военнослужащих с тяжелым течением и неблагоприятными исходами: ботулизма (Т.М. Зубик, Л.Н. Жук), менингококковой инфекции (К.С. Иванов, Ю.В. Лобзин, А.В. Веровая), гепатитов у обожженных (О.И. Кошиль).

В этот период на кафедре было защищено 8 докторских и 13 кандидатских диссертаций. В.С. Матковский создал оптимальные условия для заверше-

ния, оформления и защиты 5 докторских диссертаций: В.Г. Бочоришвили (1969), Г.С. Миронова (1968), Т.М. Торосова (1969), В.М. Леонова (1971), А.И. Иванова (1972), начатых под руководством П.А. Алисова. Он являлся научным консультантом и руководителем 3 докторских (Ляшенко Ю.И., 1981; Иванов К.С., 1982; Кошиль О.И., 1983) и 13 кандидатских диссертаций (Антонов В.С., 1968; Зубик Т.М., 1971; Финогеев Ю.П., 1973; Барбинов В.А., 1975; Молчанов Л.Ф., 1975; Бондаренко И.И., 1976; Лихопоев В.П., 1977; Фисун В.В., 1978; Шепелев М.М., 1979; Лобзин Ю.В., 1979; Веровая А.В., 1982; Шведов А.К., 1985; Волжанин В.М., 1986).

Были подготовлены и изданы монографии сотрудников кафедры: «Инфекционные болезни с экзантемами» (Иванов А.И., 1970); «Патология внутренних органов у больных ангиной и хроническим тонзиллитом» (Бочоришвили В.Г., 1971); «Орнитоз» (Казанцев А.П., 1973); «Карантинные болезни» (Виноградов-Волжский Д.В., Левитов Т.А., 1975); «Псевдотуберкулез» (Бочоришвили В.Г., Матковский В.С., Антонов В.С., 1976); «Уход за инфекционными больными» (Иванов А.И., 1977); «Терапия вирусных болезней» (Злыдников Д.М., Казанцев А.П., Старшов П.Д., 1979); «Внутриутробные инфекционные заболевания детей и их профилактика» (Казанцев А.П., Попова Н.И., 1980); «Острые кишечные инфекции» (Иванов А.И., 1982); «Ангина» (Ляшенко Ю.И., 1985), «Токсоплазмоз» (Казанцев А.П., 1985).

В.С. Матковский был родоначальником и инициативным проводником в жизнь основных направлений совершенствования учебно-педагогического процесса на кафедре. Прекрасный методист, он постоянно искал и внедрял новые формы эффективного обучения слушателей, повышающие качество усвоения ими теоретических знаний и приобретения клинических навыков.

Исключительно требовательный к себе, он обязывал каждого преподавателя искать наиболее рациональные приемы обучения, апробировать их во время учебных занятий с последующим обсуждением и учетом мнения как преподавателей, так и слушателей. Эффективными для этой цели были плановые открытые занятия, проводимые молодыми преподавателями, и показательные — опытными педагогами. На кафедре были созданы методические разработки для преподавателей по организации и проведению практических занятий с курсантами и слушателями всех факультетов.

С целью систематического повышения педагогического мастерства и профессионального уровня каждого из педагогов с 1972 по 1980 г. на кафедре был создан и активно работал методический семинар под руководством Валерия Сергеевича и его ближайших сподвижников — старших преподавателей. А в 1981 г. по примеру кафедры уже

в масштабе академии был открыт и начал работу нештатный факультет повышения квалификации преподавателей, который без отрыва от педагогической деятельности окончили все молодые преподаватели кафедры, а цикл методической подготовки доцентов — старшие преподаватели.

На кафедре уделялось большое внимание профильности подготовки на различных факультетах с учетом условий предстоящей врачебной деятельности (врачи для Военно-морского флота, авиации, Воздушно-десантных войск, Сухопутных сил, слушатели из различных стран). Были созданы 5 учебно-методических групп, которые разрабатывали различные аспекты преподавания на отдельных факультетах (учебные программы, тематические планы и др.) с учетом особенностей деятельности медицинской службы в различных родах и видах войск.

Был выпущен учебник «Инфекционные болезни» (1970), написанный коллективом кафедры (под редакцией В.С. Матковского и А.П. Казанцева). В 1977 г. был издан новый учебник «Инфекционные болезни» (Матковский В.С., Казанцев А.П.), который был утвержден Начальником ЦВМУ МО СССР в качестве учебника для слушателей, курсантов, а также иностранных военнослужащих, обучающихся в военно-медицинских вузах страны. В эти же годы были изданы «Избранные лекции по тропическим инфекционным болезням» (4 выпуска), предназначенные в основном для слушателей 5-го факультета, прибывших на обучение в академию из тропических стран.

В 1982 г. было создано учебное пособие «Инфекционные болезни со сборником ситуационных клинических задач», которое было первым среди клинических кафедр академии обучающим пособием для курсантов факультетов подготовки врачей.

Были подготовлены и изданы: «Справочник по инфекционным болезням» А.П. Казанцева и В.С. Матковского, выдержавший 3 издания (1973, 1979, 1985); «Справочник по тропическим инфекциям и паразитарным заболеваниям для врачей ВМФ» (Миронов Г.С., Казанцев А.П., 1974); «Справочник корабельного врача» (при участии К.С. Иванова, 1980); «Справочник войскового врача» (при участии В.С. Матковского, 1986). Изданы Указания ЦВМУ МО СССР по клинике, диагностике, лечению и профилактике ряда актуальных для военно-медицинской службы инфекционных заболеваний, разработанные кафедральным коллективом («Гриппа и других острых респираторных заболеваний», 1967, 1984; «Менингококковой инфекции», 1974; «Бактериальной дизентерии и других острых кишечных инфекций», 1975; «Интенсивной терапии», 1978; «Вирусного гепатита А и В», 1983).

Трудно переоценить заслуги В.С. Матковского как организатора военно-медицинской службы. За время руководства кафедрой и выполнения обязанностей Главного инфекциониста МО СССР он сумел доказать большую значимость службы военных инфекционистов. Благодаря его усилиям в Вооруженных силах была создана и постоянно развивается система оказания медицинской помощи инфекционным больным, методическим, координационным и консультативным центром которой является кафедра инфекционных болезней.

Огромное значение имело создание по инициативе В.С. Матковского подсекции инфекционистов терапевтической секции ученого совета ЦВМУ МО СССР, которая объединила усилия военных инфекционистов в деле непрерывного улучшения научно-практической работы. Важными событиями являлись регулярные сборы главных специалистов округов и флотов, которые ста-

ли настоящей школой обмена опытом и поиска путей преодоления трудностей.

За время деятельности В.С. Матковского в должности Главного инфекциониста МО СССР им было подготовлено три поколения ведущих инфекционистов военных округов, групп войск и флотов. Все они были достойными проводниками идей, выработанных на кафедре и воплощенных в творческих практических делах военных инфекционистов. Без преувеличения можно утверждать, что Валерий Сергеевич впервые создал школу военных инфекционистов, объединенных общностью цели и выполняемых задач.

Валерий Сергеевич Матковский скоропостижно скончался 22 февраля 1985 г. и похоронен на академической площадке Богословского кладбища в Санкт-Петербурге.

*Подготовили академик РАН профессор Ю.В. Лобзин
и доцент В.М. Волжанин*

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ЛЕОНИДОВИЧА МУКОМОЛОВА

1 июня 2015 г. после тяжелой болезни на 58-м году жизни скончался заведующий отделом эпидемиологии и заведующий лабораторией вирусных гепатитов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера доктор медицинских наук профессор Сергей Леонидович Мукомолов.

Сергей Леонидович родился 9 апреля 1958 г. в г. Сыктывкар Коми АССР. После окончания в 1981 г. Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института поступил в аспирантуру, которую закончил в 1984 г. В 1985 г. защитил кандидатскую, а в 1995 г. докторскую диссертацию.

В 1986 г. поступил на работу в Институт имени Пастера и возглавил лабораторию иммунодиагностики гепатита. В 1994 г. С.Л. Мукомолов был назначен заместителем директора по научной работе Института. С 2001 по 2007 г. работал в Европейском бюро Всемирной организации здравоохранения, ответственном за программы вакцинации в странах Центральной Азии и Закавказья. В 2003 г. получил ученое звание профессора. С 2007 г. заведовал отделом эпидемиологии и лабораторией вирусных гепатитов Института.

Основная научная деятельность С.Л. Мукомолова была направлена на выполнение исследований в области эпидемиологии, диагностики и профилактики вирусных гепатитов А, В, С и Е. Сергей Леонидович внес крупный вклад в совершенствование теории и практики эпидемиологического надзора за вирусными гепатитами, организацию специфической профилактики вирусного гепатита В, лично участвовал в ликвидации вспышек вирусного гепатита А на различных территориях и выполнял исследования в интересах санитарно-эпидемиологической службы и органов здравоохранения. Им лично и руководимым им коллективом внесен огромный вклад по подготовке нормативных документов по вирусным гепатитам А, В и С. За время работы экспертом Европейского бюро Всемирной организации здравоохранения по заболеваниям, предупреждаемым вакцинацией, им была проделана большая организационно-методическая работа по проведению кампаний массовой иммунизации против кори и краснухи в рамках Расширенной программы иммунизации в странах Центральной Азии (Киргизстан, Узбекистан, Таджикистан, Туркменистан) и Закавказья (Азербайджан, Армения, Грузия). Научно-исследовательская работа С.Л. Мукомолова обобщена



более чем в 200 научных публикациях, из которых 10 статей опубликованы в ведущих международных научных изданиях. Сергей Леонидович вел плодотворную преподавательскую деятельность в Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова и Санкт-Петербургском государственном университете. Под его руководством выполнено и успешно защищено 10 диссертационных исследований. Он был членом нескольких диссертационных советов Санкт-Петербурга.

Сергей Леонидович был светлым человеком, любил жизнь и окружающих его людей, всегда старался им помочь, если они в том нуждались. Он горячо любил свою семью и всегда трогательно о ней отзывался и заботился.

Светлая память о Сергее Леонидовиче Мукомолове навсегда сохранится в сердцах его коллег, друзей, учеников — всех, кто знал этого яркого человека.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»

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.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного 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. 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; с 2005. 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: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, 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, Kamermans 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. Cannabinoids 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 / Карамулин 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. Micro-needles 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, Gerdtz 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. Иностранные 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 тран-

слитерируется, 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 artrite*. 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 vozбудителей острых кишечных инфекций 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).