

# 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, № 3, 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.

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. Леващовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Нецаев 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 Мусабаяев 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 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)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

**Editor in Chief**

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

**Executive secretary**

M.D. professor Gusev D.A.

**Editorial board**

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Belakov N.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

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 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 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 журнал [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru); e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru)

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

Журнал входит в индекс научного цитирования [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru). Статьи из журнала доступны на сайте [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Передовая статья

Лукин Е.П.

К 100-летию открытия возбудителя эпидемического сыпного тифа — *Rickettsia prowazekii* (H. Da Rocha Lima, 1916)  
Вернётся ли сыпной тиф в Россию и Европу? .....5

### Обзор

Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Гончар Н.В.

Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике ....22

### Оригинальные исследования

Гасилина Е.С., Китайчик С.М., Борисова О.В.,  
Богоявленская И.Ю., Кабанова Н.П., Ямщикова И.Г.,  
Бочкарева Н.М., Поляев А.С., Щербинина М.А.,  
Киреева О.А.

Анализ групповой вспышки трихинеллеза у подростков в Самарской области .....33

Денисенко В.Б., Симованьян Э.Н.

Факторы, влияющие на эффективность стартовой терапии у детей с ВИЧ-инфекцией .....37

Елпаева Е.А., Никитина О.Е., Писарева М.М.,  
Шилова И.В., Грешнякова В.А., Грудинин М.П.,  
Киселев О.И.

Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В .....44

Иванис В.А., Кушнарева Т.В., Компанец Г.Г.,  
Верхотурова В.И., Иунихина О.В., Перевертень Л.Ю.,  
Максема И.Г.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом на юге Дальнего Востока России: актуальные проблемы диагностики и терапии .....51

Мартынова Г.П., Соловьева И.А., Безруких Н.А.,  
Баулькина Е.С., Меньщикова М.Л., Белкина А.Б.,  
Колодина А.А.

Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита А у детей в период подъема заболеваемости ....59

Мингазова Э.М., Валишин Д.А., Гильманов А.Ж.,  
Шайхуллина Л.Р.

Анализ изменений показателей сывороточного цистатина С, креатинина и ренального липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом .....64

Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Середя Т.В., Клинова З.А.,  
Колобова Н.С., Осокина А.И.

Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Кемеровской области и Новокузнецке .....72

## CONTENTS

### Lead article

Lukin E.P.

On the 100th anniversary of discovery of epidemic typhus Causative agent — *Rickettsia prowazekii* (H. Da Rocha Lima, 1916).  
Whether typhus will return to Russia and Europe? .....5

### Review

Ermolenko K.D., Lobzin Yu.V., Gonchar N.V.

Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention .....22

### Original Research

Gasilina E.S., Kitaychik S.M., Borisova O.V.,  
Bogoyavlenskaya I.Yu., Kabanova N.P., Yamshchikova I.G.,  
Bochkareva N.M., Polyayev A.S., Shcherbinina M.A.,  
Kireeva O.A.

Analysis Group outbreak of trichinosis in adolescents in the Samara region .....33

Denisenko V.B., Simovanyan E.N.

Affecting factors to effectiveness of starting therapy in children with hiv infection .....37

Elpaeva E.A., Nikitina O.E., Pisareva M.M., Shilova I.V.,  
Greshnjakova V.A., Grudinin M.P.,  
Kiselev O.I.

Genetic variants of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B .....44

Ivanis V.A., Kushnareva T.V., Kompanets G.G.,  
Verkhoturova V.I., Iunikhina O.V., Pereverten L.Yu.,  
Maksema I.G.

Hemorrhagic fever with renal syndrome on south of far east russia: actual problems of diagnostic and treatment .....51

Martynova G.P., Soloveva I.A., Bezrukikh N.A.,  
Baulkina E.S., Menshchikova M.L., Belkina A.B.,  
Kolodina A.A.

Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis A in children during rise of morbidity .....59

Mingazova E.M., Valishin D.A., Gilmanov A.Z.,  
Shajhullina L.R.

Analysis of changes in the serum concentration of cystatin C, creatinine and renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome .....64

Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Sereda T.V., Klinova Z.A.,  
Kolobova N.S., Osokina A.I.

Ixodidae tick-borne infections in Kemerovo region and in Novokuznetsk .....72

<i>Мусатов В.Б., Яковлев А.А., Андреева С.Г., Иванова М.В.</i> Клиническое значение определения вирусной нагрузки вич в спинномозговой жидкости у ВИЧ-инфицированных пациентов .....79	<i>Musatov V.B., Yakovlev A.A., Andreeva S.G., Ivanova M.V.</i> Clinical value of determination HIV viral load in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients .....79
<i>Чечеткин А.В., Данильченко В.В., Касьянов А.Д., Макеев А.Б., Солдатенков В.Е., Чеботкевич В.Н.</i> Профилактика посттрансфузионного вирусного гепатита с при переливании донорской крови и ее компонентов.....85	<i>Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Kasyanov A.D., Makeev A.B., Soldatenkov V.E., Chebotkevich V.N.</i> Prevention of post-transfusion hepatitis c transmission through donor blood and its components.....85
<i>Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.</i> Определение резистентности <i>Candida spp.</i> к антифунгальным препаратам системного действия эпсилотрическим методом (E-тест) с учетом вида-специфических особенностей кандид .....91	<i>Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.</i> Determination of resistance <i>Candida spp.</i> to antifungal agents with systemic action epsilometric method (E-test) with the species-specific characteristics of <i>Candida</i> .....91
<i>Медкова А.Ю., Каратаев Г.И., Шевцова З.В., Матуа А.З., Семин Е.Г., Амичба А.А., Сinyaшина Л.Н., Конджария И.Г., Баркая В.С., Миквабия З.Я., Гинцбург А.А.</i> Эпизоотический очаг коклюша у обезьян вида <i>Papio gamadryas</i> .....103	<i>Medkova A.Yu., Karataev G.I., Shevtsova Z.V., Matua A.Z., Semin E.G., Amichba A.A., Sinyashina L.N., Kondzariya I.G., Barkaya V.S., Mikvabia Z.Ya., Gintsburg A.L.</i> Epizootic pertussis focus of hamadryad baboons.....103
<i>Носик А.Г., Ильясов Ю.Ю., Линь Ф.К., Дмитриев А.В.</i> Молекулярно-эпидемиологическая характеристика стрептококков, выделенных у детей младшего школьного возраста во Вьетнаме .....112	<i>Nosik A.G., Il'yasov Yu.Yu., Lin F.K., Dmitriev A.V.</i> The molecular epidemiological characteristics of streptococci isolated from primary school children in Vietnam.....112
<i>Нечаев В.В., Федуняк И.П., Погромская М.Н., Щербак Л.Л., Пожидаяева Л.Н., Диевская В.В., Гренберг А.Ф., Хмелькова И.А., Шкварок Ю.М., Иванов А.К.</i> Эпидемиологические особенности дельта-сочетанной и множественной инфекции в Санкт-Петербурге .....119	<i>Nechaev V.V., Fedunyak I.P., Pogromskaja M.N., Scherbak L.L., Pozhidaeva L.N., Dievskaya V.V., Gronberg A.F., Hmelkova I.A., Schkwarok U.M., Ivanov A.K.</i> Epidemiological features Delta together multiple infection in Saint-Petersburg .....119
<i>Старшинова А.А., Пантелеев А.М., Васильева Е.В., Манина В.В., Павлова М.В., Сапожникова Н.В.</i> Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией .....126	<i>Starshinova A.A., Panteleev A.M., Vasil'eva E.V., Manina V.V., Pavlova M.V., Sapozhnikova N.V.</i> Application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients.....126
<b>Хроника</b> .....131	<b>Chronicle</b> .....131
<b>Правила для авторов</b> .....135	<b>Instruction to autor</b> .....135

## К 100-ЛЕТИЮ ОТКРЫТИЯ ВОЗБУДИТЕЛЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО СЫПНОГО ТИФА – *RICKETTSIA PROWAZEKII* (Н. ДА РОША ЛИМА, 1916) ВЕРНЁТСЯ ЛИ СЫПНОЙ ТИФ В РОССИЮ И ЕВРОПУ?

Е.П. Лукин

48 Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад  
(Московская область), Россия

**On the 100th anniversary of discovery of epidemic typhus  
Causative agent – *Rickettsia prowazekii* (H. Da Rocha Lima, 1916).  
Whether typhus will return to Russia and Europe?**

E.P. Lukin

Russian Federation Ministry of Defense 48 Central Research Institute, Sergiev Posad (Moscow Region)

### Резюме

*Цель исследования: подтвердить оптимальный прогноз ликвидации сыпного тифа.*

*Метод исследования: поисково-аналитический.*

*Результаты: дана характеристика риккетсиоза Провачека в России и сопредельных странах после Второй мировой войны. Заболеваемость прекратилась, иммунитет населения в России и на Украине снизилась с 15,0–23,6% в 1950–1960-е гг. до 1,4–0,78% в конце XX – начале XXI вв. (вплоть до полного исчезновения). Рассчитан коэффициент рецидивности (КР), и показано его возрастание (1:1000 – 1:1500 в первые 10–15 лет после заболеваний первичной формой и до 1:52 000 спустя 60 лет) по мере отдаления от времени заболевания первичной формой болезни. Отрицается возможность возврата эпидемической формы, подчеркивается необходимость организации контейнента штаммов риккетсий Провачека.*

**Ключевые слова:** риккетсиоз Провачека, эпидемический и спорадический (болезнь Брилла) сыпной тиф, заболеваемость, коэффициент рецидивности, прогноз.

### Введение

В 1913 г. чех Станислав Провачек, изучая эпидемиологию сыпного тифа в Сербии, независимо от аналогичных исследований Г.Т. Риккетса в Мексике, обнаружил в кишечниках платяных вшей, напивавшихся на больных, морфологические образования палочковидной формы. В январе 1915 г. в лагерном лазарете для русских военнопленных в Хотебусе (ныне г. Котбус, Германия) он заразился сыпным тифом и 17 февраля того же года скончался, несмотря на заботливый уход его коллеги бразильца Да Роша Лима. Последний подтвердил, что обнаруженные С. Провачеком палочки действительно являются возбудителем эпидемического

### Abstract

*The aim: to confirm the optimal forecast of typhus elimination.*

*The research method: searching and analytical.*

*Results: characteristics of rickettsiosis prowazekii in Russia and neighboring countries after the second world war are presented. The incidence has stopped, the immune population in Russia and Ukraine has decreased from 15,0–23,6% in the 1950–1960s down to 1,4–0,78% at the end of XXth and at the beginning of XXIth c. (until the complete disappearance). The recurrency coefficient (RC) was calculated, and its increase (1:1,000 – 1:1,500 in the first 10–15 years after primary form of the disease up to 1:52 000 after 60 years) further from the time of primary form of the disease was shown. Possibility of the return of the epidemic form is negated, the need for containment of *R. prowazekii* strains is stressed.*

**Key words:** rickettsiosis prowazekii, epidemic and sporadic (Brill disease) typhus, morbidity, recurrency coefficient, prognosis.

сыпного тифа, известного также под такими названиями, как вшивый, тюремный, военный, голодный, корабельный тиф, венгерская болезнь и другие номинации [1–3].

Выделение тифа с высыпаниями у завшивленных больных в самостоятельную нозологическую единицу произошло раньше – в первой половине (США) – середине (Европа) XIX в. [1]. Полагают, что в России болезнь стала эндемичной с XVIII в. В последующем сыпной тиф в России не прекращался. Эпидемии болезни возникали в период Отечественной войны 1812 г., русско-турецкой войны (1827–1828 гг.), русско-персидского конфликта (1828–1829 гг.), польской кампании (1831 г.), Крымской войны (1854–1856 гг.),

в годы освобождения Болгарии от османского владычества (1877–1878 гг.). В конце XIX – начале XX вв. тиф постоянно регистрировали среди населения России с минимальным (30 050 в 1883 г. и 51 984 больных в 1907 г.) и максимальным (184 142 в 1893 г. и 180 724 заболевших в 1909 г.) ежегодным количеством случаев [4, 5]. Наиболее значительные масштабы болезнь приобрела в годы гражданской войны (1918–1922 гг.): в стране переболело примерно 25 млн человек, из них в 1921–1922 гг. – 2,035 млн, из которых 17,3% умерли [3]. В годы Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) эпидемии сыпного тифа свирепствовали среди населения Белоруссии, Молдавии, Украины и временно оккупированных областей России, охватив около 1 млн человек. Болезнь была широко распространена на территориях сопредельных с СССР Венгрии (3496 больных, 1945 г.), Польши (более 80 000 случаев, 1942 г.), Чехословакии (1264 случая, 1943 г.), Румынии (76 412 больных, 1945 г.), а также Турции (4143 в 1943 г. и 3251 заболевших в 1944 г.) [5–7]. В Советской армии за эти годы из 30 млн человек, призванных в ее ряды, сыпным тифом переболело 136 тыс. военнослужащих.

К 1960-м гг. эпидемии и крупные вспышки данной нозоформы в СССР и сопредельных странах Европы были ликвидированы [1, 8–10]. Болезнь сохранялась, в основном, в форме довольно многочисленных спорадических повторных заболеваний, не связанных между собой, и вне источника заражения. Эту форму в 1930-е гг. номинировали на Западе как болезнь Брилля – Цинссера, тогда как в России ее существование долгие годы отрицалось или подвергалось сомнению [1, 11, 12]. По поводу возможности искоренения сыпного тифа как нозологической единицы высказывались как пессимистические [3, 13–16], так и оптимистические прогнозы [2, 9, 17].

**Цель исследования** – подтверждение оптимистического прогноза ликвидации сыпного тифа на основе современной информации об инфекции и ее возбудителе.

### Результаты и обсуждение

Открытие С. Провачека послужило фундаментальной научной базой для прогресса в изучении разнообразных аспектов данной нозоформы, включая эпидемиологию болезни, взаимоотношение возбудителя с переносчиком и его экологию, патогенез и патоморфологию заболевания, разработку средств и способов диагностики, лечения и профилактики болезни, перспектив и сроков ее ликвидации [9, 14, 18]. Бесспорна связь эпидемий классического сыпного тифа с платяными вшами *Pediculus humanus humanus* L, 1758. За 100 лет со времени открытия С. Провачека вскрыта эпидеми-

ологическая цепь распространения инфекции, ее составляющие элементы, изучен жизненный цикл возбудителя, детерминированы эндотелиальные клетки сосудистой системы как основные клетки-мишени [19, 20]. Их поражение риккетсиями приводит к дезорганизации свойственных им многообразных физиологических функций, вызывает каскад патологических реакций и нарушение гомеостаза организма инфицированных. Возникает состояние эндотелиальной дисфункции. Оно отражает генерализованный процесс расстройства регионарного и системного кровообращения, увеличения прокоагулянтной, проагрегатной и антифибринолитической активности крови, повышение провоспалительного потенциала и цитокинового статуса макроорганизма [19–21]. Подтверждено существование двух форм болезни – первичной и рецидивной, известной как болезнь Брилля – Цинссера [1–3, 11, 13].

К 1990-м гг. эпидемическая форма практически ликвидирована в масштабах земного шара. Болезнь была исключена из перечня инфекционных заболеваний, подпадающих под действие международной конвенции о санитарной охране границ. Превентивная иммунизация специфическими вакцинами признана избыточным и нерациональным мероприятием [17, 23]. В отдельных странах Африки (Бурунди, Руанда, 1990 г.) и Латинской Америки (Мексика, 1983 г.) были зарегистрированы 19 (в Руанде – 18, в Бурунди – 1 [14]) и 21 больной соответственно с первичной формой заболевания [10, 14, 22]. Гражданская война в Бурунди (1993–1995 гг.) нарушила период эпидемиологического благополучия по классической форме болезни в этой стране и спровоцировала в 1995–1997 гг. крупную эпидемию с охватом более 45,5 тыс. человек. Эпидемию удалось эффективно остановить применением доксициклина и перметрина [15].

Первичные заболевания связаны с платяными вшами, вторичные возникают без их участия, обусловлены активацией латентно сохраняющегося возбудителя в организме переболевших. Последняя реализуется под влиянием охлаждения, стрессового состояния, интеркуррентного заболевания, хирургической операции или иных, еще не установленных факторов, снижающих иммунологическую резистентность пациентов, некогда перенесших первичную форму болезни. Этиологически обе формы болезни обусловлены одним и тем же возбудителем, без изменения его иммунобиологических свойств. Вследствие унитарности патогена, вызывающего идентичные по симптоматике формы болезни, допускают унифицированное название заболевания, а именно – риккетсиоз Провачека, с обязательным выделением двух ее клинико-эпидемиологических разновидностей [2, 9, 17, 24].

Микроскопически риккетсии Провачека представлены внутриклеточными (внутрицитоплазматическими, в отличие от риккетсий Риккетса) бактериями палочковидной, реже — кокковидной формы с грам-негативной морфологией. Размножаются простым бинарным делением со средним интервалом в перmissive условиях 8–9 ч. На монослое фибробластов куриных эмбрионов формируют негативные колонии («бляшки») мелких размеров (0,5–1,5 мм), гемолизуют эритроциты теплокровных животных. Для нормальной репродукции нуждаются в метионине, в его отсутствие или под влиянием других сдерживающих факторов синтез риккетсиальной РНК ингибируется, рост и деление в клетках-мишенях прекращается, формируются «покоящиеся» («споровые») формы риккетсий [25, 26]. Именно они предположительно обеспечивают персистенцию частиц возбудителя в организме людей, переболевших первичным тифом. В частности, от здоровых людей, перенесших эту форму тифа более чем 28 и 42 года тому назад, в 2 из 31 попытки были выделены типичные изоляты сыпнотифозных риккетсий [27]. В наблюдениях по изучению персистенции риккетсий Провачека в организме экспериментально инфицированных хлопковых крыс, наиболее чувствительных к риккетсиозам, подтверждено сохранение возбудителя с выделением его из органов животных на протяжении 6–9 месяцев (срок наблюдения) после заражения [28–30]. Для заражения данного вида животных достаточна доза из 10 отдельных частиц возбудителя [27].

Несомненно, риккетсиоз Провачека является строгим антропонозом. Внечеловеческий резервуар существования его возбудителя сомнителен. Вскрытый F.M. Vozeman et al. в 1973 г. уникальный по происхождению «лесной» цикл циркуляции риккетсий, близких к риккетсиям Провачека, исключаящий человека, связан с южно-американскими белками-летягами *Glaucotomys volans* и их эктопаразитами (блохи, вши) [31, 32]. Полагают, что он сформировался на территориях юго-восточных штатов США в период войн XVIII в. и массовой миграции людей в XIX в. как результат тесного контакта последних с животным миром этих территорий [33, 34]. В эпидемиологии данного риккетсиоза «лесной» тиф в последующем какой-либо роли не сыграл. В этом цикле люди эпизодически, случайно заражаются без участия переносчиков за счет вдыхания аэрозоля из пылевидных частиц высохших фекалий членистоногих, паразитирующих на инфицированных белках. Со времени открытия «лесного» цикла в США зарегистрированы 45 первичных и 1 рецидивный случай риккетсиоза, связанного с белками-летягами [32, 34]. На других континентах земного шара, включая Южную Америку, а также сопредельные с США страны (Ка-

нада, Мексика), подобный цикл не выявлен. Последняя крупная вспышка эпидемического тифа в США относится к 1892–1893 гг.; Канада свободна от этой формы риккетсиоза с 1847–1848 гг., Мексика — с 1983 г. [22, 35].

Рецидив болезни возникает спонтанно у ранее переболевших первичной формой риккетсиоза, спустя длительный, непредсказуемый интервал времени. Его продолжительность между первым проявлением и рецидивом длится от 1 до 70 лет [7, 13, 16, 36–45]. В наблюдениях по Киргизии, России (г. Ленинград), Таджикистану, Узбекистану и Украине в 1950–1980-е гг. повторный тиф реализовался в интервале 2–5 лет у 0,2% ранее переболевших, спустя 5–10 лет — у 6,8%; 11–20 лет — у 32,3%; 26–50 и более лет после первого заболевания — у 30,7–64,0% [1, 38, 40, 45]. Исследованием иммигрантов (n=156) на неэндемичной территории (США) установлено, что у 61,0% обследованных рецидив произошел в первые 10–20 лет, у 30,9% — в третьем и у 9,0% — в четвертом и более десятилетия после перенесенной в прошлом первичной формы болезни [27].

Клинически повторные заболевания развиваются так же, как и первичный тиф. Появляется и нарастает лихорадка с выраженной головной болью, нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, высыпаниями на коже и изменениями в гемодинамике. Болезнь протекает преимущественно как недомогание легкой и средней степени тяжести, поскольку возникает в иммунном организме, сопровождается менее выраженной и кратковременной риккетсиемией [11, 45–47]. Последнее снизило возможность подтверждения специфичности болезни методом ксенодиагностики (выделение риккетсий подсадкой на больного платяных вшей) с 10,0–100,0 до 1,0–5,0% [11, 35, 41, 48, 49].

Отличительным признаком болезни Брилля является меньшая летальность. За 50-летний период наблюдения за больными спорадической формой в России и бывших союзных республиках она не превысила 0,8%. Среди 1684 больных в г. Москве за 1960–1964 гг. умерло 8 пациентов (0,46%); из 712 больных спорадической формой, госпитализированных в больницу им. С.П. Боткина, г. Ленинград, в 1956–1960 гг., — 2 пациента (~0,3%), в 12 административно-территориальных образованиях Центральной России за 5-летие (1960–1964 гг.) летальный исход зарегистрирован у 45 (0,6%). Летальные исходы обычно развивались у больных старших возрастов на фоне сопутствующих преморбидных заболеваний, осложненных сердечно-сосудистой патологией. Непосредственной причиной смерти служили тромбоз и эмболия жизненно важных сосудов — легочной артерии, коронарных сосудов сердца или мозга, реже — пневмония и

отек легких [2, 44, 49–51]. Напротив, для эпидемической формы риккетсиоза характерна более высокая смертность: среди госпитализированных больных в диапазоне 8,4–30,0; до 53,0% [1, 2, 10, 48, 50]. Следует отметить, что после внедрения в практику лечения первичных сыпнотифозных больных в 1960-гг. антибиотиков тетрациклиновой группы, особенно доксицилина, летальность среди этой категории больных снизилась до 0,5–3,8% [10, 14, 18, 47].

Рецидив болезни в завшивленных семьях с низкими социально-экономическими условиями жизни иногда служил причиной новых случаев первичного риккетсиоза с формированием цепочки заболеваний [7, 9, 37, 52–55]. В Российской Федерации с 1961 по 2013 г. выявлено и официально зарегистрировано 36 150 пациентов, перенесших ту или иную форму заболевания (табл. 1).

По данным раздельной регистрации (с 1978 г. по настоящее время), из общего количества 5429 пациентов 1063 (19,6%) отнесены к эпидемической форме, 4366 (80,4%) – к рецидивной. С 2001 по 2013 г. учтены 76 случаев обеих форм, из них 67 верифицированы как болезнь Брилля и 9 – как эпидемическая, хотя они отражают одиночные заболевания, все – вне связи с переносчиком. В 2012 г. отсутствовали обе формы, в 2013 г. зарегистрировано 2 случая болезни Брилля у лиц старше 17 лет в Воронежской (1 случай) и Самарской (1 случай) областях [56, 57]. На сопредельных с Россией территориях бывших союзных республик СССР, в частности, Азербайджана, Белоруссии и Украины, процесс ликвидации риккетсиоза развивался аналогично, с некоторым отставанием по Украине. Азербайджан свободен от инфекции с конца 1970-х гг. К середи-

не 1980-х гг. иммунитет населения к риккетсиям Провачека в этой республике снизилась до 1% [58]. Такой же примерно уровень (1,4%) наступил в Казахстане и России [59], а затем и на Украине (0,78%) [60] в конце XX – начале XXI вв. (табл. 2, 3).

Среди населения Украины и Белоруссии с 1964 г. возникали исключительно случаи рецидивного тифа, и не было зарегистрировано ни одного летального исхода [41, 47]. В 1990-е гг. преобладали (57,9%) пациенты в возрасте 60 лет и старше [47]. В 2001, 2003, 2005 и 2006 гг. на Украине отсутствовали случаи болезни Брилля [60]. Очевидно, что Азербайджан, Украина и Россия практически освободились от обеих форм риккетсиоза. В научно-прикладном аспекте риккетсиоз Провачека как самостоятельная нозологическая единица на данных территориях по существу ликвидирован.

За 50-летний период наблюдения и признания в этих странах существования болезни Брилля как своеобразной формы сыпнотифозного риккетсиоза имела место гипердиагностика его эпидемической формы [24, 47]. Следует учесть, что дифференциальную диагностику форм болезни нетрудно провести по эпидемиологическим признакам каждого конкретного случая. Для этого достаточно двух показателей: одиночность заболевания и отсутствие связи с переносчиком [24, 47, 48]. С 1961 г. первичная форма данного риккетсиоза реально проявилась в РФ всего в 14 эпизодах, разобщенных во времени и территориально. Из них в 12 развились небольшие семейные вспышки с формированием цепочек из 1–8 связанных между собой заболеваний, с непременным вовлечением в эпидпроцесс детей и подростков.

Таблица 1

## Заболееваемость сыпнотифозным риккетсиозом в России, 1961–2013 гг. [56–58]

Годы учета	Зарегистрировано больных, в том числе			Кратность снижения заболеваемости***
	эпидемической формой	спорадической (болезнь Брилля)	обеими формами	
1961–1970	22 349	Н.д.*	22 349	–
1971–1977	8372	Н.д.	8372	2,67
1978–1980	556	1648	2204**	–10,1
1981–1990	430	2208	2638	–8,47
1991–2000	68	443	511	43,7
2001–2011, 2013	9	67	76	–300
2012	Заболевания отсутствовали			
Всего	31 784	4366	36 150	–294,0

\* Н.д. – нет данных;

\*\* Раздельные данные по учету двух форм риккетсиоза в РФ опубликованы с 1978 г. В действительности спорадическая заболеваемость превалировала в СССР с 1950-х гг. [8, 44];

\*\*\* По отношению к заболеваемости за 1961–1970 гг.

Таблица 2

**Иммунологическая структура населения России к риккетсиозу Провачека, по данным серологического мониторинга (РСК), 1957–1999 гг.**

Регион, годы исследования		Количество испытанных сывороток (обследованных лиц)	Из них положительные в РСК с антигеном риккетсий Провачека, %	Кратность снижения (элиминации лиц с плюсом антителами)	Источник
гг. Москва, Горький, Казань, Куйбышев, Свердловск, Смоленск	1957 – 1959	1256, 1207**, 929*, 1463, 1691, 765 соответственно. Всего: 7311	17,5; 9,8; 14,8; 27,7; 9,6; 11,3 соответственно Хср = 15,0	–	[1]
г. Москва и Московский регион	1997 – 1999	788*	1,4	За 40 лет ~12,5	[59]
г. Смоленск и область	1960	481	8,77	За 20 лет 4,4	[61]
	1981	1240**	2,82		
Вологодская обл. Псковская обл.***	1957 – 1959	1057	21,5 25,8 Хср = 23.65		[62]
Вологодская обл. Псковская обл.	1968 – 1970	2191	3,1	За 10 лет ~7,0 и 3,4, соответственно	[11]
		2245	7,7		
г. Саратов	1965	500	5,2	За 15 лет 2,4	[63]
	1981	500	2,2		
Области: Астраханская, Архангельская, Воронежская, Куйбышевская, Новгородская, Ростовская, Рязанская, Саратовская, Тульская, Коми АССР; Алтайский край, Удмуртская АССР, Ямало-Ненецкий национальный округ	1975 – 1989	Исследованный массив сывороток в каждом регионе охватывал от 1087 до 100 000 образцов	1,8; 1,5; 1,2; 0,19; 2,8; 7,7**; 1,73*; 5,0; 2,2; 2,0; 3,3; 4,1 соответственно Хср = 1,85 (без Новгородской обл. или 2,25 с ее данными)	За 20 – 25 лет ~6,6	[11, 36, 37, 46, 64 – 69]

\* В возрастной группе до 20 лет иммунных не выявлено.

\*\* В том числе сыворотки крови от лихорадящих больных с неустановленным диагнозом.

\*\*\* В период оккупации области немецко-фашистскими войсками население в значительной степени страдало от сыпного тифа

Таблица 3

**Иммунологическая структура населения сопредельных с Россией стран, по данным серологического мониторинга, 1957–2006 гг.**

Регион, годы исследования		Количество исследованных сывороток (обследованных лиц и его особенности)	Из них положительных в РСК с антигеном риккетсий Провачека	Кратность снижения (элиминации лиц с плюсом антителами)	Источник
Азербайджан	1978 – 1981	1735	2,3	3 – 6 лет ~2,3	[3]
	1984	15139	1%		

Продолжение таблицы 3

Регион, годы исследования		Количество исследованных сывороток (обследованных лиц и его особенности)		Из них положительных в РСК с антигеном риккетсий Провачека		Кратность снижения (элиминации лиц с плюсом антителами)	Источник	
Белоруссия	Гомельская обл.	1960 – 1962	1582 несыпнотифозные больные		13,2	Хср = 13,1	–	[1]
			2770 здоровое население		13,0			
	г. Минск	1962 – 1964	19 223	Подростки 15 – 19 лет	5,83	Хср = 17,75	–	[41]
				Взрослые 60 – 69 лет	29,7			
		1966 – 1968	Подростки 15 – 19 лет		1,26	Хср = 17,78	–	[41]
			Взрослые 60 – 69 лет		34,5			
По республике в целом	1962 – 1964	18 719 городское население*		18,45		–	[41]	
		2295 сельское население		21,04				
	1960 – 1968	54489			Хср = 15,55			
Казахстан	Области: Алма-Атинская	1959 – 1960	788		9,26	Хср = 11,2	–	[71]
	Восточно-Казахстанская		844		16,8			
	Семипалатинская		1738		7,7			
	г. Алма-Ата	1957 – 1959	1930 (доноры)		23,0	Хср = 16,0		[71, 72]
			322 (здоровые)		9,0			
По республике	1978 – 1979	2126 (доноры)		4,4	Хср = 2,9	За 20 лет ~5,2 – 6,4	[73, 74]	
		716**		1,4				
Молдавия		1960 – 1966	1009		18,73	За ~25 лет ~8,5	[75]	
		1965 – 1966	–		17,0		[76]	
		1987 – 1989	700		2,2		[77]	
Грузия	г. Тбилиси и сельское население	1980 – 1984	2100		0	–	[78]	
	Аджарская АССР	1980 – 1984	577**		0,9-1,4			
Таджикистан	г. Душанбе, сельское население,	1962 – 1964	3819		10,2		[42]	
	Дети до 12 лет: город сельские		0 8,7		Хср = 11,7			
	Контактные из очагов с болезнью Брилля	1979 – 1983	464		0		За 20 лет ~12,0	[45]

Регион, годы исследования		Количество исследованных сывороток (обследованных лиц и его особенности)	Из них положительных в РСК с антигеном риккетсий Провачека		Кратность снижения (элиминации лиц с плюсом антителами)	Источник	
Украина	г. Одесса	1981 – 1988	456	4,6	Хср = 2,1	–	[79]
	г. Харьков и область,	1976 – 1978	2967	4,2		–	[51]
	Сельское население*		2641	2,57			
	Городское население		1851	1,1			
	г. Львов	1998 – 2000	1484***	2,15			[47]
	гг. Киев Севастополь, Республика Крым, области республики	1978 – 1987	8401	9,6	За 20 лет 11,3		[60, 81, 82]
		1990 – 1995	9761*	4,77			
		1996 – 2001	6798***	2,03			
		2002 – 2005	3470***	0,78			
	В целом по республике	1978 – 2005	28430	9,6-0,78		За 27 лет ~12,3	[60]
Закарпатье	1956	1009** методом микро- и макроагглютинации	11,1-21,1	Хср = 16,1	За 50 лет ~10,0	[82]	
Яворовский р-н	2008 – 2009****	~1000	1,7			[83]	
Узбекистан	г. Ташкент	1975 – 1976	2406***	8,1			[84]
	В целом по республике	1981 – 1984	14588	3,3			[39, 40, 85]
	Республика Каракалпакия	1978 – 1979	~1000	8,0	За 10 лет ~10		[85]
		1987 – 1989	700	3,55*****			[39, 77, 86]
		1980 – 1991	67639	0,8			[86]
Республика Словакия	Восточно-Словацкая область	1965	500*	42,2		–	[87]
	Другие области	1965	600	0			[89]

\* Иммуных в возрасте до 14 – 20 лет не выявлено.

\*\* В том числе сыворотки крови от лихорадящих больных с неустановленным диагнозом.

\*\*\* Антитела у лиц в возрастных группах 20 – 40 лет не обнаружены.

\*\*\*\* Эндемичный по сыпному тифу район Закарпатье.

\*\*\*\*\* Антитела выявлены у детей младше 10 лет до 0,75%, в более старших возрастных группах (10 – 70 лет) в диапазоне 0,95 (группа 10 лет) – 15,5% (группа 70 лет и старше) [16,68]

Вспышки были выявлены в Татарской (1961 г.), Тувинской (1972 г.), Дагестанской (Буйнакский и Хасавюртовский районы, 1974 г.), Чувашской (1977, 1989 гг.) автономных республиках, Архангельской, Воронежской, Горьковской, Липецкой и Ростовской областях [9, 37, 52, 53]. Например, в деревне Ломовка Услонского района Татарстана в семье из 6 человек заболели: болезнью Брилля — взрослый, затем последовательно — другой взрослый член семьи и четверо детей в возрасте от 2 до 11 лет [9]. Вынос инфекции из первичного очага болезни произошел в двух эпизодах: в Ненецкой АО, где из 47 человек, проживающих в 6 чумах, удаленных друг от друга на расстояние 5 км и более, классической формой риккетсиоза заболело 9, ретроспективно положительных по серологии выявлено 12 [52]. Наиболее значительной по количеству заболевших (14 пациентов, достоверно подтвержденных клинически и по приросту комплементсвязывающих антител) была вспышка в ноябре — декабре 1997 г. в женском отделении психоневрологического стационара в Добринском районе Липецкой области [53, 54]. В данной вспышке 25% инфестация больных вшами превысила минимальный пороговый уровень завшивленности (11,0–20,0%), обеспечивающий трансмиссию возбудителя в коллективе [9, 49, 54]. Доля детей и подростков, заболевших первичной формой риккетсиоза в российских эпизодах, не превышала 0,1% от общего числа 36 150 случаев за 1961–2013 гг. [57, 58]. Схожие цепочки заболеваний, где первичным источником инфекции выступал больной болезнью Брилля, возникали в сельских местностях Мексики в 1967 и 1983 гг. в условиях поголовной (100%) завшивленности населения [22]. Последняя вспышка (мать, а затем ребенок) в Европе произошла в Венгрии в 1970 г. Известно также, что во Франции, США и Канаде после Второй мировой войны до 2012 г. достоверно выявлено 13 случаев болезни Брилля: Франция — 4, США — 8, Канада — 1. Один из них связан с «лесным» циклом риккетсий Провачека [34], другой возник предположительно автохтонно [13], остальные диагностированы у иммигрантов из неблагополучных в прошлом по эпидемической форме стран Европы и Северной Африки [13, 27].

Небезынтересны также наблюдения относительно вторых рецидивов заболевания. Последние возникали в период до применения в лечебной практике антибиотиков тетрациклиновой группы (~ до середины 1970-х гг.) у лиц, переболевших последовательно первичной и вторичной формами риккетсиоза. На 23 175 случаев спорадического риккетсиоза за 1955–1965 гг. документально выявлено 10 больных со вторым рецидивом. Интервал между вторым и третьим заболеванием для данных случаев составлял  $(22,0 \pm 4,3)$  года ( $M_o$  — 31 год).

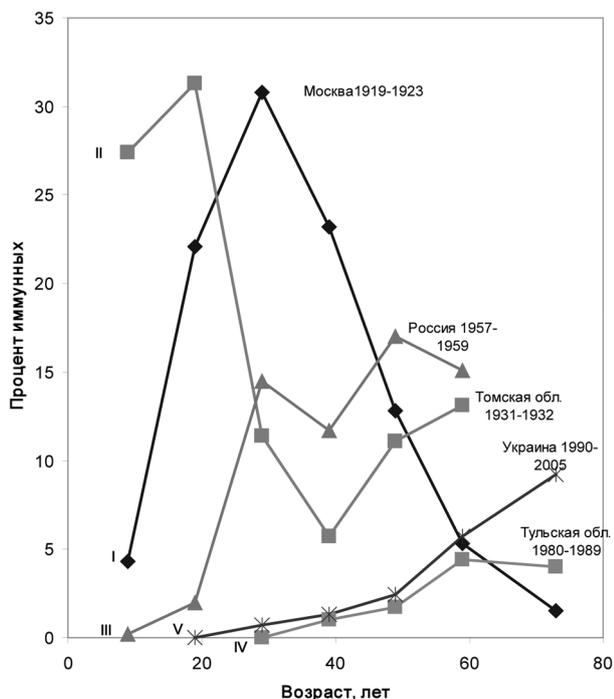
По клиническому течению заболевание протекало аналогично первому рецидиву, то есть как недомогание легкой и средней степени тяжести.

Из вышеизложенного следует, что потенциальным источником возврата сыпнотифозного риккетсиоза в популяцию людей являются те из них, кто в прошлом переболел этой инфекцией. В течение многих лет они сохраняют в своей крови специфические антитела и, тем не менее, именно у этой категории людей возникает рецидив болезни. Следовательно, величину иммунной прослойки можно использовать как прогностический признак возврата сыпнотифозного риккетсиоза. В условиях высокого платяного педикулеза (не менее 11,0–20,0%) переболевшие становятся причиной формирования его эпидемической формы. Исходя из этого положения, академик П.Ф. Здродовский в 1957–1959 гг. организовал в СССР широкие исследования по изучению иммунологического статуса населения к сыпнотифозному риккетсиозу [1]. В дальнейшем они были продолжены в России и республиках СССР, вплоть до конца 1990-х гг., при постоянной поддержке Всесоюзного центра по риккетсиозам (руководитель — академик РАМН И.В. Тарасевич) [3]. Естественно, что выявление групп населения с иммунными антителами на определенных территориях в динамике с последующим сравнением результатов должно было быть осуществлено по унифицированной методике, достоверно выявляющей специфические антитела. Такая методика, а именно реакция связывания комплемента (РСК) позволяет ретроспективно определять высокоспецифичные и длительно циркулирующие в организме переболевших антитела [27]. Применительно к риккетсиозам в России она разработана в начале 1950-х гг. в ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР [1] и Ленинградском ИЭМ им. Л. Пастера [11]. В эти же годы унифицированную методику внедрили для подтверждения клинического диагноза в клинко-эпидемиологическую практику. Производство и выпуск коммерческих компонентов РСК осуществлялись по регламентированной технологии, что априори обеспечивало сопоставимые и достоверные результаты. Из результатов данных исследований видно, что иммунологически положительная к риккетсиозу Провачека часть населения России и сопредельных с ней стран в конце 1950-х и в 1960-х гг. находилась на уровне 9,77–23,35% (Россия), 11,2–18,73% (Белоруссия, Казахстан, Молдавия, Закарпатская область Украины) (см. табл. 2, 3). К 1980-м гг. она снизилась примерно в 6,6 раза до 1,85% по субъектам РФ (см. табл. 2) и до 0,8–9,6% в Казахстане, Молдавии, АССР Каракалпакия республики Узбекистан (см. табл. 3).

По обобщенным И.В. Тарасевич в 2013 г. данным результатов исследования сывороток здоро-

вого населения Азербайджана, Казахстана, Литвы, Молдавии и Украины, уровень положительной прослойки по состоянию на 1978–1981 гг. находился в диапазоне 1,4 (г. Харьков) – 4,36 (Казахстан) %. В частности, при обследовании населения Литвы специфические антитела не были выявлены в группах населения моложе 20 лет, в группах 21–30 лет обнаружены у 0,5; 31–40 – 24; 41–50 – 36; 51–60 лет – у 3,9; 61 год и старше – у 7,9% [3].

В дальнейшем продолжалось снижение иммунного статуса населения до уровня 1,4 (г. Москва и Московский регион) [59] – 0,78% (Украина) [60]. На некоторых территориях население полностью утратило иммунитет к сыпному тифу [3, 46]. Кроме общего снижения уровня иммунитета, происходило перемещение и исчезновение иммунных лиц из младших возрастных групп в контингенты среднего, а затем пожилого (более 60 лет) и старческого (более 80 лет) возрастов (рис.).



- I. Эпидемическая заболеваемость г. Москва 1919–1923 гг. [И.А. Добрейцер, 1932 цит. по [3]].
- II. Эпидемическая заболеваемость в Томской области 1931–1932 гг. [80].
- III. Постэпидемическая заболеваемость в крупных городах России, 1957–1959 гг. [1].
- IV. Иммунологическая структура по РСК, спорадическая заболеваемость, Тульская область, 1980–1989 гг. [66].
- V. Иммунологическая структура по РСК, спорадическая заболеваемость, Украина, 1990–2005 гг. [60].

**Рис.** Иммунологическая структура населения России и Украины в зависимости от возраста, 1919–2005 гг.

Данные процессы отчетливо видны в наблюдениях по Украине, где серологические исследования продолжались и в первые 5 лет XXI в. [60, 81, 83]. Очевидно, что в общей популяции населения России и граничащих с ней стран в анализируемый период отсутствовала какая-либо явная (по заболеваемости) или скрытая (по серологии) циркуляция сыпнотифозного возбудителя. Происходила эпидемиологическая «очистка» территории от него, что и прогнозировалось нами ранее, в том числе по результатам оценки возможности развития эпидемического процесса на основе математической модели [9, 17, 91]. Подобный процесс изменения популяционного иммунитета к сыпнотифозному риккетсиозу характерен в настоящее время для Мексики, где к 2002 г. общий уровень серопозитивности снизился до 18,8% при полном его отсутствии в возрастных группах до 14 и максимальными показателями для лиц 45–64 лет (24,0%) и более старшего возраста (48%) [22]. Следовательно, в Мексике в результате усилий общественного здравоохранения достигнута эпидемиологическая ситуация по сыпному тифу, аналогичная в России 50 лет назад.

Логично полагать, что процессы снижения уровня иммунитета населения и заболеваемости в условиях прекращения первичных случаев на фоне благоприятного социально-экономического состояния территории обусловлены демографическим сдвигом вследствие естественной убыли части населения, связанной с возрастной патологией (сердечно-сосудистые и онкологические заболевания), а также гибелью людей в дорожно-транспортных, техногенных и природных катастрофах. В таком случае показатели изменения вышеуказанных уровней должны быть идентичными. Однако из сопоставления вариационных рядов снижения заболеваемости к уровню 1961–1970 гг. через 20–50 лет (в 2,67–300 раз (см. табл. 1) и иммунитета к уровню 1957–1960 гг. (спустя 10–40 и 20–50 лет – 2,4–12,5 и 5,2–12,3 раз соответственно (см. табл. 2, 3) видно, что динамика этих процессов не совпадает. Показатели заболеваемости болезнью Бриля опережали снижение иммунитета. За 50-летний период они уменьшились примерно в 300 раз, тогда как иммунитет населения – в 12,3 раза.

Оценивая возможность рецидива в 1950–1960-е гг. на ближайший период после его эпидемии К.Н. Токаревич [11], а также J. Kostrzewsky [7] определяли ее как 1:1000 – 1:1700 пациентов, ранее переболевших первичной формой. По наблюдениям 1970-х гг. в Азербайджане ее оценили как 1:3330 [70]. По нашим расчетам коэффициента рецидивности ( $K_p$  = соотношение количества зарегистрированных больных болезнью Бриля к абсолютной величине иммунных лиц) за 50-летний период для России очевидно (табл. 4), что данный показатель не является постоянной величиной.

Таблица 4

## Расчет показателя рецидивности риккетсиоза Провачека в России по данным 1959–2012 гг.

Год анализа	Численность населения России на анализируемый период, млн чел. *	Неиммунное население		Контингент лиц с вероятной иммунологической перестройкой, из них:			Количество больных риккетсиозом Провачека, чел. **	Коэффициент (показатель) рецидивности
		по серологическому мониторингу, % **	абсолютное число, млн чел.	абсолютное количество, млн чел.	положительны по серологическим данным, % **	расчетное количество с иммунологической прослойкой, млн чел.		
1959	117,24	Возраст до 10 лет, 10,0	11,724	105,516	-15,0	15,828	3471	~4600
1969	129,91	Возраст до 20 лет, 22,6	29,366	100,574	-7,0	7,035	1584	~4640
1979	137,41	Возраст до 30 лет, 38,6	53,040	84,370	-3,5	2,932	722	~4210
1989	147,02	Возраст до 40 лет, 44,0	63,688	83,322	-1,7	1,396	140	~9971
2000	146,3	Возраст до 50 лет, 71,7	104,777	41,523	1,4	579,4 тыс.	37	~16200
2009	141,9	Возраст до 60 лет, 80,5	114,229	27,771	0,35****	97,098 тыс.	2	~48548
2010	142,9	Возраст до 60 лет, 81,8	116,892	26,008	-0,2****	~52 тыс.	1	~52000
2011	~143,0	Возраст до 60 лет, 81,7	116,730	26,270	-0,2****	~52,5 тыс.	1	~52540
2012	~143,142	Возраст до 60 лет, 83,0	116,808	24,341	-0,1****	24,340 тыс.	0	Расчет невозможен

\* По данным Росстата РФ [92].

\*\* По данным таблицы 2.

\*\*\* По данным источников [56, 57]. С 1958 г. эпидемическая форма риккетсиоза Провачека в России практически отсутствовала (0,13%, см. текст).

\*\*\*\* Расчетная величина, исходя из кратности снижения по данным таблиц 2, 3.

По мере отдаления от периода эпидемиологического неблагополучия, параллельно со старением переболевшего контингента, он повышается. В 1959–1979 гг., спустя 10–35 лет после прекращения заболеваний первичной формой риккетсиоза, Кр в России достиг величин, равных 4200–4640. К 1989–2000 гг. он возрос до значений ~10000–16200, к 2010–2011 гг. (65–66 лет после периода эпидемиологического неблагополучия) – до 52 000.

Такая тенденция также характерна по сопоставлению результатов соответствующих данных по Украине за период 1978–2005 гг., где иммунитет населения снизился к уровню 1981 г. через 10 и 20 лет в 4,8–12,3, а заболеваемость же

риккетсиозом в его спорадической форме вплоть до полного исчезновения – в 2,4–150 раз. При этом с каждым десятилетием прожитого времени возраст лиц с иммунным статусом повышался на 10 лет [90]. Отсюда следует, что прослойка лиц (~0,78%) (по состоянию на 2005 г.) с антителами к риккетсиям Провачека, которая, как и в России, включала лиц преимущественно старше 60 лет, с учетом средней продолжительности их жизни в обеих государствах в ныне живущей популяции населения весьма незначительна – не выше ~0,2%.

Какова же возможность возврата сыпнотифозного риккетсиоза в Россию и сопредельные с ней страны? Как следует из вышеприведенных данных, она сомнительна. Больные как источник воз-

будителя отсутствуют. Численность иммунного населения в качестве возможного, но не обязательного элемента потенциально эпидпроцесса уменьшилась в начале XXI в. не менее чем в 20–30 раз. С учетом средней продолжительности жизни населения России, равной, по данным ВОЗ, 69 годам (мужчины – 63, женщины – 75 лет), лица, переболевшие первичным сыпным тифом в эпидемиологически неблагополучные по риккетсиозу Провачека годы (до 1950-х гг.), выбыли из ныне живущего населения. В послевоенное же время крупные эпидемии в России и сопредельных странах с охватом младших возрастных групп отсутствовали.

Возможность рецидива у ныне живых лиц пожилого и старческого возраста, некогда перенесших первичную форму болезни, снижена более чем в 50 000 раз (см. табл. 4). Риккетсиомиа (по выделяемости возбудителя методом подсадки платяных вшей на больных) с повторной формой болезни также уменьшилась в 10–100 раз. Постепенное снижение общей инфестации населения вшами до многолетнего, сохраняющегося более 50 лет уровня ~0,2%, в 50–100 раз меньшего для сохранения эпидемиологической цепи, свойственной первичной форме болезни, также способствовало ее неуклонной ликвидации.

Кумулятивный эффект снижения вероятности передачи инфекции с возвратом ее эпидемической формы снижен на  $\sim 50000 \times 10 - 100 \times 50 - 100 = 25 - 500$  млн раз. При таких существенно изменившихся величинах параметров эпидпроцесса для данной инфекции возврат эпидемической формы сыпного тифа невозможен. Прогноз Г. Цинссера: «Тиф не умер. Он и дальше будет жить, столетие за столетием, и будет по-прежнему заявлять о себе всякий раз, когда человеческая глупость и человеческая жестокость будут предоставлять ему такую возможность (а они, по всей видимости, и вправду будут делать это время от времени). И все-таки его свобода действий не бесконечна, и чем дальше, тем в большей степени его жизнь, как и в случае с другими опасными инфекциями будет ограничиваться своего рода «зоологическими садами», в которых опасные «хищники» будут содержаться под наблюдением» [16] не сбывается. Случайный завоз рецидивной формы на территории стран, свободных от обеих ее форм, как следует из практики отечественных и зарубежных наблюдений [93–96], при современном состоянии общественного здравоохранения не сопровождается возвратом эпидемической формы риккетсиоза.

Продолжающееся сохранение преимущественно головного, не причастного к распространению риккетсий, педикулеза во многих странах мира, включая высокоразвитые (Англия, Канада, Россия, Франция, США, Япония и др.) в отсутствие эпидемий сыпного тифа не поддерживают цир-

куляцию возбудителя болезни. Его поиск и поиск фрагментов специфической ДНК в партиях вшей, собранных от социально незащищенных групп населения в 14 странах мира, в том числе затронутые в прошлом эпидемиями болезни (Алжир, Китай, Перу, Россия, Тунис, Украина) оказался безрезультатным. Этого следовало ожидать, поскольку риккетсиоз Провачека смертелен для платяных вшей. Фрагменты ДНК были обнаружены у 7,0–35,0% переносчиков исключительно в партиях от беженцев и заключенных из Бурунди и Руанды [97], охваченных гражданской войной и эпидемией болезни в 1995–1997 гг. [15]. Партии переносчиков из России, Украины и стран Европы (Франция, Нидерланды) свободны от риккетсий Провачека, но не от бартонелл Квинтана – возбудителя траншейной лихорадки [97, 98]. Последний, а также другой представитель группы 2, а протеобактерий, а именно коксииеллы Бернета, многие годы, подобно риккетсиям Провачека, персистируют в организме людей [98]. Нередко они являются причиной хронических эндокардитов. К сожалению, практика выявления эндокардитов, вызванных данными возбудителями, в России не сформирована.

### Выводы

1. По мере отдаления от времени заболевания первичной формой риккетсиоза Провачека вероятность реактивации риккетсий в популяции лиц пожилого и старческого возрастов существенно снижается.

2. Хроническое, пожизненное носительство риккетсий в организме переболевших возможно, но не обязательно.

3. Элиминация возбудителя из клеток-хранилелей латентной инфекции (вероятно, из эндотелиальных клеток), осуществляется быстрее, чем прекращение состояния носительства клеток иммунологической памяти.

4. Возврат эпидемической формы риккетсиоза Провачека в России и Европе маловероятен.

В заключение нельзя не вспомнить выдающихся исследователей XX в. Р.С. Вейгля (1883–1957), П.Ф. Здродовского (1890–1976), Г.С. Мосинга (1910–1999). Именно они создали методы изучения риккетсий как объектов окружающего мира, разработали научно-теоретические основы и технологию производства сыпнотифозных вакцин и диагностикумов, сформировали самостоятельную медико-биологическую дисциплину – риккетсиологию [1, 99, 100]. Появилась и реализована возможность ликвидировать сыпной тиф как самостоятельную нозоформу. В наступившем XXI в., во избежание возрождения тифа вследствие «человеческой глупости и человеческой жестокости», присущей криминогенным группировкам, не исключающих применение возбудителей ин-

фекционных заболеваний в качестве агентов биотеррора, назрела настоятельная необходимость организации контейнента (контролируемого учета и хранения) штаммов риккетсий Провачека на международном уровне подобно тому, как это осуществлено в отношении вирусов оспы и полиомиелита.

#### Литература

1. Здродовский, П.Ф. Учение о риккетсиях и риккетсиозах / П.Ф. Здродовский, Е.М. Голиневич. — М.: Медицина, 1972. — 496 с.
2. Лобан, К.М. Риккетсиозы человека. Руководство для врачей / К.М. Лобан, Ю.В. Лобзин, Е.П. Лукин. — СПб.: Элби, 2002. — 474 с.
3. Тарасевич, И.В. Сыпной тиф и математическое моделирование эпидемического процесса / И.В. Тарасевич, Б.В. Боев. — Смоленск: МАКМАХ, 2013. — 64 с.
4. Васильев, К.Г. История эпидемий в России / К.Г. Васильев, А.Е. Сегал. — М.: Медгиз, 1960. — 398 с.
5. Урланис, Б.Ц. Войны и народонаселение. Людские потери вооруженных сил европейских стран в войнах XVII—XX вв. / Б.Ц. Урланис. — М.: Изд-во соц.-эк. лит-ры, 1960. — 568 с.
6. Рубакин, А.Н. Санитарные последствия второй мировой войны в зарубежных странах / А.Н. Рубакин // Вестн. АМН СССР. — 1946. — № 2—3. — С. 3—42.
7. Kostrzewski J. The problem of recrudescing typhus in Poland, 1957—1971. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO—WHO; 1972. p.196-208.
8. Инфекционные болезни в СССР. Статистический справочник / под ред. П.Н. Бургасова. — М.: Медицина, 1968. — 63 с.
9. Онищенко, Г.Г. Прогностическая оценка сыпного тифа (риккетсиоза Провачека) / Г.Г. Онищенко, Е.П. Лукин, Т.Г. Сыскова // Журн. микробиол. — 1997. — № 6. — С. 30—36.
10. Tarizzo ML. Geographic distribution of louse-borne diseases. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO—WHO; 1972. p.26-48.
11. Токаревич, К.Н. Эпидемиологический анализ и прогноз болезни Брилля / К.Н. Токаревич, Ф.А. Красник // Болезнь Брилля. Труды ин-та им. Пастера. — Л., 1975. — Т. 43. — С. 128—154.
12. Сагайдаковский, Н.Н. К 50-летию дискуссии о природе повторного (спорадического) сыпного тифа / Н.Н. Сагайдаковский, Р.Н. Лукина // Журн. микробиол. — 2003. — № 6. — С. 115—116.
13. Badiaga S, Brouqui P, Raoult D. Autochthonous epidemic typhus associated with Bartonella quintana bacteremia in a homeless person. Am J Trop Med Hyg. 2005 May;72(5): 638-9.
14. Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. Clin Infect Dis. 1992 May;14(5):1149-58.
15. Raoult D, Ndiokubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet. 1998 Aug;352(9125):353-8.
16. Zinsser H. Rats, lice and history. London: George Routledge & Sons Ltd.; 1937. 301 p.
17. Лукин, Е.П. Риккетсиозы. Современное состояние проблемы / Е.П. Лукин, Ю.В. Несвижский // Вестн. РАМН. — 2003. — № 1. — С. 30—35.
18. Яковлев, Э.А. Химиотерапия и химиопрофилактика риккетсиозов на современном этапе / Э.А. Яковлев, Е.П. Лукин, С.В. Борисевич // Антибиот. и химиотер. — 2011. — № 11—12. — С. 34—44.
19. Лукин, Е.П. Элементы патогенеза риккетсиозов в свете современных данных / Е.П. Лукин, А.А. Воробьев, А.А. Махлай // Вестн. РАМН. — 1999. — № 12. — С. 7—13.
20. Sahni SK, Narra HP, Sahni A, Walker DH. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. Future Microbiol. 2013 Oct;8(10):1265-88.
21. Valbuena G, Walker DH. Infection of the endothelium by members of the order Rickettsiales. Thromb Haemost. 2009 Dec;102(6):1071-9.
22. Alcantara VE, Gallardo EG, Hong Ch, Walker DH. Typhus group Rickettsiae antibodies in rural Mexico. Emerg Infect Dis. 2004 Mar;10(3):549-51.
23. Лукин, Е.П. Принципы предупреждения трансмиссивных инфекций на базе современных знаний / Е.П. Лукин, П.И. Мельниченко, В.В. Худобин // Воен.-мед. журн. — 2008. — Т. 329, № 11. — С. 55—60.
24. Лукин, Е.П. Диагностика форм риккетсиоза Провачека на заключительном этапе его ликвидации / Е.П. Лукин, О.В. Евстигнеев // Воен.-мед. журн. — 2004. — Т. 325, № 8. — С. 40—44.
25. Авакян, А.А. Субмикроскопическая организация риккетсий Провачека (вегетативные и покоящиеся формы) в кишечнике вшей и в фекалиях / А.А. Авакян, Г.М. Дутова, С.А. Гулевская // Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. — М.: Медицина, 1968. — Вып. 4. — С. 174—178.
26. Гудима, О.С. Особенности структурной организации риккетсий / О.С. Гудима // Вестн. АМН СССР. — 1969. — № 10. — С. 35—40.
27. Price WH, Emerson H, Nagel H, et al. Ecologic studies on the interepidemic survival of louse-borne epidemic typhus fever. Am J Hyg. 1958 Mar;67(2):154-78.
28. Игнатович, В.Ф. Динамика специфических антител и циркуляция антигена в сыворотке животных при персистенции риккетсий / В.Ф. Игнатович, Л.Г. Горина // Вестн. АМН СССР. — 1985. — № 3. — С. 38—43.
29. Ignatovich VF, Penkina GA, Balaeva NM. Properties in culture and persistence in cotton rats of Rickettsia prowazekii vaccine strain E and its mutants. Acta Virol. 1990 Apr;34(2):171-7.
30. Красник, Ф.А. О длительности переживания возбудителя сыпного тифа в организме переболевших животных / Ф.А. Красник // Вопр. вирусол. — 1963. — № 1. — С. 82—85.
31. Bozeman FM, Masiello SA, Williams MS, Elisberg BL. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. Nature. 1975;255:545-7.
32. Chapman AS, Swerdlov DL, Dato KM, et al. Cluster of sylvatic epidemic typhus cases associated with flying squirrels, 2004—2006. Emerg Infect Dis. 2009 Jul;15(7):1005-11.
33. Weiss E. Rickettsias. In: Encyclopedia of Microbiology. New York: Acad. Press Inc.; 1992. p. 585-610.
34. McQuiston JH, Knights EB, Demartino PJ, et al. Brill-Zinsser disease in a patient following infection with sylvatic epidemic typhus associated with flying squirrels. Clin Infect Dis. 2010 Sep;51(6):712-5.
35. Murrey TS. Incidence of R. prowazekii infections in an endemic focus of louse-borne typhus. Factors influencing the occurrence of epidemics. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO—WHO; 1972. p.21-25.
36. Авдиенко, Б.В. Эпидемиология и профилактика сыпного тифа в Астраханской области / Б.В. Авдиенко [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1979. — Вып. 1, ч. II. — С. 18—19.

37. Андронникова, В.А. Эпидемиологическая характеристика сыпного тифа в Чувашской АССР / В.А. Андронникова, В.Е. Першев // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1979. — Вып. 1, ч. II. — С. 20—22.
38. Дайтер, А.Б. Сыпнотифозная инфекция (болезнь Брилля) в условиях крупного города / А.Б. Дайтер [и др.] // Журн. микробиол. — 1989. — № 6. — С. 43—47.
39. Джалилов, К.Д. Изучение иммунологической структуры населения Каракалпакской АССР к некоторым риккетсиозам / К.Д. Джалилов, М.Т. Гафарова, С.Т. Валлама-тов // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 23—24.
40. Джалилов, К.Д. О длительности сохранения иммунных тел у перенесших сыпной тиф / К.Д. Джалилов [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР. — 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 21—22.
41. Рытик, П.Г. Эпидемиологическая характеристика современного сыпного тифа в Белоруссии / П.Г. Рытик // Спорadicеский сыпной тиф (по материалам Белоруссии). — Минск, 1973. — С. 21—27.
42. Турсунов, А.Х. Изучение иммунологической структуры населения г. Душанбе и сельской местности с антигеном риккетсий Провачека / А.Х. Турсунов // Научные труды по вирусологии Душанбинского ИЭГ МЗ ТССР. — Душанбе, 1965. — С. 136—146.
43. Талалаев, А.И. Кэпидемиології сыпного тифа в Ростовской области / А.И. Талалаев, А.П. Данилкин, Е.К. Коимчиди // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 58—60.
44. Фигурина, М.М. Клиническая характеристика современного сыпного тифа по материалам Ленинградской больницы им. С.П. Боткина / М.М. Фигурина, А.Н. Семенова // Риккетсиозы. Болезни с природной очаговостью. Труды ин-та им. Пастера. — Л., 1961. — Т. XXIII. — С. 110—120.
45. Шоисматулов, Б.Ш. Эпидемиологическая характеристика больных болезнью Брилля в Таджикской АССР / Б.Ш. Шоисматулов, И.А. Бляхер, М.Я. Вермул // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: ИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1984. — Вып. 3. — С. 54—56.
46. Тихонов, Н.Т. Лихорадка Ку и сыпной тиф в Волгоградской области / Н.Т. Тихонов [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. б-ни. — 1999. — № 4. — С. 12—15.
47. Климчук, М.Д. Епідеміологічні особливості та клінічні прояви висипнотифозної інфекції в Україні (1921—2000 рр.) / М.Д. Климчук [и др.] // Инфекц. хвороби. — 2003. — № 2. — С. 11—14.
48. Мосинг, Г.С. Эпидемиология сыпного тифа (итоги 20-летних наблюдений) / Г.С. Мосинг // Журн. микробиол. — 1952. — № 2. — С. 44—56.
49. Gaon JA. Brill-Zinsser disease in Bosnia (Yugoslavia) and factors on which depends its role as reservoir of infection. In: Rickettsiae and rickettsial diseases. Bratislava: VEDA; 1978. p. 449-57.
50. Красник, Ф.А. Клинико-иммунологические особенности болезни Брилля / Ф.А. Красник, К.Н. Токаревич // Болезнь Брилля. Труды ин-та им. Пастера. — Л., 1975. — Т. 43. — С. 56—98.
51. Панкова, Т.С. Структура и эпидемиологическая характеристика риккетсиозов на северо-востоке Украинской ССР: дисс. ... канд. мед. наук / Т.С. Панкова. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1980. — 23 с.
52. Дайтер, А.Б. Редкий пример классического сыпного тифа / А.Б. Дайтер [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Материалы III Всесоюзной конференции «Эпидемиология, диагностика и профилактика риккетсиозов». — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1985. — Вып. 5. — С. 14.
53. Герман, К.М. Вспышка сыпного тифа в закрытом лечебном учреждении / К.М. Герман, Г.П. Слюсарева, В.И. Мишук // Современные технологии диагностики и терапии инфекционных болезней: тезисы докладов науч. конференции. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 51—52.
54. Лопаткина, В.В. Анализ санитарно-эпидемиологической ситуации в России в 1998 году / В.В. Лопаткина // Здоровье населения и среда обитания. — 1999. — № 1 (70). — С. 1—4.
55. Makara G. Typhus and lice control in Hungary. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO—WHO; 1972. p.21-5.
56. Инфекционные заболевания в России (1913—2002 гг.). Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М.: ФЦ Госсанэпиднадзора МЗ РФ, 2003. — 69 с.
57. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях в России // Здоровье населения и среда обитания. — 2003. — № 1 (118); 2005. — № 1 (142); 2007. — № 1 (166); 2009. — № 1 (190).
58. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. — М.: ФЦ гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2011 (данные за 2009—2010 гг.); 2012 (данные за 2010—2011 гг.); 2013 (данные за 2011—2012).
59. Игнатович, В.Ф. Сероиммунологический мониторинг микроорганизмов родов Rickettsia и Bartonella в Московском регионе / В.Ф. Игнатович [и др.] // Журн. микробиол. — 2001. — № 1. — С. 14—17.
60. Курганова, И.І. Вивчення можливості зникнення висипнотифозної інфекції в Україні / І.І. Курганова // Инфекц. хвороби. — 2006. — № 4. — С. 51—56.
61. Абузярова, И.А. Иммунная структура населения Смоленской области к риккетсиям Провачека / И.А. Абузярова, Т.А. Парфёнова // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1984. — Вып. 3. — С. 9—11.
62. Кан, Шу-цин. Опыт изучения иммунологической структуры сельского населения в отношении сыпного тифа при помощи реакции связывания комплемента / Шу-цин Кан // Риккетсиозы. Болезни с природной очаговостью. Труды ин-та им. Пастера. — Л., 1961. — Т. XXIII. — С. 32—40.
63. Богданов, В.В. К оценке потенциала сыпнотифозной инфекции по серологическим показателям иммунологической структуры / В.В. Богданов // Журн. микробиол. — 1984. — № 7. — С. 110-111.
64. Воронцова, Т.А. Иммунологическая структура сельского населения в отношении сыпного тифа / Т.А. Воронцова // Вопросы риккетсиологии. Материалы III Всесоюзной конференции «Эпидемиология, диагностика и профилактика риккетсиозов». — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1985. — Вып. 5. — С. 8-14.
65. Гвоздилова, Д.А. Кожная аллергическая проба в изучении иммунологической структуры сельского населения в отношении сыпного тифа / Д.А. Гвоздилова // Риккетсиозы. Болезни с природной очаговостью. Труды ин-та им. Пастера. — Л., 1961. — Т. XXIII. — С. 25—31.
66. Додонов, М.М. Изучение иммунологической структуры населения Тульской области в отношении сыпнотифозной инфекции / М.М. Додонов [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1989. — С. 24—26.

67. Лихонос, А.Н. Характеристика эпидемиологической ситуации по сыпному тифу в Ставропольском крае / А.Н. Лихонос, О.Н. Яровая, Э.И. Грижебовская // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 38-40.
68. Сосницкий, В.И. К изучению риккетсиозов в Архангельской области / В.И. Сосницкий [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 58-60.
69. Ушакова, М.В. Эпидемиологическая характеристика сыпного тифа в Воронежской области за 1970—1979 гг. / М.В. Ушакова, А.А. Харикова, Ю.Н. Корж // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 62—63.
70. Канбай И.Г. Заболеваемость, иммунная структура и прогнозирование сыпного тифа и Ку лихорадки в Азербайджанской ССР / И.Г. Канбай // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1984. — Вып. 3. — С. 25—28.
71. Бадакер, С.Я. Эпидемиологическая география и вопросы ликвидации сыпного тифа в Казахстане / С.Я. Бадакер, И.И. Киреев // Тезисы докладов 3-й итоговой научной конференции Казах. ИЭМГ. — Алма-Ата, 1961. — С. 21—22.
72. Дюйсалиева, Р.Г. Изучение состояния иммунитета у населения г. Алма-Аты к сыпному тифу по реакции связывания комплемента / Р.Г. Дюйсалиева // Труды Казах. ИЭМГ. — Алма-Ата, 1960. — Т. IV. — С. 271—273.
73. Дюйсалиева, Р.Г. Сравнительное изучение иммунитета к сыпному тифу у некоторых профессиональных групп г. Алма-Аты / Р.Г. Дюйсалиева, Р.М. Хан // Труды Казах. ИЭМГ. — Алма-Ата, 1960. — Т. IV. — С. 274—276.
74. Дюйсалиева, Р.Г. Исследование риккетсиозов в Казахской ССР / Р.Г. Дюйсалиева, А.В. Лобанов, В.В. Ременцова // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 26—28.
75. Бену, В.Н. Заболеваемость и профилактика сыпного тифа в Молдавской ССР / В.Н. Бену [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1984. — Вып. 3. — С. 15—17.
76. Калмык, А.Ф. Иммунологическая эффективность комбинированной сыпнотифозной вакцины в опыте вакцинации сельского населения / А.Ф. Калмык [и др.] // Вопросы инфекционной патологии и иммунологии. — М.: Медицина, 1968. — Вып. 4. — С. 154-164.
77. Dodonov MM, Fetisova NF, Lobanov AV, et al. Cluster sample technique in seroepidemiological study of rickettsial diseases. In: Rickettsiae and rickettsial diseases. Bratislava: VEDA; 1991. p.440-5.
78. Фетисова, Н.Ф. Результаты эпидемиологической разведки в отношении риккетсиозов на территории Грузинской ССР / Н.Ф. Фетисова [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1985. — Вып. 5. — С. 74—75.
79. Зеваков, В.Ф. Лабораторная диагностика сыпнотифозных инфекций в г. Одессе / В.Ф. Зеваков, Н.Д. Ревенюк // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1989. — С. 39—41.
80. Ломакин, И.Р. Эпидемиологические наблюдения по сыпному тифу / И.Р. Ломакин, С.П. Карпов, В.Д. Тимков // Журн. эпидемиол. и микробиол. — 1933. — № 5. — С. 21—33.
81. Курганова, I.I. Екологічні особливості існування збудника виспнотифозної інфекції в сучасних умовах / I.I. Курганова // Журн. АМН України. — 2005. — Т. 11, № 2. — С. 392—401.
82. Кулинич, И.М. Опыт серологического обследования больных с неясной этиологией с целью выявления сыпного тифа в Закарпатье / И.М. Кулинич, В.М. Мещенко, А.Л. Товбер // Вопр. вирусол. — 1959. — № 2. — С. 280—283.
83. Тарасюк, О. Результати виконання гранту розвитку проекту «Оцінка хвороб, що передаються переносниками в Україні» (P364/UP1) / О. Тарасюк [и др.] // Збірник матеріалів конференції «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». — Львів, 2010. — Вип. 7. — С. 449—452.
84. Невский, М.В. О происхождении тифа в современных условиях / М.В. Невский, И.З. Уринбаева, И.К. Чернова // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1980. — Вып. 2, ч. I. — С. 47—48.
85. Джалилов, К.Д. Иммунологическая структура населения Узбекской ССР к некоторым риккетсиозам / К.Д. Джалилов [и др.] // Вопросы риккетсиологии. Сб. науч. трудов. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи АМН СССР, 1985. — Вып. 5. — С. 14—17.
86. Абдуллаев, Ф.А. Особенности эпидемиологии риккетсиозов в зоне экологического бедствия (Каракалпакская АССР) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ф.А. Абдуллаев. — М.: НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, 1993. — 28 с.
87. Milošovičova A. Заболеваемость болезнью Brill-Zinsser в Восточной Словакии в 1956—1967 гг. / A. Milošovičova, M. Tarabčák, M. Wernisch, et al. // Журн. гиг., эпидемиол., микробиол., иммунол. — Praha, 1970. — Т. 14, № 4. — С. 369—379.
88. Terzin AL, Gaon J. Some viral and rickettsial infections in Bosnia and Herzegovina: a sero-epidemiological study. Bull WHO. 1956;15(1-2):299-316.
89. Turković B., Kováčova E., Kazár J., Ljubičić M. Rickettsial antibodies in selected group of patients in Croatia. In: Rickettsiae and rickettsial diseases. Bratislava: VEDA; 1996. p.128-33.
90. Kurhanova I. Evolution of louse-borne typhus epidemiological process in Ukraine. In: 2nd polish-ukrainian conference in memory of prof. Rudolf Stefan Weigl «Microbiology in XXI century». Warsaw; 2007. p.241-2.
91. Лукин, Е.П. Математическое моделирование возможной заболеваемости эпидемическим сыпным тифом в современных условиях / Е.П. Лукин [и др.] // Журн. микробиол. — 1996. — № 1. — С. 31-33.
92. Россия в цифрах. 2010: Краткий статистический сборник. М.: Росстат, 2010. — 558 с.
93. Faucher JF, Socolovschi C, Aubry C, et al. Brill-Zinsser disease in Moroccan man, France, 2011. Emerg Infect Dis. 2012 Jan;18(1):171-2.
94. Morgan HR, Neva FA, Fahey RJ, Finland M. Report of two serologically proved cases of typhus fever in Irish-born residents in Boston. New Eng J Med. 1948; 238(25):871-3.
95. Niang M, Brouqui P, Raoult D. Epidemic typhus imported from Algeria. Emerg Infect Dis. 1999 Sep-Oct;5(5):716-8.
96. Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D. Brill-Zinsser disease in France. Lancet. 1999 Jun 5;353(9168):1936.
97. Fournier P-E, Ndihokubwayo JB, Guidran J, et al. Human pathogens in body and head lice. Emerg Infect Dis. 2002 Dec;8(12):1515-8.
98. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. Clin Microbiol Rev. 2001 Jan;14(1):177-207.
99. Шейнбаум, М. Рудольф Вайгль: Вечно чужой. Доступно: <http://www.jewish.ru/history/press/2008/02/news994259573.php>
100. Сагайдаковский Н.Н. О решающем вкладе доктора Генриха Станиславовича Мосинга в дело ликвидации сыпного тифа на обширной части Евроазиатского континента в пределах бывшего СССР. К 100-летию со дня рождения Г.С. Мосинга. Доступно: [http://alan.ucoz.lv/RWeigl/Henryk\\_Mosing.htm](http://alan.ucoz.lv/RWeigl/Henryk_Mosing.htm)

## References

1. Zdrovovskiy P.F., Golinevich E.M. The teaching on rickettsiae and rickettsial diseases. Moscow: Medicine; 1972 (in Russian).
2. Loban K.M., Lobzin Yu.V., Lukin E.P. Rickettsial diseases of man: Guidelines for Physicians. Saint Petersburg: Elbi; 2002 (in Russian).
3. Tarasevich I.V., Boev B.V. Typhus and mathematical modeling of the epidemic process. Smolensk: MAKMAKH; 2013 (in Russian).
4. Vasiliev K.G., Segal A.E. The history of epidemics in Russia. Moscow: Medical literature state publishing house; 1960 (in Russian).
5. Uralnis B.C. Wars and population. Human casualties of the armed forces of the European countries in wars, XVII – XX centuries. Moscow: Social and economic literature publishing house; 1960 (in Russian).
6. Rubakin A.N. Vestnik akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1946; 2-3: 3-42 (in Russian).
7. Kostorzewski J. The problem of recrudescence typhus in Poland, 1957 – 1971. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO – WHO; 1972. p.196-208.
8. Infectious diseases in the USSR. Statistical handbook. Ed. by P.N. Burgasov. Moscow: Medicine; 1968 (in Russian).
9. Onishchenko G.G., Lukin E.P., Syskova T.G. Zhurnal mikrobiologii. 1997; 6: 30-6 (in Russian).
10. Tarizzo M.L. Geographic distribution of louse-borne diseases. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO – WHO; 1972. p.26-48.
11. Tokarevich K.N., Krasnik F.A. Bolezn Brillya. Trudy instituta imeni Pastera. 1975; 43: 128-54 (in Russian).
12. Sagaydakovskiy N.N., Lukina R.N. Zhurnal mikrobiologii. 2003; 6: 115-6 (in Russian).
13. Badiaga S, Brouqui P, Raoult D. Autochthonous epidemic typhus associated with Bartonella quintana bacteremia in a homeless person. Am J Trop Med Hyg. 2005 May;72(5): 638-9.
14. Perine PL, Chandler BP, Krause DK, et al. A clinico-epidemiological study of epidemic typhus in Africa. Clin Infect Dis. 1992 May;14(5):1149-58.
15. Raoult D, Ndiho Kubwayo JB, Tissot-Dupont H, et al. Outbreak of epidemic typhus associated with trench fever in Burundi. Lancet. 1998 Aug;352(9125):353-8.
16. Zinsser H. Rats, lice and history. London: George Routledge & Sons Ltd.; 1937. 301 p.
17. Lukin E.P., Nesvizhskiy Yu.V. Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 2003; 1: 30-5 (in Russian).
18. Yakovlev E.A., Lukin E.P., Borisevich S.V. Antibiotiki i khimioterapiya. 2011; 11-12: 34-44 (in Russian).
19. Lukin E.P., Vorobiyov A.A., Makhlay A.A. Vestnik rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk. 1999; 12: 7-13 (in Russian).
20. Sahni SK, Narra HP, Sahni A, Walker DH. Recent molecular insights into rickettsial pathogenesis and immunity. Future Microbiol. 2013 Oct;8(10):1265-88.
21. Valbuena G, Walker DH. Infection of the endothelium by members of the order Rickettsiales. Thromb Haemost. 2009 Dec;102(6):1071-9.
22. Alcantara VE, Gallardo EG, Hong Ch, Walker DH. Typhus group Rickettsiae antibodies in rural Mexico. Emerg Infect Dis. 2004 Mar;10(3):549-51.
23. Lukin E.P., Melnichenko P.I., Khudobin V.V. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2008; 329(11): 55-60 (in Russian).
24. Lukin E.P., Evstigneev O.V. Voenno-meditsinskiy zhurnal. 2004; 325(8): 40-4 (in Russian).
25. Avakyan A.A., Dutova G.M., Gulevskaya S.A. Voprosy infektsionnoy patologii i immunologii. 1968; 4: 174-8 (in Russian).
26. Gudima O.S. Vestnik akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1969; 10: 35-40 (in Russian).
27. Price WH, Emerson H, Nagel H, et al. Ecologic studies on the interepidemic survival of louse-borne epidemic typhus fever. Am J Hyg. 1958 Mar;67(2):154-78.
28. Ignatovich V.F., Gorina L.G. Vestnik akademii meditsinskikh nauk SSSR. 1985; 3: 38-43 (in Russian).
29. Ignatovich VF, Penkina GA, Balaeva NM. Properties in culture and persistence in cotton rats of Rickettsia prowazekii vaccine strain E and its mutants. Acta Virol. 1990 Apr;34(2):171-7.
30. Krasnik F.A. Voprosy virusologii. 1963; 1: 82-5 (in Russian).
31. Bozeman FM, Masiello SA, Williams MS, Elisberg BL. Epidemic typhus rickettsiae isolated from flying squirrels. Nature. 1975;255:545-7.
32. Chapman AS, Swerdlov DL, Dato KM, et al. Cluster of sylvatic epidemic typhus cases associated with flying squirrels, 2004 – 2006. Emerg Infect Dis. 2009 Jul;15(7):1005-11.
33. Weiss E. Rickettsias. In: Encyclopedia of Microbiology. New York: Acad. Press Inc.; 1992. p.585-610.
34. McQuiston JH, Knights EB, Demartino PJ, et al. Brill-Zinsser disease in a patient following infection with sylvatic epidemic typhus associated with flying squirrels. Clin Infect Dis. 2010 Sep;51(6):712-5.
35. Murrey TS. Incidence of R. prowazekii infections in an endemic focus of louse-borne typhus. Factors influencing the occurrence of epidemics. In: International symposium on the control of lice and louse-borne diseases. Washington, D.C.: PAHO – WHO; 1972. p.21-25.
36. Avdienko B.V., Gurieva E.A., Danilova S.N., Inkina T.E., Levitin A.I. Voprosy rikketsiologii. 1979; 1(II): 18-9 (in Russian).
37. Andronnikova V.A., Pershev V.E. Voprosy rikketsiologii. 1979; 1(II): 20-2 (in Russian).
38. Dayter A.B., Tokarevich K.N., Udalova G.V., Epifanova K.I. Zhurnal mikrobiologii. 1989; 6: 43-7 (in Russian).
39. Dzhaliilov K.D., Gafarova M.T., Vallamatov S.T. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 23-2 (in Russian).
40. Dzhaliilov K.D., Vallamatov S.T., Khalilova Kh.S., Gafarova M.T. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(II): 21-2.
41. Rytik P.G. In: Sporadicheskiy synoy tif (po materialam Belorussii). Minsk; 1973. p.21-7 (in Russian).
42. Tursunov A.Kh. In: Nauchnye trudy po virusologii Dushanbinskogo instituta epidemiologii i gigieny ministerstva zdrazvookhraneniya Tadzhikskoy SSR. Dushanbe; 1965. p.136-46 (in Russian).
43. Talalaev A.I., Danilkin A.P., Koimchidi E.K. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 58-60 (in Russian).
44. Figurina M.M., Semyonova A.N. Rikketsiozy. Bolezni s prirodnoy ochagovostiye. Trudy instituta imeni Pastera. 1961; XXIII: 110-20 (in Russian).
45. Shoismatuloev B.Sh., Blyakher I.A., Vermul M.Ya. Voprosy rikketsiologii. 1984; 3: 54-6 (in Russian).
46. Tikhonov N.T., Pashanina T.P., Ignatovich V.F., Rybkina R.A., Lazorenko V.V., Manankov V.V., Smelyanskiy V.P. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 1999; 4: 12-5 (in Russian).
47. Klimchuk M.D., Nekrasova L.S., Svita V.M., Muharska L.M., Laugen E.A., Fyodorova L.I., Kompantsev M.P., Kurganova I.I. Infektsiyni khvorobi. 2003; 2: 11-4 (in Ukrainian).
48. Mosing G.S. Zhurnal mikrobiologii. 1952; 2: 44-56 (in Russian).
49. Gaon JA. Brill-Zinsser disease in Bosnia (Yugoslavia) and factors on which depends its role as reservoir of infection. In: Rickettsiae and rickettsial diseases. Bratislava: VEDA; 1978. p.449-57.
50. Krasnik F.A., Tokarevich K.N. Bolezn Brillya. Trudy instituta imeni Pastera. 1975; 43: 56-98 (in Russian).

51. Pankova T.S. Struktura i epidemiologicheskaya kharakteristika rikketsiozov na severo-vostoke Ukrainской SSR [Structure and epidemiological characteristics of rickettsial diseases in the northeast of the Ukrainian SSR] [dissertation]. Moscow (USSR): Gamaleya Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 1980. 23 p. (in Russian).
52. Dayter A.B., Sosnitskiy V.I., Zueva T.N., Berezin V.V. Voprosy rikketsiologii. 1985; 5: 14 (in Russian).
53. German K.M., Slyusareva G.P., Mishchuk V.I. Vspyshka synnogo tifa v zakrytom lechebnoy uchrezhdenii [An outbreak of typhus in the closed hospital]. In: *Sovremennyye tekhnologii diagnostiki i terapii infektsionnykh bolezney. Tezisy dokladov nauchnoy konferentsii* [Modern technologies of diagnostics and therapy of infectious diseases. Theses of reports of scientific conference]. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 1999. p.51-2 (in Russian).
54. Lopatkina V.V. Zdorovie naseleniya i sreda obitaniya. 1999; 1(70): 1-4 (in Russian).
55. Makara G. Typhus and lice control in Hungary. In: *International symposium on the control of lice and louse-borne diseases*. Washington, D.C.: PAHO – WHO; 1972. p.21-5.
56. Infectious diseases in Russia (1913–2002). Informative collection of statistical and analytical materials. Moscow: Federal Center for Sanitary and Epidemic Control, Ministry of Health, Russian Federation; 2003 (in Russian).
57. Zdorovie naseleniya i sreda obitaniya. 2003; 1(118). 2005; 1(142). 2007; 1(166). 2009; 1(190) (in Russian).
58. Infectious diseases in Russian Federation. Informative collection of statistical and analytical materials. Moscow: Federal Center for Consumer Control, 2011 (data for 2009–2010); 2012 (data for 2010–2011), 2013 (data for 2011–2012) (in Russian).
59. Ignatovich V.F., Lukin E.P., Umnova N.S., Penkina G.A., Vorobiyov A.A. Zhurnal mikrobiologii. 2001; 1: 14-7 (in Russian).
60. Kurganova I.I. Infektsiyni khvorobi. 2006; 4: 51-6 (in Ukrainian).
61. Abuzyarova I.A., Parfyonova T.A. Voprosy rikketsiologii. 1984; 3: 9-11 (in Russian).
62. Kang Shu-Qing. Rikketsiozy. Bolezni s prirodnoy ochagovostiyyu. Trudy instituta imeni Pastera. 1961; XXIII: 32-40 (in Russian).
63. Bogdanov V.V. Zhurnal mikrobiologii. 1984; 7: 110-1 (in Russian).
64. Vorontsova T.A. Voprosy rikketsiologii. 1985; 5: 8-14 (in Russian).
65. Gvozdilova D.A. Rikketsiozy. Bolezni s prirodnoy ochagovostiyyu. Trudy instituta imeni Pastera. 1961; XXIII: 25-31 (in Russian).
66. Dodonov M.M., Komarova A.I., Fetisova N.F., Lobanov A.V., Tikhonenko V.V., Korneeva S.A. Voprosy rikketsiologii. 1989; 24-6 (in Russian).
67. Likhonos A.N., Yarovaya O.N., Grizhebovskaya E.I. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 38-40 (in Russian).
68. Sosnitskiy V.I., Diyakonov Yu.N., Snegiryov V.I., Kulikov L.V. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 58-60 (in Russian).
69. Ushakova M.V., Kharikova A.A., Korzh Yu.N. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 62-3 (in Russian).
70. Kanbay I.G. Voprosy rikketsiologii. 1984; 3: 25-8 (in Russian).
71. Badaker S.Ya., Kireev I.I. Epidemiologicheskaya geografiya i voprosy likvidatsii synnogo tifa v Kazakhstane [Epidemiological geography and the elimination of typhus in Kazakhstan]. In: *Tezisy dokladov 3-й итоговой научной конференции Казах. ИЭМГ* [Theses of reports of the 3rd concluding scientific conference of Kazakhstan Institute for Epidemiology, Microbiology and Hygiene]. Alma-Ata; 1961. p.21-2 (in Russian).
72. Dyuyaliev R.G. Trudy Kazakhskogo instituta epidemiologii, mikrobiologii i gigeny. 1960; IV: 271-3 (in Russian).
73. Dyuyaliev R.G., Khan R.M. Trudy Kazakhskogo instituta epidemiologii, mikrobiologii i gigeny. 1960; IV: 274-6 (in Russian).
74. Dyuyaliev R.G., Lobanov A.V., Rementsova V.V. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 26-8 (in Russian).
75. Benu V.N., Malovata S.K., Magdey M.V., Gutsu A.V. Voprosy rikketsiologii. 1984; 3: 15-7 (in Russian).
76. Kalmyk A.F., Kesarev A.P., Zlotnikov M.L., Leshchinskiy V.F., Bodyu V.I., Rusnak B.S. Voprosy infektsionnoy patologii i immunologii. 1968; 4: 154-64 (in Russian).
77. Dodonov M.M., Fetisova N.F., Lobanov A.V., et al. Cluster sample technique in seroepidemiological study of rickettsial diseases. In: *Rickettsiae and rickettsial diseases*. Bratislava: VEDA; 1991. p.440-5.
78. Fetisova N.F., Gegeshidze K.S., Makarova V.A., Tarasovich I.V. Voprosy rikketsiologii. 1985; 5: 74-5 (in Russian).
79. Zevakov V.F., Revenyuk N.D. Voprosy rikketsiologii. 1989; 39-41 (in Russian).
80. Lomakin I.R., Karpov S.P., Timakov V.D. Zhurnal epidemiologii i mikrobiologii. 1933; 5: 21-33 (in Russian).
81. Kurganova I.I. Zhurnal akademii medichnikh nauk Ukrainy. 2005; 11(2): 392-401 (in Ukrainian).
82. Kulinich I.M., Meshchenko V.M., Tovber A.L. Voprosy virusologii. 1959; 2: 280-3 (in Russian).
83. Tarasyuk O., Kurhanova I., Chipak N., Kushnir Z., Kitsara M., et al. Rezultati vikonannya grantu rozvitku proektu «Otsinka khvorob, shcho peredayutsya perenosnikami v Ukraini» (P364/UP1) [Results of project development grand performance «Evaluation of arthropod-borne diseases in Ukraine» (PDG P364/UP1)]. In: *Zbirnik materialiv konferentsii «Suchasni problemi epidemiologii, mikrobiologii ta gigeny»* [Collection of materials of the conference «Modern problems of epidemiology, microbiology and hygiene»]. Lvov; 2010. Issue 7: 449-52 (in Ukrainian).
84. Nevskiy M.V., Urinbaeva I.Z., Chernova I.K. Voprosy rikketsiologii. 1980; 2(I): 47-8 (in Russian).
85. Dzhalilov K.D., Gafarova M.T., Bakharova N.T., Yuldashev A.B. Voprosy rikketsiologii. 1985; 5: 14-7 (in Russian).
86. Abdullaev F.A. Osobennosti epidemiologii rikketsiozov v zone ekologicheskogo bedstviya (Karakalpakskaya ASSR) [Features of rickettsial epidemiology in the zone of ecological disaster (Karakalpakian Autonomous SSR)] [autoref. dissertation]. Moscow (Russia): Gamaleya Research Institute for Epidemiology and Microbiology; 1993. 28 p. (in Russian).
87. Milošovičova A., Tarabčák M., Wernisch M., et al. Zhurnal gigeny, epidemiologii, mikrobiologii, immunologii. 1970; 14(4): 369-79 (in Russian).
88. Terzin A.L., Gaon J. Some viral and rickettsial infections in Bosnia and Herzegovina: a sero-epidemiological study. *Bull WHO*. 1956;15(1-2):299-316.
89. Turkočić B., Kováčova E., Kazár J., Ljubičić M. Rickettsial antibodies in selected group of patients in Croatia. In: *Rickettsiae and rickettsial diseases*. Bratislava: VEDA; 1996. p.128-33.
90. Kurhanova I. Evolution of louse-borne typhus epidemiological process in Ukraine. In: *2nd polish-ukrainian conference in memory of prof. Rudolf Stefan Weigl «Microbiology in XXI century»*. Warsaw; 2007. p.241-2.
91. Lukin E.P., Mikhaylov V.V., Oleychik V.L., Solodyankin A.I. Zhurnal mikrobiologii. 1996; 1: 31-3 (in Russian).
92. Russia in figures. 2010: a brief collection of statistics. Moscow: Federal State Statistics Service, Russian Federation; 2010 (in Russian).
93. Faucher J.F., Socolovschi C, Aubry C, et al. Brill-Zinsser disease in Moroccan man, France, 2011. *Emerg Infect Dis*. 2012 Jan;18(1):171-2.

94. Morgan HR, Neva FA, Fahey RJ, Finland M. Report of two serologically proved cases of typhus fever in Irish-born residents in Boston. *New Eng J Med.* 1948; 238(25):871-3.
95. Niang M, Brouqui P, Raoult D. Epidemic typhus imported from Algeria. *Emerg Infect Dis.* 1999 Sep-Oct;5(5):716-8.
96. Stein A, Purgus R, Olmer M, Raoult D. Brill-Zinsser disease in France. *Lancet.* 1999 Jun 5;353(9168):1936.
97. Fournier P-E, Ndiokubwayo JB, Guidran J, et al. Human pathogens in body and head lice. *Emerg Infect Dis.* 2002 Dec;8(12):1515-8.
98. Brouqui P, Raoult D. Endocarditis due to rare and fastidious bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2001 Jan;14(1):177-207.
99. Sheynbaum M. Rudolph Weigl: Forever alien. Available from: <http://www.jewish.ru/history/press/2008/02/news994259573.php> (in Russian).
100. Sagaydakovskiy N.N. On the decisive contribution of Dr. Genrikh Stanislavovich Mosing to the elimination of typhus in the vast part of Euro-Asian continent within the borders of the former USSR. On the 100th anniversary of G.S. Mosing. Available from: [http://alan.ucoz.lv/RWeigl/Henryk\\_Mosing.htm](http://alan.ucoz.lv/RWeigl/Henryk_Mosing.htm) (in Russian).

---

*Автор:*

Лукин Евгений Павлович — ведущий научный сотрудник 48 Центрального научно-исследовательского института, д.м.н., профессор; тел.: 8(496)552-12-06, e-mail: eugenios1705@yandex.ru

## ВИРУСНЫЕ ГАСТРОЭНТЕРИТЫ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ

К.Д. Ермоленко<sup>1,2</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1,3</sup>, Н.В. Гончар<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention

K.D. Ermolenko<sup>1,2</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1,3</sup>, N.V. Gonchar<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Проанализировано более 60 оригинальных статей и обзоров с целью изучения современного состояния вопросов эпидемиологии и профилактики острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусной этиологии в мире.

Интерес к проблеме вирусных ОКИ определяется их широчайшей распространённостью и огромными затратами, связанными с устранением их последствий. Известны как минимум 8 семейств вирусов, являющихся причиной развития острых гастроэнтеритов. В расширение представлений об эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов существенный вклад внесла возрастающая доступность современных методов диагностики. Лидирующие позиции в этиологической диагностике вирусных диарей принадлежит полимеразной цепной реакции. Структура вирусных ОКИ в Российской Федерации сопоставима со среднестатистическими мировыми показателями. Наиболее значимыми по частоте возбудителями являются ротавирусы и норовирусы. В статье отражены современные тенденции в эпидемиологии острых вирусных диарейных заболеваний: особенности циркуляции доминирующих и редких серотипов ротавирусов в различных регионах; сезонные изменения доминирующих штаммов ротавирусов; увеличение частоты норовирусных гастроэнтеритов в структуре ОКИ и повышение летальности детей от норовирусной инфекции. Представлены данные о филогенетическом разнообразии норовирусов и особенностях циркуляции GI и GII генотипов. После введения массовой вакцинации против ротавирусов в развитых странах повышается доля астровирусной и аденовирусной инфекции в структуре ОКИ. Высокая частота астровирусной инфекции отмечается у лиц со сниженным иммунитетом. Замечен рост частоты смешанных вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций возбудителей, учащение регистрации ОКИ у детей, вызванных редко встречающимися вирусами и вирусами, поражающими животных.

Приведены сведения об эффективности вакцинации от ротавирусов в различных регионах мира, о раз-

#### Abstract

More than 60 original articles and reviews were analyzed in order to study the current state of the epidemiology and prevention of acute intestinal infections (AII) of viral etiology in the world.

Interest in a problem of viral AII is determined by their widest prevalence and huge costs associated with the elimination of their consequences. There are at least eight families of viruses that are the cause of acute gastroenteritis. The expansion of the ideas on the epidemiology of viral gastroenteritis has made a significant contribution to increasing the availability of modern diagnostic methods. Leading positions in the etiological diagnosis of viral diarrhea belong to the polymerase chain reaction. The structure of the viral AII in Russia is comparable with the average global rate. The most important frequency agents are rotaviruses and noroviruses. The article reflects the current trends in the epidemiology of acute viral diarrheal diseases: particularly dominant circulating serotypes of rotavirus and rare serotypes in various regions; seasonal changes of dominant strains of rotaviruses; increased frequency of norovirus gastroenteritis in the structure of the AII and increase mortality of children from norovirus infection. Presents data on the phylogenetic diversity of noroviruses and features of GI and GII circulation of genotypes. After the introduction of mass vaccination against rotaviruses in developed countries increases the share of astroviral and adenoviral infection in the structure of the AII. High frequency of astroviral infection is noticed in people with immunodeficiency. Much attention in article is paid to the increase in incidence and mortality of noroviruses, rise in detection rate of mixed viral and viral-bacterial associations and often registration of rare viruses and animal viruses in children.

Presents data on the effectiveness of vaccination against rotaviruses in different regions of the world, the development of new vaccines for the prevention of norovirus gastroenteritis.

New knowledge about the epidemiology of viral gastroenteritis will contribute to the development of effective

работке новых вакцин для профилактики норовирусных гастроэнтеритов.

Новые знания об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов будут способствовать разработке эффективных мер специфической профилактики, основанных на внедрении вакцинации против наиболее распространённых серогрупп возбудителей и применении вакцинных препаратов с высокой иммуногенностью.

**Ключевые слова:** кишечные инфекции, вирусные диареи, дети, ротавирусы, норовирусы диагностика, полимеразная цепная реакция, вакцинация.

## Введение

Во всех странах мира возбудители вирусной природы являются основной причиной острых кишечных инфекций (ОКИ). По данным Всемирной организации здравоохранения, среди 1 – 1,2 млрд «диарейных» заболеваний, регистрируемых ежегодно, от 49 до 67% приходится на вирусные инфекции [1]. Выбор мер, необходимых для эффективного снижения заболеваемости и контроля за распространением вирусных диарей, является одной из важнейших проблем, стоящих перед системой здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах [2 – 4].

Вирусные гастроэнтериты наиболее актуальны среди детского населения. Исследованиями последних лет показано, что не менее 5 млн детей ежегодно умирают от кишечных инфекций и их осложнений, и это составляет около 5% от общей детской смертности [2].

Известны как минимум восемь различных семейств вирусов, инфицирование которыми приводит к развитию острой диареи у человека, – Reoviridae (род Rotavirus), Caliciviridae (роды Norovirus, Sapovirus), Adenoviridae (род Mastadenovirus), Astroviridae (род Astrovirus), Picornaviridae (роды Enterovirus, Parechovirus, Kobuvirus – агент Аичи), Coronaviridae (роды Coronavirus, Torovirus), Parvoviridae (род Bocavirus), Picobirnaviridae (род Picobirnavirus) [5]. Наиболее значимыми по частоте возбудителями являются ротавирусы и норовирусы. Их доля в структуре ОКИ составляет от 40 до 79% в зависимости от возрастной группы детей и региона [6, 7]. Однако за последнее десятилетие нозологическая структура острых диарейных заболеваний вирусной этиологии претерпела значительные изменения [7].

В расширение представлений об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов существенный вклад внесли возрастающая доступность методов лабораторной диагностики и совершенствование методов регистрации и мониторинга ОКИ, позволившие рутинно выявлять разнообразных возбудителей вирусных диарей [8].

*measures of specific preventive maintenance, based on the introduction of vaccination against the most common serogroups of pathogens and application of vaccines with high immunogenicity.*

**Key words:** *intestinal infections, viral diarrhea, children, rotaviruses, noroviruses diagnosis, polymerase chain reaction, vaccination.*

Серологические методы и, в частности, иммуноферментный анализ (ИФА) и реакция латекс-агломинации, направленные на обнаружение антигенов вирусов в фекалиях (не только ротавирусов и норовирусов, но и аденовирусов, астровирусов и калицивирусов), до недавнего времени являлись наиболее распространёнными по причине своей сравнительной дешевизны, простоты применения и скорости получения результата [8, 9].

Данная группа методов уступила место полимеразной цепной реакции (ПЦР). Лидирующие позиции ПЦР-диагностики объясняются возможностью одновременного выявления большого количества возбудителей, а также более высокой чувствительностью по сравнению с серологическими методами: для верификации ОКИ достаточно концентрации 1000 копий вируса в 1 г исследуемого материала [8, 10].

При проведении эпидемиологических исследований и в других научных целях активно применяются электронная микроскопия и иммуно-электронная микроскопия, являющаяся единственным методом, позволяющим одновременно выявлять и типировать несколько вирусных патогенов. Однако метод имеет довольно низкую чувствительность и требует наличия квалифицированного персонала и дорогостоящего оборудования [11].

Помимо традиционных методов, всё активнее внедряются методы автоматизированной диагностики вирусных кишечных инфекций. Разработаны биочипы, предназначенные для идентификации основных возбудителей диарей. Преимуществом данных систем является их сравнительная простота и более низкая себестоимость при обследовании большого количества образцов [10]. Для этиологической диагностики вирусных диарей в современных условиях применяется полногеномное секвенирование, отличающееся высокой достоверностью, а также способностью выявлять ассоциации нескольких возбудителей [11].

Несмотря на наличие целого арсенала средств по диагностике вирусных гастроэнтеритов, частота их верификации невысока [1, 6]. В нашей стране за 2014 г. было зарегистрировано 472 574 случая

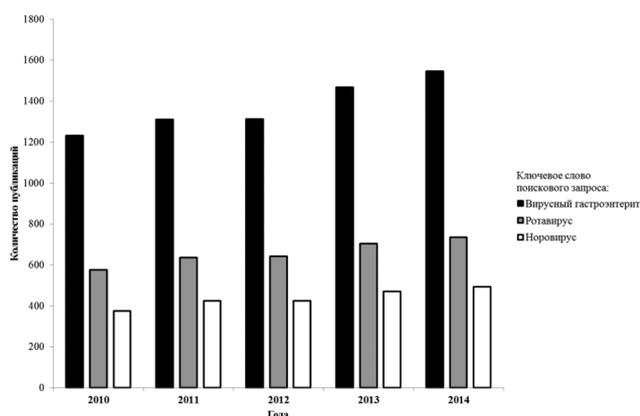
ОКИ у детей до 14 лет, установить этиологию возбудителя удалось только у 39,2% пациентов [12, 13]. Частота этиологической диагностики вирусных гастроэнтеритов сопоставима в странах Евросоюза и США, где она составляет 28 – 67% и 58% соответственно [7, 14].

В условиях широчайшей распространённости ОКИ и ограниченности средств, направляемых на их диагностику, возрастает значение эпидемиологических исследований в этой области. В научной литературе имеется большое количество публикаций, посвящённых учету распространённости возбудителей кишечных инфекций в различных регионах мира. Разнообразие накопленного фактического материала обуславливает необходимость динамического изучения данной проблемы с анализом географических особенностей распространения ОКИ.

**Цель исследования** – изучение вопросов эпидемиологии и профилактики вирусных диарей в различных регионах.

Для реализации поставленной цели было проанализировано более 60 оригинальных статей и обзоров, посвященных распространённости вирусных возбудителей в различных странах, а также в Российской Федерации.

Актуальность изучения эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов подтверждается большим количеством работ, публикуемых ежегодно в научных журналах. Так, за последние 5 лет, по данным национальной электронной медицинской библиотеки США (Pubmed), ежегодно публиковалось не менее 1200 оригинальных исследований (рис. 1), причем не менее двух третей работ были посвящены изучению особенностей распространения ротавирусов и норовирусов, что подчеркивает их лидирующее значение в развитии инфекционной патологии желудочно-кишечного тракта.



**Рис. 1.** Количество публикаций, посвященных вирусным гастроэнтеритам, в медицинских журналах, по данным PubMed

Повышенный научный интерес к проблеме вирусных ОКИ определяется их широчайшей распространённостью и огромными затратами, связанными с устранением их последствий. Только в США ежегодно регистрируют не менее 6 млн визитов детей к врачу по поводу ОКИ. Не менее чем у 1 из 50 детей тяжесть состояния требует лечения в круглосуточном стационаре. Вирусные гастроэнтериты различной этиологии являются причиной 7–10% случаев госпитализации детей в возрасте до 18 лет, и на их долю приходится от 3 до 5% дней работы койки, при этом 95% детей, госпитализируемых в странах Европы и США с вирусными гастроэнтеритами, относятся к возрастной группе младше 5 лет [15, 16]. Частота стационарного лечения детей, больных ротавирусной инфекцией (РВИ), в индустриальных странах Европы значительно варьирует (табл. 1), что может быть отчасти связано с различиями в организации медицинской помощи.

Таблица 1

**Частота госпитализаций детей младше 5 лет в связи с ротавирусной инфекцией в индустриальных странах [17]**

Сравниваемые страны	Частота госпитализации	
	на 100 тыс. детей	по отношению к количеству выявленных эпизодов РВИ
Испания	250	1/80
Голландия	270	1/74
Польша	310	1/65
Швеция	370	1/54
Великобритания	520	1/38
Финляндия	610	1/33
Австралия	750	1/27
Венгрия	840	1/24

Частота обращения за медицинской помощью по поводу вирусных гастроэнтеритов варьирует в зависимости от региона и в среднем составляет от 1 до 5 случаев для 1 ребенка за год [17]. Несмотря на значительное снижение смертности детей от вирусных диарей и частоты среднетяжелой и тяжелой форм данной патологии, у реконвалесцентов отмечается рост числа постинфекционных гастроэнтерологических заболеваний [18].

Этиологическая структура вирусных кишечных инфекций имеет целый ряд региональных особенностей. Нельзя не отметить, что на формирование данных о структуре вирусных диарей существенное влияние оказывает не только наличие

значимой доли бактериальных и паразитарных диарей в странах Африки и Азии, но и недостаточная регистрация и верификация выявленных случаев ОКИ. Большинство случаев вирусных гастроэнтеритов протекают в легкой и среднетяжелой форме и не требуют обращения за медицинской помощью, что также приводит к снижению показателей заболеваемости вирусными кишечными инфекциями по сравнению с реальной эпидемиологической ситуацией.

Структура вирусных кишечных инфекций в Российской Федерации сопоставима со средне-статистическими показателями в мире (табл. 2). Более того, в нашей стране отмечается относительное доминирование вирусных возбудителей, превосходящее некоторые страны Европейского региона.

Таблица 2

**Частота вирусных гастроэнтеритов различной этиологии среди детей, госпитализированных в круглосуточные стационары [19, 20]**

Возбудители вирусных гастроэнтеритов	Частота вирусных гастроэнтеритов, %	
	во всем мире	в Российской Федерации
Ротавирусы	39,4	41,7
Норовирусы	15,6	21,8
Аденовирусы	4,7	3,1
Астровирусы	2,9	1,4
Суммарная доля вирусных возбудителей	59,4	68,1

**Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции**

В настоящее время наиболее хорошо изучена распространённость РВИ, показатели которой в различных регионах варьируют от 19 до 57% (табл. 3). До внедрения вакцинации против РВИ даже в экономически развитых странах во время повышения заболеваемости вирусными ОКИ в холодные месяцы года частота ротавирусных гастроэнтеритов превышала 50% всех случаев острых диарейных заболеваний. Однако в последнее время доля ротавирусных гастроэнтеритов в странах с обязательной вакцинацией против РВИ стала кардинально снижаться.

Наиболее высокая распространенность ротавирусных гастроэнтеритов отмечается в развивающихся странах Азии и Африки. В Европе доля РВИ в структуре ОКИ колеблется: от 19,1% в Дании до 55,2% в Испании. В нашей стране сохраняется тенденция к росту заболеваемости РВИ среди детского населения. По данным разных авторов, ротавирус ответственен за развитие 40% случаев ОКИ у детей до 14 лет [20], а в возрастной категории до 5 лет — 55–60% [21, 24].

Накоплена обширная информация о большом генетическом и антигенном многообразии ротавирусов, вызывающих ОКИ у людей [22, 25]. В большинстве случаев РВИ у детей ассоциирована с вирусами серогруппы А. Среди ротавирусов человека группы А различают 10 G серотипов (детерминируются гликопротеином VP7), 9 «Р»-серотипов (детерминируются протеазочувствительным белком VP4) и 11 [Р]-генотипов. Гены, кодирующие VP4 и VP7, могут подвергаться независимому перераспределению, что увеличивает многообразие

Таблица 3

**Распространённость ротавирусных гастроэнтеритов у детей младше 5 лет в различных регионах среди пациентов с установленной этиологией ОКИ [19–23]**

Годы проведения исследований	Регион	Количество исследований	Диагностический метод	Количество обследованных детей	Доля лиц с ротавирусным гастроэнтеритом, %
2006–2014	Европа	23	ПЦР, ИФА	15 170	32,3
2010–2015	Азия	12	ПЦР, ИФА	21 134	37,2
2012	Австралия	1	ПЦР	1300	37,8
2006–2009	Северная Америка	3	ПЦР	21 560	22,1
2005–2006	Южная Америка	2	ПЦР, ИФА	16 237	20,2
2012–2015	Африка	4	ПЦР	2237	44,3
2010–2013	Весь мир	242	ПЦР, ИФА	228 277	38,2

природных штаммов ротавируса за счет существования различных комбинаций G и [P].

К настоящему времени показано существование географических различий в распространенности различных серотипов и генотипов кишечных вирусов, установлен факт их временного перераспределения, зафиксировано появление большого количества нетипируемых штаммов и постоянно сообщается о находках новых, эпидемически значимых вариантов ротавирусов. Показаны существенные отличия в клинико-иммунологических особенностях течения РВИ, вызываемой различными серотипами возбудителя. Большое значение в наше время приобрели эпидемиологические исследования распространенности различных серотипов ротавирусов (табл. 4) [26].

В Российской Федерации до 50% случаев РВИ связано с серотипом ротавируса G4P[8], реже встречаются вирусы серотипа G1P[8] [20, 21].

Получены доказательства в поддержку идеи о сезонных изменениях штаммов ротавирусов группы А, представляющих собой возможный приспособительный механизм, который используется вирусами для того, чтобы избежать коллективного иммунитета (приобретенного населением в результате предыдущих инфекций) и, таким образом, сохраняться в популяции [29]. Фиксируется появление принципиально новых клинически и эпидемиологически значимых генетических вариантов ротавирусов группы С и очень редких для человека генотипов ротавирусов, вызывающих диарею у животных [30]. Тем не менее, повсеместное относительное постоянство циркуляции доми-

нирующих серотипов ротавирусов является важным фактором дизайна создаваемых поливалентных вакцин для профилактики ОКИ у детей [21].

#### Эпидемиологические особенности норовирусной инфекции

Важную роль в развитии ОКИ всё чаще играют норовирусы. Норовирусная инфекция (НВИ) у детей инициируется очень небольшим количеством вирусных частиц и характеризуется кратковременным постинфекционным иммунитетом. Последнее, наряду с выраженной способностью вируса к изменчивости, является причиной высокой заболеваемости и низкой эффективности вакцинальных препаратов, доступных для практического использования [31].

Среди всех возбудителей кишечных инфекций НВИ занимает третье место по количеству летальных исходов у детей, уступая только ротавирусам и шигеллам. По данным Всемирной организации здравоохранения, только в 2013 г. от норовирусных гастроэнтеритов погибло не менее 71 тыс. детей. Норовирус ответственен за возникновение не менее 1/5 всех острых гастроэнтеритов у детей в странах с низкой смертностью от ОКИ [6]. Норовирусы также являются наиболее частой причиной эпидемических вспышек кишечных инфекций (в США доля этого инфекционного агента составляет до 90%).

Распространенность норовирусных гастроэнтеритов в разных странах у детей младше 5 лет весьма колеблется и заметно отличается вне зависимости от принадлежности стран к тому или иному континенту (табл. 5).

Таблица 4

#### Доминирующие и редкие серотипы ротавирусов в регионах мира

Регион	Комбинация G-P		Годы наблюдений	Ссылки
	Доминирующие серотипы	Редкие серотипы		
Европа	G2P[8], G1P[8], G2P[4], G9P[8]	G2P[10], G4P[10], G8P[4], G9P[11], G10P[8]	2006 – 2007	26
Азия	G1P[8], G9P[8], G2[4], G12P[6]	G2[4], G12P[6]	2001 – 2006	25
Северная Америка	G1P[8], G2P[4], G3P[8]	G9P[8], G9P[6], G1P[4], G1P[6], G2P[8], G3P[9]	1996 – 1999	27
Южная Америка	G1P[8], G4 P[8], G2 P[4], G3P[8]	G9P[8], G9P[4], G9P[6], G1P[4], G1P[6], G2P[6], G4P[4]	1996 – 2003	28
Африка	G1P[8], G8P[6]	G4P[6]	2007 – 2010	19

**Распространённость норовирусных гастроэнтеритов у детей младше 5 лет в различных регионах мира среди пациентов с установленной этиологией кишечных инфекций [20, 32, 33]**

Регионы мира	Метод выявления возбудителя	Количество обследованных пациентов	Доля лиц с норовирусным гастроэнтеритом, %
Европа			
Германия*	ПЦР	217	21
Англия	ПЦР	2422	36
Голландия	ПЦР	857	16
Россия	ПЦР	4155	21,8
Азия			
Индия	ПЦР	350	16
Китай	ПЦР	4123	26
Южная Америка			
Перу	ПЦР	233	31
Чили	ПЦР	162	5
Северная Америка			
США	ПЦР	2314	17
Канада	ПЦР	8703	20

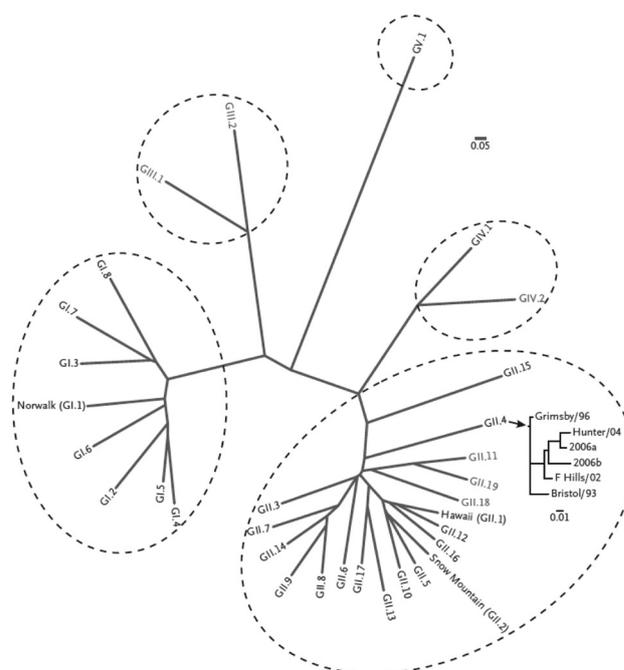
\* — в исследование вошли дети в возрасте до 16 лет.

В отдельных странах НВИ занимают наибольшую долю в структуре ОКИ у детей, что подтверждают данные обследования 644 госпитализированных детей с острым гастроэнтеритом в Турции в 2009 г., когда самой частой причиной заболевания была признана НВИ (42,4% случаев), в то время как РВИ выявлялась реже — в 23% случаев [33].

Имеются сведения, что в экономически развитых странах Европы острые вирусные диареи у взрослых в 49% случаев также обусловлены НВИ [32]. Более того, данный возбудитель в последнее время был определен в качестве основной причины диареи путешественников в США, Мексике, Гватемале и Индии [34].

Одним из важных направлений эпидемиологических исследований является изучение спектра серотипов норовируса и определение связи тяжести клинической картины НВИ с определенными серотипами возбудителя [33]. Полученные данные показывают, что при манифестных формах НВИ и бессимптомном носительстве норовирусов имеет место высокая степень разнообразия генотипов возбудителя (рис. 2).

Более распространены норовирусы GII генотипа. Вирусы GI-генотипа чаще, чем вирусы GII-генотипа, ассоциированы с водными вспышками кишечных инфекций по причине более высокой их устойчивости в водной среде. Кроме того, по-



**Рис. 2.** Филогенетическое древо норовирусов. Рисунок с внесенными изменениями заимствован [9]

казана высокая частота обнаружения норовирус-генотипа GI при бессимптомном носительстве [35]. Однако стоит отметить, что до последнего времени проведено сравнительно мало исследований, направленных на установление господствующих групп норовирусов в различных регионах мира.

Было, в частности, показано, что норовирус-генотипа GII.4 является одной из главных причин острых гастроэнтеритов у детей по всему миру [36]. Норовирус данного генотипа был идентифицирован также у значительной доли детей (27,3% случаев) с персистирующей диареей в Китае [37]. В то же время норовирусы других генотипов — GII.2, GII.3, GII.6, GII.8, GII.7, GII.12, GII.14, GI.4, GI.5 — встречаются значительно реже [38]. Имеются сведения о постоянном обновлении набора инфицирующих штаммов норовируса генотипов GII и GI в динамике многолетнего наблюдения эпидемического процесса [36].

В течение нескольких последних лет штаммы норовирусов, обычно выявляемые у пожилых пациентов с диареей, все чаще обнаруживают и у детей. При этом частота острых гастроэнтеритов вирусной этиологии зависит от времени года (более высокая в холодный период) и возраста детей (более высокая у детей до двух лет) [39].

Дальнейшее изучение эпидемиологии НВИ может способствовать совершенствованию мер профилактики данного заболевания по причине наличия существенных отличий в особенностях иммунного ответа к различным генотипам норовирусов. Так, напряженность постинфекционного иммунитета (частота положительной сероконверсии и среднегеометрический уровень антител) у реконвалесцентов ОКИ норовирусной этиологии, обусловленной генотипом GI, значительно меньше, чем при таковой, обусловленной генотипом GII, что может способствовать повторному инфицированию [40]. В свою очередь, бессимптомное «носительство» диареегенных норовирусов, очевидно, имеет определенное значение в поддержании эпидемического процесса и является одной из причин внутрибольничного заражения, что доказывают факты обнаружения норовирусов у пациентов, госпитализированных при отсутствии признаков диарейного синдрома [38].

#### **Эпидемиологические особенности смешанных и редких вирусных кишечных инфекций**

Результаты, полученные при обследовании методом ПЦР на широкий спектр возбудителей пациентов с симптомами ОКИ, позволили по-новому взглянуть на проблему сочетания вирусных агентов. Исследователи из Малайзии отмечали ко-инфекцию ротавирусной и норовирусной этиологии у 41% пациентов с инфекционными диареями. Авторами была установлена возможность частого

одновременного инфицирования детей младше 5 лет (до 36%) сочетанием норовирусов с другими возбудителями вирусной природы: адено-, астро-, бокавирусами [41].

По данным молекулярно-генетического анализа, 225 образцов фекалий детей до 14 лет, больных острым гастроэнтеритом, проведенного в Бразилии, сочетание норовирусов с аденовирусами составило 16%, с ротавирусами — 12%; у 4% пациентов отмечалось сочетание норовирусов с астровирусами [21]. Высокая частота смешанных вирусных ОКИ у пациентов детского возраста отмечается и по данным европейских исследователей. Среди 143 детей, госпитализированных в круглосуточные стационары в Голландии, сочетание нескольких вирусных патогенов наблюдалось в 40% случаев [42].

Столь значимая частота выявления сочетанных вирусных инфекций заставила более внимательно относиться к более редким, чем норовирусы и ротавирусы, возбудителям кишечных инфекций, среди которых астровирусы в последнее время вызывают наибольший научный интерес. Астровирусы являются второй по значимости после ротавирусов причиной эпидемических вспышек ОКИ в таких регионах, как Юго-Восточная Азия, Северная и Латинская Америка, а вклад астровирусов в спорадическую инфекционную заболеваемость варьирует от 4 до 17%. После введения массовой вакцинации против РВИ в развитых странах доля астровирусной инфекции в структуре ОКИ превышает 20%. Высокая частота астровирусной инфекции отмечается у лиц со сниженным иммунитетом: у ВИЧ-инфицированных лиц с хронической персистирующей диареей астровирус выделяется в 12% случаев [21]. Кроме того, по результатам эпидемиологических исследований было установлено, что не менее 70% клинически здоровых детей в возрасте от 3 до 10 лет в США имеют антитела к этим вирусам [43].

Доля аденовирусной инфекции в общей структуре вирусных гастроэнтеритов также значительно меньше, чем норовирусной и ротавирусной. По данным разных авторов, аденовирусы серогрупп 40 и 41, тропные к кишечному эпителию, вызывают от 3 до 15% эпизодов острых гастроэнтеритов, причем чаще у детей в возрасте до 2 лет. Особенностью аденовирусного гастроэнтерита является более длительный инкубационный период, составляющий 8–10 дней, что затрудняет своевременное определение источника инфекции [43].

#### **Развитие мер специфической профилактики вирусных кишечных инфекций у детей**

Особенностью вирусных кишечных инфекций является отсутствие значимого эффекта от проводимых санитарно-гигиенических мер на общую

инфекционную заболеваемость населения. Это объясняется, в первую очередь, высокой устойчивостью кишечных вирусов в окружающей среде и низкой инфицирующей дозой возбудителей. В ряде исследований было показано, что мероприятия, направленных на улучшение санитарного состояния населения, недостаточно для эффективной защиты населения от вирусных кишечных инфекций [44].

В современных условиях широкое распространение получила специфическая профилактика РВИ. В странах Евросоюза с 2006 г. принята программа вакцинации двумя препаратами: Rotarix (Glaxo Smith Kline; Бельгия) и RotaTeq (Merckand Co; Лион, Франция). Обе вакцины показали высокую эффективность и безопасность в крупных клинических исследованиях [45]. Rotarix (RV1) вводится двукратно и является одновалентной человеческой вакциной, основанной на штамме ротавируса G1P [46]. RotaTeq (RV5) вводится трехкратно и является пентавалентной вакциной, содержащей пять человеческих и бычьих штаммов (G1, G2, G3, G4 и P1A) [47]. К началу 2014 г. ротавирусная вакцинация реализована на национальном уровне в Австрии, Бельгии, Люксембурге, Финляндии, Греции, Норвегии и Великобритании. Но, если в первых четырех странах вакцинировано 90% детей соответствующего возраста, то в остальных странах уровень охвата населения вакцинацией ниже: 23,4% в Греции и менее чем 10% в Норвегии и Великобритании [47].

В США вакцинация от ротавирусов введена с 2006 г. Rotarix вакцинируют детей в возрасте 2 и 4 месяцев, а RotaTeq вводят детям в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. Активное внедрение вакцины RotaTeq в США и в Австралии в 2007 г. привело к резкому увеличению общей распространенности ротавирусов G3P-генотипа в 2007 – 2008 гг. Это не привело к снижению доли ротавирусов в общей структуре ОКИ, однако на фоне данного явления наблюдалось значительное снижение частоты тяжелых форм РВИ, трехкратное уменьшение летальных исходов и снижение длительности стационарного лечения пациентов на 43% [48].

Несмотря на столь значительную эффективность вакцинации против РВИ на Европейском континенте и в Северной Америке, ряд независимых исследований свидетельствуют о значительно меньшем успехе вакцинации в других регионах земного шара.

В период с августа 2009 г. по май 2014 г. 21 африканская страна (в хронологическом порядке: Южная Африка, Ботсвана, Марокко, Судан, Гана, Руанда, Малави, Танзания, Гамбия, Буркина-Фасо, Эфиопия, Ливия, Замбия, Бурунди, Мали, Камерун, Сьерра-Леоне, Республика Конго, Ангола, Мадагаскар и Зимбабве) включили программы вакцина-

ции от РВИ в национальную программу иммунизации [21]. В то же время данные клинических испытаний, проведенных в пяти африканских странах, показали низкую иммуногенность и эффективность как вакцины Rotarix, так и RotaTeq по сравнению с результатами, наблюдаемыми в Америке и Европе [45]. Различия полученных результатов подчеркивают необходимость тщательного мониторинга изменений штаммового состава ротавирусов в отдельном регионе для оценки рисков возможного снижения эффективности вакцинации, а также необходимости разработки новых вакцин, в том числе с учетом иммунологических особенностей представителей различных рас.

Разработка мер специфической профилактики против других кишечных вирусов оказалась значительно менее успешна. Новые вакцины против норовирусов генотипа GI, хотя и показали свою эффективность в клинических испытаниях, не одобрены для вакцинации широких групп пациентов. На различных стадиях находится испытания 7 вакцин против норовирусов (две для орального введения, три для интраназального введения и две для внутримышечного введения). Одной из основных проблем, стоящих перед создателями вакцин против НВИ, является малая длительность поствакцинального иммунитета. В большинстве исследований на здоровых добровольцах длительность эффективной поствакцинальной защиты составила от 4 до 9 месяцев [47]. По-прежнему широко обсуждаются вопросы экономической целесообразности применения вакцинации для профилактики норовирусных и других вирусных гастроэнтеритов в условиях широчайшего генетического разнообразия возбудителей и относительно невысокой частоты летальных исходов у больных вирусными кишечными инфекциями [48].

### Заключение

Вирусные диареи на сегодняшний день составляют не менее 50 – 70% острых гастроэнтеритов у взрослых и детей. Особую значимость данная патология имеет для лиц детского возраста, сохраняя одно из лидирующих мест среди причин детской смертности и в структуре совокупных медицинских затрат на лечение.

Выявление новых тенденций в молекулярной эволюции диареогенных вирусов необходимо для предотвращения будущих эпидемий, создает новые возможности изучения клинико-лабораторных особенностей различных моно- и микст-форм вирусных ОКИ у детей и определения индивидуальной стратегии и тактики лечебно-диагностического процесса.

Несмотря на достигнутый успех в расширении представлений об эпидемиологии вирусных гастроэнтеритов в различных регионах Российской

Федерации, необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения истинной структуры ОКИ вирусной этиологии и получения информации о наиболее распространённых генетических группах возбудителей.

Получение новейшей информации об эпидемиологических особенностях вирусных гастроэнтеритов в нашей стране будет способствовать разработке наиболее эффективных мер профилактики, основанных на широком внедрении вакцинации против наиболее распространённых серогрупп возбудителей и с применением вакцинного препарата, обладающего максимально высокой иммуногенностью в конкретной популяции.

#### Литература

1. WHO. World health statistics 2010. — WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. *MMWR*. 2008; 57(46): 1255.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J of Med Virol*. 2003; 71(1): 82-93.
6. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8): 725-30.
7. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003; 9(5): 565.
8. De Bruin E, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Meth*. 2006; 137: 259.
9. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med*. 2009; 361(18): 1776-85.
10. Martínez MA, de los Dolores Soto-del M, Gutiérrez RM, et al. DNA microarray for detection of gastrointestinal viruses. *J of Clin Microbiol*. 2015; 53(1): 136-45.
11. Sachsenröder J, Braun A, Machnowska P, et al. Metagenomic identification of novel enteric viruses in urban wild rats and genome characterization of a group A rotavirus. *J of Gener Virol*. 2014; vir. 0.070029-0.
12. Роспотребнадзор Форма № 1, 2014.
- Куличенко, Т.В. Острая инфекционная диарея у детей / Т.В. Куличенко, М.Д., Бакрадзе, Ю.С. Патрушева // Педиатрическая фармакология. — 2009. — № 3. — С. 102—109.
13. Flahault A, Hanslik T. Epidemiology of viral gastroenteritis in France and Europe. *Bull de l'Académie nationale de médecine*. 2010; 194(8): 1415-24.
14. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Gentsch J, et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Foundation Symposium*. Chichester; New York: John Wiley; 1999, 2001: 5-25.
15. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(1): S1-5.
16. Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH. Viral gastroenteritis. *Springer Science & Business Media*. 2012; Vol. 2.
17. Nataro JP. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. *Springer: New York*. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
18. Lanata CF, Walker CL, Olascoaga AC, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013; 8(9): 72788.
19. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 60—66.
20. Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin in Infect Dis*. 2014; 27(5): 451-458.
21. World Health Organization (2011) Rotavirus surveillance worldwide — 2009. *WHO Wkly Epidemiol Rec* 86: 174—76.
22. Kirkwood CD, Roczo-Farkas S, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2012 // *New South*. 2013; 2: 10.
23. Денисюк, Н.Б. Современные аспекты лабораторной диагностики и профилактики ротавирусной инфекции у детей / Н.Б. Денисюк // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 31—38.
24. Mandal S, Mandal MD. Is Rotavirus Gastroenteritis a Global Emerging / Re-Emerg Probl. *Transl Med*. 2014; 4(143): 2161-1025.1000143.
25. De Donno A, Grassi T, Bagordo F. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006—2007. *BMC Infect Dis*. 2009; 9(1): 43.
26. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J of Clin Microbiol*. 2000; 38(7): 2784-7.
27. Parra GI, Espinola EE, Amarilla AA, et al. Diversity of group A rotavirus strains circulating in Paraguay from 2002 to 2005: detection of an atypical G1 in South America. *J of Clin Virol*. 2007; 40(2): 135-41.
28. Parra GI. Seasonal shifts of group A rotavirus strains as a possible mechanism of persistence in the human population. *J of Med Virol*. 2009; 81(3): 568-71.
29. Ch'ng LS, Lee WS, Kirkwood CD. Rare rotavirus strains in children with severe diarrhea, Malaysia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5):948.
30. Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG. Advances in norovirus biology. *Cell host & microbe*. 2014; 15(6): 668-80.
31. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30(1): 63-4.
32. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med*. 2009; 361(18): 1776-85.
33. Frenck R, Bernstein DI, Xia M. Predicting susceptibility to norovirus GII. 4 by use of a challenge model involving humans. *J of Infect Dis*. 2012: 514.
34. Matthews JE, Dickey BW, Miller RD. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol and Infect*. 2012; 140(7): 1161-72.
35. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2012; 55:189-93.
36. Liu P, Wang X, Lee JC, et al. Genetic susceptibility to norovirus GII. 3 and GII. 4 infections in Chinese pediatric diarrheal disease. *Pediatric Infect Dis J*. 2014; 33(11): e305-9.
37. Parashar UD, Li JF, Cama R, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *J of Infect Dis*. 2004; 190(6): 1088-92.

38. Moyo S, Hanevik K, Blomberg B, et al. Genetic diversity of norovirus in hospitalized diarrhoeic children and asymptomatic controls in Dar es Salaam. *Infect, Genet and Evol.* 2014; 26: 340-7.
39. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1): 82.
40. Mason J, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ. Campylobacter infection in children in Malawi is common and is frequently associated with enteric virus co-infections. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59663.
41. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Europ J of Clin Microbiol & Infect Dis.* 2012; 31(4): 405-15.
42. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG. Etiology of viral gastroenteritis in children younger 5 years of age in the United States, 2008 – 2009. *J of Infect Dis.* 2013; 208(5): 790-800.
43. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January, 2013. *WHO Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88: 49-64
44. Bhan A, Green SK. Balancing safety, efficacy and cost: Improving rotavirus vaccine adoption in low-and middle-income countries. *J Glob Health.* 2011; 1:148-53.
45. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics.* 2007; 119(4): 684-97.
46. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(8): 1260.
47. Blazevic V, Lappalainen S, Nurminen K. Norovirus VLPs and rotavirus VP6 protein as combined vaccine for childhood gastroenteritis. *Vaccine.* 2011; 29(45): 8126-33.
11. Sachsenröder J, Braun A, Machnowska P, et al. Metagenomic identification of novel enteric viruses in urban wild rats and genome characterization of a group A rotavirus. *J of Gener Virol.* 2014; vir.0.070029-0.
12. Rospotrebnadzor Forma № 1, 2014.
13. Kulichenko TV, Bakradze MD, Patrusheva JuS. 2009; 3:102-9 (in Russian).
14. Flahault A, Hanslik T. Epidemiology of viral gastroenteritis in France and Europe. *Bull de l'Académie nationale de médecine.* 2010; 194(8): 1415-24.
15. Glass RI, Bresee J, Jiang B, Gentsch J, et al. Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Foundation Symposium.* Chichester; New York: John Wiley; 1999, 2001: 5-25.
16. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *The Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(1): S1-5.
17. Chiba S, Estes MK, Nakata S, Calisher CH. *Viral gastroenteritis.* Springer Science & Business Media. 2012; Vol. 2.
18. Nataro JP. *Hot Topics in Infection and Immunity in Children.* Springer: New York, 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.
19. Lanata CF, Walker CL, Olascoaga AC, et al. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(9): 72788.
20. Luk'janova AM, Behtereva MK, Ptichnikova NN. *Zhurnal infektologii.* – 2014; 6(1): 60-6 (in Russian).
21. Das JK, Salam RA, Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin in Infect Dis.* 2014; 27(5), 451-8.
22. World Health Organization (2011) Rotavirus surveillance worldwide – 2009; WHO weekly epidemiol record 86: 174 – 76.
23. Kirkwood CD, Roczo-Farkas S, Bishop RF, Barnes GL. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2012 // New South. 2013; 2: 10.
24. Denisjuk NB. *Zhurnal infektologii.* 2015; 7(1): 31-8 (in Russian).
25. Mandal S, Mandal MD. Is rotavirus gastroenteritis a global emerging / Re-Emerg Probl. *Transl Med.* 2014; 4(143): 2161-1025.1000143.
26. De Donno A, Grassi T, Bagordo F. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006 – 2007. *BMC Infect Dis.* 2009; 9(1): 43.
27. Griffin DD, Kirkwood CD, Parashar UD, et al. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. *J of Clin Microbiol.* 2000; 38(7): 2784-7.
28. Parra GI, Espinola EE, Amarilla AA, et al. Diversity of group A rotavirus strains circulating in Paraguay from 2002 to 2005: detection of an atypical G1 in South America. *J of Clinl Virol.* 2007; 40(2): 135-41.
29. Parra GI. Seasonal shifts of group A rotavirus strains as a possible mechanism of persistence in the human population. *J of Med Virol.* 2009; 81(3): 568-71.
30. Ch'ng LS, Lee WS, Kirkwood CD. Rare rotavirus strains in children with severe diarrhea, Malaysia. *Emerg Infect Dis.* 2011; 17(5): 948.
31. Karst SM, Wobus CE, Goodfellow IG. Advances in norovirus biology. *Cell host & microbe.* 2014; 15(6): 668-80.
32. Dennehy PH. Viral gastroenteritis in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30(1): 63-4.
33. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med.* 2009; 361(18): 1776-85.
34. Frenck R, Bernstein DI, Xia M. Predicting susceptibility to norovirus GII. 4 by use of a challenge model involving humans. *J of Infect Dis.* 2012: 514.

## References

1. WHO. World health statistics 2010. – WHO, 2010.
2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. *PLoS One.* 2013; 8(9): e72788.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2013; 380(9859): 2095-128.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. *MMWR.* 2008; 57(46): 1255.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J of Med Virol.* 2003; 71(1): 82-93.
6. Ahmed S.M., Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8): 725-30.
7. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis.* 2003; 9(5): 565.
8. De Bruin E, Duizer E, Vennema H, Koopmans MP. Diagnosis of Norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J Virol Meth.* 2006; 137: 259.
9. Glass RI, Parashar UD, Estes MK. Norovirus gastroenteritis. *New Engl J of Med.* 2009; 361(18): 1776-85.
10. Martínez MA, de los Dolores Soto-del M, Gutiérrez RM, et al. DNA microarray for detection of gastrointestinal viruses. *J of Clin Microb.* 2015; 53(1): 136-45.

35. Matthews JE, Dickey BW, Miller RD. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a review of risk factors associated with attack rate and genogroup. *Epidemiol and Infect.* 2012; 140(7): 1161-72.
36. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis.* 2012; 55:189-93.
37. Liu P, Wang X, Lee JC, et al. Genetic susceptibility to norovirus GII.3 and GII.4 infections in Chinese pediatric diarrheal disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(11): e305-9.
38. Parashar UD, Li JF, Cama R, et al. Human caliciviruses as a cause of severe gastroenteritis in Peruvian children. *J of Infect Dis.* 2004; 190(6): 1088-92.
39. Moyo S, Hanevik K, Blomberg B, et al. Genetic diversity of norovirus in hospitalized diarrhoeic children and asymptomatic controls in Dar es Salaam. *Infect, Genet and Evol.* 2014; 26: 340-7.
40. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2001; 7(1): 82.
41. Mason J, Iturriza-Gomara M, O'Brien SJ. Campylobacter infection in children in Malawi is common and is frequently associated with enteric virus co-infections. *PLoS One.* 2013; 8(3): e59663.
42. Friesema IHM, De Boer RF, Duizer E. Etiology of acute gastroenteritis in children requiring hospitalization in the Netherlands. *Europ J of Clin Microb & Infect Dis.* 2012; 31(4): 405-15.
43. Chhabra P, Payne DC, Szilagyi PG. Etiology of viral gastroenteritis in children younger 5 years of age in the United States, 2008 – 2009. *J of Infect Dis.* 2013; 208(5): 790-800.
44. World Health Organization. Rotavirus vaccines. WHO position paper – January, 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013; 88: 49-64
45. Bhan A, Green SK. Balancing safety, efficacy and cost: Improving rotavirus vaccine adoption in low-and middle-income countries. *J Glob Health.* 2011; 1:148-53.
46. Widdowson MA, Meltzer MI, Zhang X. Cost-effectiveness and potential impact of rotavirus vaccination in the United States. *Pediatrics.* 2007; 119(4): 684-97.
47. Simmons K, Gambhir M, Leon J, Lopman B. Duration of immunity to norovirus gastroenteritis. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(8): 1260.
48. Blazevic V, Lappalainen S, Nurminen K. Norovirus VLPs and rotavirus VP6 protein as combined vaccine for childhood gastroenteritis. *Vaccine.* 2011; 29(45): 8126-33.

---

*Авторский коллектив:*

*Ермоленко Константин Дмитриевич* — очный аспирант Научно-исследовательского института детских инфекций, научный сотрудник лаборатории иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: + 7-952-371-28-80; 8(812)234-60-40, e-mail: kostyaermolenko@yandex.ru

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

*Гончар Наталья Васильевна* — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-369-32-97; 8(812)234-60-40, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

## АНАЛИЗ ГРУППОВОЙ ВСПЫШКИ ТРИХИНЕЛЛЕЗА У ПОДРОСТКОВ В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.С. Гасилина<sup>1</sup>, С.М. Китайчик<sup>2</sup>, О.В. Борисова<sup>1</sup>, И.Ю. Богоявленская<sup>2</sup>, Н.П. Кабанова<sup>1</sup>, И.Г. Ямщикова<sup>2</sup>, Н.М. Бочкарева<sup>1</sup>, А.С. Поляев<sup>2</sup>, М.А. Щербинина<sup>2</sup>, О.А. Киреева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>2</sup> Городская больница № 5, Самара, Россия

### Analysis Group outbreak of trichinosis in adolescents in the Samara region

E.S. Gasilina<sup>1</sup>, S.M. Kitaychik<sup>2</sup>, O.V Borisova<sup>1</sup>, I.Yu. Bogoyavlenskaya<sup>1</sup>, N.P. Kabanova<sup>1</sup>, I.G. Yamshchikova<sup>2</sup>, N.M. Bochkareva<sup>1</sup>, A.S. Polyayev<sup>2</sup>, M.A. Shcherbinina<sup>2</sup>, O.A. Kireeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>2</sup> City Hospital №5, Samara, Russia

### Резюме

*Цель.* Изучить особенности течения трихинеллеза на материале групповой вспышки.

*Материалы и методы.* Описана и проанализирована вспышка трихинеллеза у 14 подростков в возрасте от 13 до 18 лет, находившихся на стационарном лечении в детском инфекционном отделении больницы города Самары.

*Результаты.* Источник инфекции — зараженное мясо барсука. Тяжесть заболевания зависела от количества съеденного мяса, то есть от инфицирующей дозы возбудителя. В случае тяжелой формы трихинеллеза инкубационный период был минимальным (7 дней), при легкой — максимальным (от 19,5 до 21 дня). Развитию легкой формы способствовало раннее назначение антипаразитарной терапии.

У большинства детей заболевание начиналось с лихорадки и диспепсических явлений, у половины регистрировалась экзантема.

В разгаре заболевания преобладающими являлись миалгии, у половины заболевших детей — отеки.

Особенностью течения тяжелой формы трихинеллеза явились выраженный токсико-аллергический синдром, генерализованные отеки, миалгии и миастении, вплоть до полной адинамии, органические поражения: инфекционно-токсическая почка, кардиомиопатия, реактивный гепатит, полисерозит с асцитом, гидротораксом на 3-й неделе заболевания.

Температура у большей части больных носила двухволновый характер с подъемами в дебюте заболевания и на 2–3-й неделе заболевания. Отмечена продолжительность клинических симптомов. Самым продолжительным был миалгический, у половины больных сохранялся к моменту выписки из стационара.

Отмечены особенности лабораторных показателей (лейкоцитоз, эозинофилия, АЛАТ, АСАТ, СРБ) при различных формах заболевания.

### Abstract

*Objective.* To study the peculiarities of trichinosis on the material of the group flashes.

*Materials and methods.* Described and analyzed outbreak of trichinosis in 14 adolescents aged 13 to 18 years, were hospitalized in pediatric infectious ward of the city of Samara.

*Results.* The source of infection — infected meat badger. The severity of illness depend on the amount of meat eaten, that is, the infectious dose of the pathogen. In severe cases, the incubation period of trichinosis was minimal (7 days), and if less severe — the maximum (from 19,5 to 21 days). Mild course also contributed to the early administration of antiparasitic therapy.

Most of the children the disease begins with fever and dyspepsia, half recorded rash.

At the height of the disease is predominant myalgias, half of cases — swelling.

The peculiarity of the current severe trichinosis were pronounced toxic-allergic syndrome, generalized edema, myalgia and myasthenia gravis, up to a full adinamii, organ destruction: infectious-toxic kidney, cardiomyopathy, fulminant hepatitis, polyserositis with ascites, hydrothorax 3 week disease.

The temperature in most of the patients wore a double-wavelength character with rises in the disease onset and disease for 2–3 weeks. It noted the duration of the clinical symptoms. The longest was myalgic, half of the patients remained at the time of discharge from the hospital.

The features of laboratory parameters (leukocytosis, eosinophilia, ALT, AST, CRP) in various forms of the disease.

The diagnosis was confirmed by serology (IgM, Ig G to *Trichinella spiralis*) in different phases of the disease.

All patients received a specific antiparasitic therapy albendazolom secondary therapeutic dosage for 10 days, as well as detoxication, allergen and symptomatic therapy is indicated.

*Conclusion.* Thus, health education among the population and will be a true prevention of trichinosis.

Диагноз подтверждался серологически (IgM, Ig G к *Trichinella spiralis*) в различные фазы заболевания.

Все больные получали специфическую антипаразитарную терапию альбендазолом в среднетерапевтической дозировке в течение 10 дней, а также дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую и симптоматическую терапию по показаниям.

**Заключение.** Проведение санитарно-просветительской работы среди населения актуально и будет являться профилактикой возникновения трихинеллеза.

**Ключевые слова:** трихинеллез, отеки, миалгии, эозинофилия.

**Key words:** trichinosis, swelling, myalgia, eosinophilia.

## Введение

Заболеемость трихинеллезом, имевшая широкое распространение в середине XX в., в настоящее время находится на низком уровне. Однако за последние годы отмечается рост заболеваемости трихинеллезом в ряде регионов России, в связи с чем в настоящее время трихинеллез рассматривают как «re-emerging», или вновь возникшую болезнь [7]. По данным Роспотребнадзора, заболеваемость трихинеллезом в 2014 г. выросла и составила 0,07 на 100 тыс. населения [1]. Вспышки трихинеллеза чаще носят групповой характер, как правило, им предшествует употребление мясных охотничьих трофеев.

Возникновение клинических проявлений трихинеллеза и их тяжесть определяются интенсивностью инвазии, уровнем неспецифической резистентности и специфического иммунитета у инвазированного, а также особенностями вида возбудителя [2–5].

## Материалы и методы

Проанализированы 14 случаев трихинеллеза у подростков в возрасте от 13 до 18 лет, находившихся на стационарном лечении в детском инфекционном отделении Городской больницы № 5 г. Самары, из них 10 мальчиков и 4 девочки.

Использованы эпидемиологический, клинический методы исследования. Подтверждение диагноза проводилось с помощью серологических методов с использованием тест-систем Вектор-Бест (Трихинелла – IgG- ИФА-Бест и Трихинелла – IgM- ИФА-Бест).

В работе использованы методы непараметрической статистики. Статистической обработке подвергалась группа со средне-тяжелой формой болезни (10 пациентов) с использованием программы Statistika MS-XL. Различия считались достоверными при уровне значимости ( $P$ )  $\leq 0,05$ . Больные с тяжелой (1 пациент) и легкой (3 пациента) формами трихинеллеза анализировались индивидуально.

## Результаты и обсуждение

Все больные имели один источник заражения – употребление шашлыка из мяса барсука, убитого на праздновании дня рождения в Исакинском районе Самарской области.

Имелась четкая зависимость тяжести трихинеллеза от инфицирующей дозы, во всех случаях легкой формы дети попробовали шашлык и не стали его употреблять. Тяжелая форма регистрировалась у хозяйки торжества, ей было съедено больше всего мяса, в том числе сырого. Взаимосвязи между тяжестью заболевания и возрастом пациентов не выявлено.

Заболевание у всех больных носило острый характер. В целом, прослеживалась зависимость длительности инкубационного периода от тяжести заболевания. При тяжелой форме он был минимальным – 7 дней, при легкой составлял от 19,5 до 21 дня. Продолжительность инкубационного периода у детей со среднетяжелой формой составила  $15,5 \pm 1,9$  суток, в то же время в этой группе имелись пациенты с длительным инкубационным периодом (21 день). Дети с легкой формой трихинеллеза поступали в стационар одними из последних, антипаразитарная терапия им проводилась с первых суток заболевания (т.е. при кишечной и ранней миграционной фазе), что способствовало формированию легкой формы болезни и предотвращению мышечной стадии.

Первыми проявлениями заболевания у всех пациентов были повышение температуры, диспепсические расстройства в виде рвоты, диареи. Экзантема в виде яркой пятнисто-папулезной сыпи на лице, конечностях, туловище наблюдалась у половины больных со среднетяжелой формой и у пациентки с тяжелой формой трихинеллеза. Диспепсические симптомы и экзантема наблюдались только в начале заболевания и сохранялись  $2,2 \pm 0,2$  и  $6,6 \pm 0,54$  дней соответственно.

В разгаре заболевания при среднетяжелой форме преобладающими являлись гипертермия (100,0%),

миалгии (80,0%), отеки (60,0%). Температура у большей части больных носила двухволновый характер с подъемами в дебюте заболевания и на 2–3-й неделе заболевания. Средняя продолжительность первой волны гипертермии составляла  $10,3 \pm 2,1$  дней, второй – от 1 до 7 дней (в среднем  $3,5 \pm 0,81$  дня) и, вероятно, была связана с распадом инкапсулированных личинок. Миалгический синдром разной степени выраженности с локализацией болей преимущественно в икроножных мышцах был самым продолжительным, у половины больных сохранялся к моменту выписки из стационара. Отеки наблюдались у 6 больных, локализовались на лице и веках, в 3 случаях сочетались с конъюнктивитом, средней продолжительностью  $5,5 \pm 0,76$  дней.

В тяжелом случае наблюдались выраженный токсико-аллергический синдром, генерализованные отеки (лицо, верхние и нижние конечности), миалгии и миастении, вплоть до полной адинамии, симптомы органических поражений: инфекционно-токсической почки, кардиомиопатии, реактивного гепатита, на 3-й неделе заболевания развилась картина полисерозита с асцитом, левосторонним гидротораксом на фоне выраженной гипоальбуминемии.

У всех больных со среднетяжелой и тяжелой формой было зарегистрировано повышение показателей АСТ (от 45 до 7 норм) и АЛТ (от 38 до 13 норм), лейкоцитов, СОЭ, СРБ.

Максимальное количество лейкоцитов и эозинофилов в периферической крови отмечалось после проведения антипаразитарной терапии. Эозинофилия в начале заболевания отмечалась не у всех больных, регистрировалась на уровне от 9 до 56%, нарастала к 3–4-й неделе болезни и отмечалась у всех пациентов к моменту выписки из стационара, независимо от тяжести. В тяжелом случае эозинофилия отсутствовала вплоть до периода выздоровления и не превышала 12%, что можно объяснить наличием органических поражений.

Легкая форма трихинеллеза характеризовалась быстрым купированием основных симптомов заболевания, отсутствием отека, миалгического синдрома, реактивных изменений печени, воспалительных сдвигов со стороны ОАК.

Диагноз «Трихинеллез» был подтвержден серологически на 5-е сутки после госпитализации первого больного. Лабораторное подтверждение диагноза было у 10 больных. В 4 случаях при отсутствии обнаружения специфических антител диагноз выставлялся на основании клинико-эпидемиологических данных. Маркеры острой фазы гельминтоза IgM к *Trichinella spiralis* выявлены у 57,0% пациентов с 3-й недели от момента заражения, специфические IgG выявлялись с 3–4-й недели от момента заражения с нарастанием титров до максимальных значений к 5–6-й неделе.

Все больные получали специфическую антипаразитарную терапию немозолом в средне-терапевтической дозировке в течение 10 дней, а также дезинтоксикационную, гипосенсибилизирующую и симптоматическую терапию по показаниям. В случае тяжелого течения параллельно проводилась активная дезинтоксикационная терапия, десенсибилизирующая терапия глюкокортикостероидами, гепатопротекторы, коррекция белковых нарушений, нутритивная поддержка («Липофундин», «Аминоплазмоль», «Реамберин»). Средняя продолжительность пребывания в стационаре зависела от тяжести заболевания и составляла при средне-тяжелой форме заболевания  $16 \pm 1,8$  суток, при тяжелой – 25 суток.

### Заключение

Таким образом, на основании анализа групповой вспышки трихинеллеза у подростков в Самарской области, регионарных, возрастных и клинических особенностей выявлено не было. Заболевание протекало типично. Имелась зависимость клинической симптоматики от формы тяжести и инфицирующей дозы. Прогностически значимыми критериями тяжести являлись миалгия, отекающий синдром, органические поражения. Для предотвращения подобных случаев заболевания трихинеллезом необходимо постоянное проведение санитарно-просветительской работы среди населения, работников животноводческих ферм, охотоведческих организаций.

### Литература

1. <http://rospotrebnadzor.ru>
2. Pozio, E. World distribution of *Trichinella* spp. Infections in animals and humans / E. Pozio // *Veterinary Parasitology*. – 2007. – № 149. – P. 3–21.
3. Бронштейн, А.М. Трихинеллез / А.М. Бронштейн [и др.]. – М.: Медицина, 2003. – 31 с.
4. Дорошко, З.И. Клинико-эпидемиологические особенности трихинеллеза у больных синантропном и смешанном очагах в Калининградской области : дисс. ... д-ра. б.н. / З.И. Дорошко. – Калининград, 2006. – 124 с.
5. Константинова, Т.Н. Трихинеллезы : лекция / Т.Н. Константинова, А.Е. Беляев. – М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 1996. – 28 с.
6. Лысенко, А.Я. Клиническая паразитология: руководство / А.Я. Лысенко [и др.]. – Женева: ВОЗ, 2002. – 752 с.
7. Малышев, Н.А. Методические рекомендации (№ 36). Трихинеллез. Клиника, диагностика, лечение / Н.А. Малышев, А.М. Бронштейн, В.И. Лучшев. – М., 2006. – 16 с.
8. Эпидемиологический надзор за трихинеллезом : методические указания. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2014. – 26 с.

### References

1. <http://rospotrebnadzor.ru>
2. Pozio, E. World distribution of *Trichinella* spp. Infections in animals and humans / E. Pozio // *Veterinary Parasitology*. – 2007. – № 149. – P. 3–21

3. Bronshteyn, A.M. Trihinellez / A.M. Bronshteyn, V.P. Sergiev, O.G. Poletaeva i dr. // М.: Meditsina, 2003 — 31 s.

4. Doroshko, Z.I. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti trihinelleza u bolnykh sinantropnom i smeshannom ochagah v Kaliningradskoy oblasti : diss. ... d-ra. b.n. / Z.I. Doroshko // Kaliningrad, 2006. — 124 s.

5. Konstantinova, T.N. Trihinellezyi: Lektsiya / T.N. Konstantinova, A.E. Belyaev // Rossiyskaya meditsinskaya akademiya posleddiplomnogo obrazovaniya // М., 1996. — 28 s.

6. Lyisenko, A.Ya. Klinicheskaya parazitologiya: rukovodstvo / A. Ya. Lyisenko [i dr.] // Zheneva. VOZ, 2002. — 752 s.

7. Malyishev, N.A. Metodicheskie rekomendatsii (# 36). Trihinellez. Klinika, diagnostika, lechenie / N.A. Malyishev, A.M. Bronshteyn, V.I. Luchshev. — М., 2006. — 16 s.

8. Epidemiologicheskiy nadzor za trihinellezom: Metodicheskie ukazaniya. — М.: Federalnyy tsentr gigeniy i epidemiologii Rospotrebnadzora, 2014. — 26 s.

---

*Авторский коллектив:*

*Гасилина Елена Станиславовна* — заведующая кафедрой детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

*Китайчик Сергей Михайлович* — главный врач Городской больницы № 5 г. Самары, к.м.н., тел.: 8(846)994-53-90, e-mail: mmugb5@samtel.ru

*Борисова Ольга Вячеславовна* — профессор кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: olgaborisova74@mail.ru

*Богоявленская Ирина Юрьевна* — заместитель главного врача по детству Городской больницы № 5 г. Самары, к.м.н.; тел.: 8(846)994-54-56, e-mail: mmugb5@samtel.ru

*Кабанова Наталья Павловна* — ассистент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: natk1004@mail.ru

*Ямщикова Ирина Георгиевна* — заведующая отделением Городской больницы № 5 г. Самары, к.м.н.; тел.: 8(846)994-62-63, e-mail: mmugb5@samtel.ru

*Бочкарева Наталия Михайловна* — ассистент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: nat.177@mail.ru.

*Поляев Александр Сергеевич* — врач Городской больницы № 5 г. Самары, тел.: 8(846)994-62-63, mail:mmugb5@samtel.ru.

*Щербинина Марина Александровна* — врач Городской больницы № 5 г. Самары, к.м.н.; тел.: 8(846)994-62-63, e-mail: mmugb5@samtel.ru

*Киреева Ольга Александровна* — врач Городской больницы № 5 г. Самары, тел.: 8(846)994-62-63, e-mail: mmugb5@samtel.ru

## ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ СТАРТОВОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

### Affecting factors to effectiveness of starting therapy in children with hiv infection

V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan

Rostov-on-Don State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

#### Резюме

**Цель.** Охарактеризовать факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы высокоактивной антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией.

**Материалы и методы.** Обследованы 67 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 24 до 36 месяцев, ранее не получавших антиретровирусное лечение. По клиническим, иммунологическим и лабораторным показаниям пациентам назначали высокоактивную антиретровирусную терапию. Схема терапии включала два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (зидовудин и ламивудин) в сочетании с ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы или ингибитором вирусной протеазы. У 22 больных (32,8 %) в качестве третьего компонента схемы использовали невирапин, у 24 (35,8 %) – лопинавир/ритонавир, у 21 ребенка (31,3 %) – нелфинавир. В дальнейшем оценивали эффективность лечения по клиническим показателям, количеству CD4-лимфоцитов в крови и уровню вирусной нагрузки крови ВИЧ. Данные о длительности сохранения эффективности схемы терапии исследовали с помощью модели пропорциональных рисков Кокса.

**Результаты.** Продолжительность высокоактивной антиретровирусной терапии составляла 12–79 месяцев (медиана 28 месяцев, интерквартильный интервал 13–60 месяцев). У 55,2 % пациентов достигнуто стойкое подавление репликации ВИЧ (вирусная нагрузка крови ниже уровня чувствительности тест-системы), улучшение иммунного статуса (повышение количества CD4-лимфоцитов), положительная динамика клинической симптоматики. У 37,3 % больных начальная схема терапии была изменена по причине ее неэффективности, которая чаще обусловлена невозможностью полностью подавить репликацию вируса (37,5 %) и улучшить состояние иммунного статуса (8,9 %). Побочные эффекты возникли у 28,4 % детей, однако лишь у 7,5 % пациентов они явились причиной изменения схемы терапии. При тестировании клинических и лабораторных показателей до начала лечения в модели Кокса установлено, что независимым фактором увеличения длительности сохранения эффективности стартовой схемы терапии являлось назначение лопинавира/ритонавира.

**Заключение.** Полученные результаты будут способствовать повышению эффективности высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции у детей при ее длительном применении.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, дети, высокоактивная антиретровирусная терапия, лопинавир/ритонавир, нелфинавир, невирапин.

#### Abstract

**The purpose of the research** – to characterize of the factors that influence the effectiveness of the starting highly active antiretroviral therapy in children with HIV infection. **Materials and methods.** A total of 67 children with HIV infection at the age from 24 to 36 months who have not received antiretroviral treatment. Patients received highly active antiretroviral therapy on clinical, immunological and laboratory indications. Regimen consisted of two HIV nucleoside reverse transcriptase inhibitors (zidovudine and lamivudine) in combination with a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor or viral protease inhibitor. As the third component of the scheme in 22 patients (32,8 %) used nevirapine, in 24 (35,8 %) – lopinavir/ritonavir, in 21 children (31,3 %) – nelfinavir. In the future, the effectiveness of treatment was assessed by clinical parameters, the number of CD4 lymphocytes in the blood and HIV blood viral load. Data on the duration of the effectiveness of conservation regimens examined using Cox proportional hazard model.

**Results.** Duration of highly active antiretroviral therapy was 12–79 months (median 28 months, interquartile range 13–60 months). In 55,2 % patients, achieved sustained viral suppression (viral load levels below the level of test system sensitivity), improving the immune status (increase number of CD4 lymphocytes), the positive dynamics of clinical symptoms. In 37,3 % patients, initial regimen was modified because of its inefficiency, which is often due to the inability to completely suppress viral replication (37,5 %) and improve immune status (8,9 %). Side effects occurred in 28,4 % children, but only in 7,5 % patients they were the cause of change therapies. When testing the clinical and laboratory parameters prior to treatment in the Cox model revealed that an independent factor increasing the duration of the effectiveness of homepage conservation regimen was the appointment of lopinavir/ritonavir.

**Conclusion.** The results will contribute to the effectiveness of highly active antiretroviral therapy of HIV infection in children with her long-term use.

**Key words:** HIV, children, highly active antiretroviral therapy, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, nevirapine.

## Введение

Известно, что ВИЧ-инфекция (ВИЧ-И) у детей характеризуется неблагоприятным течением, быстрым формированием глубокой иммуносупрессии, что ведет к присоединению тяжелых оппортунистических инфекций (ОИ), злокачественных опухолей и летальному исходу, в связи с чем важное значение приобретают своевременная диагностика заболевания и назначение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [1–3]. В нашей стране используют показания к назначению ВААРТ, предложенные специалистами Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. При назначении антиретровирусной терапии учитывают стадию заболевания, количество Т-хелперов (CD4-лимфоцитов) и уровень вирусной нагрузки крови (ВНК) ВИЧ. Схемы ВААРТ включают три препарата — два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) ВИЧ в сочетании с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибитором протеазы (ИП) вируса [5]. У детей в возрасте старше 3 месяцев разрешен к применению препарат из группы ННИОТ невирапин (НВП, вирамун, производство «Boehringer Ingelheim International», Германия), в возрасте старше 6 месяцев — препарат лопинавир/ритонавир из группы ИП (ЛПВ/РТВ, калетра, производство «Abbot Laboratories LTD», США), старше 24 месяцев — препарат нелфинавир из группы ИП (НФВ, вирасепт, производство «Hoffmann-La Roche Ltd», Швейцария) [4].

В настоящее время установлена высокая эффективность ВААРТ у пациентов детского возраста [3, 5–8]. Противовирусная терапия способствует подавлению репликации ВИЧ, что приводит к положительной динамике иммунологических показателей и, в конечном итоге, — к улучшению клинического статуса пациентов, уменьшению скорости прогрессирования ВИЧ-И и снижению частоты летальных исходов.

Вместе с тем, ВААРТ не позволяет полностью элиминировать ВИЧ из организма человека, поэтому ее проводят пожизненно [3, 9]. Кроме того, высокая генетическая изменчивость вируса приводит к формированию лекарственной резистентности, снижению эффективности терапии и сужению возможностей для составления последующих схем лечения [9–11]. В связи с этим важное значение придается стартовой схеме ВААРТ, которая должна максимально длительно сохранять свою эффективность при отсутствии серьезных побочных эффектов.

**Цель исследования** — охарактеризовать факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы ВААРТ у детей с ВИЧ-И.

## Задачи исследования

1. Изучить клинико-лабораторные показатели у детей с ВИЧ-И до начала ВААРТ.
2. Оценить эффективность долгосрочного применения стартовой схемы ВААРТ у пациентов детского возраста с ВИЧ-И.
3. Выявить факторы, влияющие на эффективность стартовой схемы ВААРТ у детей.

## Материалы и методы

Обследовано 67 детей с ВИЧ-И в возрасте от 24 до 36 месяцев (медиана 30 месяцев, интерквартильный интервал 26–33 месяцев) в стадии вторичных заболеваний 4Б согласно Российской классификации ВИЧ-И (2006) [12], ранее не получавших антиретровирусное лечение. До начала ВААРТ, согласно рекомендациям Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей, проведено углубленное обследование больных [4]. Оно включало изучение анамнеза, клинический осмотр пациента, консультацию специалистов (окулиста, невролога, ЛОР-врача), инструментальное обследование (рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование внутренних органов), общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови.

При определении активности ОИ учитывали клинические симптомы и лабораторные показатели. В крови методом иммуноферментного анализа исследовали содержание антител IgM и IgG к цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу простого герпеса (ВПГ), токсоплазмам, антитела IgM к VCA-, IgG к EA- и EBNA-антигенам вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) (тест-системы «Вектор-Бест», Россия). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в крови определяли ДНК ЦМВ, ВПГ, ВЭБ (тест-системы «Амплиценс», Россия). Серологическими показателями активности для ЦМВ, ВПГ, токсоплазм служили наличие IgM-антител и/или увеличение титра IgG-антител в четыре и более раз, для вируса Эпштейна — Барр — IgM-антитела к VCA-, IgG к EA-антигенам, нарастание титра IgG-антител к EBNA-антигену вируса в четыре и более раз. Показателями активности ЦМВ, ВПГ, ВЭБ считали также обнаружение ДНК вирусов в крови методом ПЦР. Диагностику бактериальных инфекций и кандидоза проводили на основании клиники, обнаружения возбудителей бактериологическим и микологическим методами.

О состоянии иммунного статуса судили по относительному количеству Т-хелперов (CD3+CD4+) в крови, которое определяли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции с использованием двухпараметрических моноклональных антител («Beckman Coulter», Франция). Полученные

результаты учитывали на лазерном проточном цитофлуориметре «Erix-XL Coulter» (Франция). В крови исследовали уровень вирусемии ВИЧ (ВНК) методом ПЦР (тест-системы «Ампли-сенс», Россия) с регистрацией полученных результатов на термоциклере «Rotor Gene» (Австралия).

При определении клинических, иммунологических и вирусологических показаний к назначению ВААРТ, составлении стартовой схемы терапии использовали рекомендации Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. В состав схемы включали три препарата – 2 НИОТ в сочетании с 1 ННИОТ или ИП. В качестве сочетания 2 НИОТ назначали зидовудин и ламивудин. Третий компонент определяли методом случайной выборки. У 22 больных (32,8%) использовали НВП, у 24 (35,8%) – ЛПВ/РТВ, у 21 ребенка (31,3%) – НФВ. Группы больных оказались сопоставимыми по клинико-лабораторным показателям на момент начала ВААРТ.

В дальнейшем повторное клиническое обследование в соответствии с рекомендациями Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей проводили через 2 недели [4]. Затем клинико-лабораторное обследование осуществляли 1 раз в 4 недели. При оценке клинической, иммунологической и вирусологической эффективности и неэффективности ВААРТ использовали критерии, предложенные специалистами Научно-практического центра профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин и детей [4]. При неэффективности схемы или развитии тяжелых побочных эффектов стартовую терапию отменяли и переходили на схемы второго ряда.

Обработку результатов исследования осуществляли методами вариационной статистики с помощью пакета компьютерных программ «R». Поскольку ряды абсолютных показателей не соответствовали закону нормального распределения ( $P < 0,05$  по критерию Шапиро – Уилка), их характеризовали с помощью показателей медианы (Me) и интерквартильного интервала (ИКИ).

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей до начала лечения на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ использовали метод анализа времени до наступления события (выживаемости). При этом событием считали утрату эффективности стартовой схемы ВААРТ. К завершённым наблюдениям относили тех больных, у которых имело место формирование клинической, иммунологической и вирусологической неэффективности ВААРТ. У этих детей вычисляли промежуток времени в месяцах от начала ВААРТ до момента утраты эффективности. Незавершёнными (цензурирован-

ными) наблюдениями являлись пациенты, у которых стартовая схема ВААРТ сохраняла свою эффективность, а также больные, которым эффективная стартовая схема была изменена в связи с развитием тяжелых побочных эффектов. В этой группе вычисляли промежуток времени в месяцах от начала лечения до окончания исследования (при сохранении эффективности ВААРТ) или до изменения стартовой схемы (при развитии побочных эффектов). Завершённые и цензурированные наблюдения включали в математическую модель пропорциональных рисков Кокса. Сначала исследуемые показатели тестировали в однофакторной модели. Вычисляли отношение рисков (Risk Ratio – RR) и его 95% доверительный интервал (95% ДИ) как экспоненциальную функцию исследованных показателей. Факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость в однофакторной модели ( $P < 0,05$ ), на следующем этапе включали в многофакторную модель. Независимыми предикторами, влияющими на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ, считали показатели, имевшие статистическую значимость в многофакторной модели ( $P < 0,05$ ).

### Результаты и обсуждение

Результаты первичного клинико-лабораторного обследования до начала ВААРТ представлены в таблице 1. При клиническом обследовании выявлена высокая частота ВИЧ-ассоциированных симптомов и ОИ. К наиболее частым ВИЧ-ассоциированным симптомам (у половины и более пациентов) относились генерализованная лимфаденопатия (ГЛАП), гепатомегалия, дефицит массы тела и анемия. У менее половины больных обнаружены спленомегалия, миокардиопатия, длительная немотивированная лихорадка продолжительностью более 1 месяца, энтеропатия, нефропатия, тромбоцитопения. В этиологической структуре ОИ преобладали локализованные бактериальные инфекции, которые имели место у подавляющего большинства пациентов. Менее чем у половины детей диагностированы кандидоз, активные формы Эпштейна – Барр-вирусной инфекции (ЭБВИ), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ), инфекции простого герпеса (ИПГ), туберкулеза, пневмоцистоз, генерализованные формы ОИ.

При исследовании иммунного статуса у 20,9% детей обнаружено снижение относительного содержания Т-хелперов менее 15%. Более чем у половины пациентов (56,7%) этот показатель колебался в пределах от 15% до 24%, у 22,4% детей был выше 25%. При исследовании ВНК ВИЧ установлено, что у большинства больных (76,1%) этот показатель превышал уровень 100 000 копий/мл.

Таблица 1

**Клинико-лабораторные показатели у детей с ВИЧ-инфекцией  
до начала высокоактивной антиретровирусной терапии**

Показатели	Количество больных, n = 67	
	n	%
<b>Клинические показатели</b>		
ВИЧ-ассоциированные симптомы		
ГЛАП	67	100
Гепатомегалия	67	100
Спленомегалия	29	43,3
Дефицит массы тела	54	80,6
Миокардиопатия	20	29,9
Нефропатия	6	8,9
Энтеропатия	7	10,4
Анемия	50	74,6
Тромбоцитопения	5	7,5
Длительная немотивированная лихорадка	12	17,9
Оппортунистические инфекции		
Бактериальные инфекции	64	95,5
Активная форма туберкулеза	6	8,9
Активная форма ИПГ	22	32,8
Активная форма ЦМВИ	23	34,3
Активная форма ЭБВИ	27	40,3
Кандидоз	31	46,3
<b>Лабораторные показатели</b>		
<b>CD4+CD3+-лимфоциты</b>		
Менее 15%	14	20,9
15 – 24%	38	56,7
25% и более	15	22,4
Вирусная нагрузка крови		
100 000 копий/мл и менее	16	23,9
Более 100 000 копий/мл	51	76,1

Продолжительность наблюдения за детьми колебалась от 12 до 79 месяцев (Me 28 месяцев, ИКИ 13 – 60 месяцев). На момент окончания исследования стартовая схема ВААРТ сохраняла эффективность у 37 пациентов (55,2%). У 30 детей (44,8%) она была заменена на схему второго ряда. Наиболее частой причиной являлась утрата эффективности – у 25 человек (37,3%), причем у всех 25 пациентов отмечалась вирусологическая неэффективность ВААРТ – отсутствие снижения ВНК ниже определяемого уровня или повторное появление вируса в крови. У 6 пациентов (8,9%) она сочеталась с иммунологической неэффективностью – отсутствием повышения количества CD4-лимфоцитов. Вместе с тем, в отличие от лабораторных показателей, клинические проявления неэффективности ВААРТ не регистрировались.

Побочные эффекты стартовой схемы ВААРТ развились у 19 детей (28,4%). К наиболее частым

относились тошнота – у 9 (13,4%) пациентов (в том числе при приеме зидовудина – у 5, ЛПВ/РТВ – у 3, НФВ – у 1 ребенка), рвота – у 7 (10,4%) больных (в том числе при приеме зидовудина – у 4-х, ЛПВ/РТВ – у 2, НФВ – у 1 больного). Эти симптомы купировались с помощью симптоматической терапии и не требовали коррекции схемы лечения. У 5 детей (7,5%) развились тяжелые побочные эффекты, потребовавшие замены схемы ВААРТ. К ним относились аллергическая сыпь у 2 детей (в том числе при приеме НВП – у 1, зидовудина – у 1 ребенка), липодистрофия – у 2 больных на фоне приема НФВ, лекарственный гепатит – у 1 пациента, получавшего НВП.

Для оценки влияния клинико-лабораторных показателей на длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ использована модель пропорциональных рисков Кокса. К за-

вершенным наблюдениям отнесли 25 человек (37,3%), у которых за период наблюдения произошла утрата эффективности стартовой схемы ВААРТ. В группу незавершенных (цензурированных) наблюдений включили 37 пациентов (55,2%), у которых на протяжении всего периода наблюдения сохранялась эффективность стартовой схемы ВААРТ, а также 5 детей (7,5%), которым эффективная начальная схема была изменена из-за тяжелых побочных эффектов.

При тестировании в однофакторной модели установлено, что статистически значимые значения ( $P < 0,05$ ) продемонстрировали следующие показатели – наличие у больного спленомегалии, энтеропатии и назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ (табл. 2). При тестировании показателей «Спленомегалия», «Энтеропатия» и «Схема

2 НИОТ + ЛПВ/РТВ» в многофакторной модели установлено, что только последний из них продемонстрировал статистическую значимость, в связи с чем признан независимым фактором, определяющим длительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ у детей. При этом значение показателя RR менее 1 свидетельствовало о том, что назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ способствовало увеличению длительности стартовой схемы ВААРТ.

Известно, что успех ВААРТ во многом зависит от чувствительности ВИЧ к антиретровирусным препаратам и, с другой стороны, от стабильного содержания лекарства в крови [5]. Поэтому включение ЛПВ/РТВ в схемы ВААРТ представляется весьма перспективным в плане повышения ее эффективности. Это обусловлено тем, что к ос-

Таблица 2

**Факторы, влияющие на длительность стартовой схемы высокоактивной антиретровирусной терапии у детей**

Показатели на момент начала ВААРТ	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	RR	95% ДИ	P	RR	95% ДИ	P
Возраст, мес.	0,9	0,7 – 1,1	0,190	–	–	–
<b>Клинические показатели</b>						
<b>ВИЧ-ассоциированные симптомы:</b>						
ГЛАП	1	0,4 – 1,8	1,000	–	–	–
Гепатомегалия	1	0,1 – 3,7	0,307	–	–	–
Спленомегалия	2,7	1 – 7,2	0,040	1,3	0,4 – 3,8	0,693
Дефицит массы тела	1,1	0,5 – 3,7	0,698	–	–	–
Миокардиопатия	1,1	0,4 – 2,5	0,999	–	–	–
Нефропатия	2,7	0,9 – 7,8	0,077	–	–	–
Энтеропатия	2,8	1,1 – 7,2	0,047	2,1	0,6 – 7,1	0,236
Анемия	2,4	0,7 – 8,2	0,133	–	–	–
Тромбоцитопения	2,6	0,7 – 6,6	0,078	–	–	–
Лихорадка	1,9	0,3 – 3,1	0,843	–	–	–
<b>Оппортунистические инфекции</b>						
Бактериальные инфекции	1	0,1 – 3,7	0,307	–	–	–
Активная форма туберкулеза	1,1	0,3 – 5	0,866	–	–	–
Активная форма ИПГ	1,7	0,7 – 4,4	0,269	–	–	–
Активная форма ЦМВИ	1,6	0,6 – 4,2	0,302	–	–	–
Активная форма ЭБВИ	0,8	0,3 – 2	0,561	–	–	–
Кандидоз	1,8	0,7 – 4,5	0,223	–	–	–
<b>Лабораторные показатели</b>						
CD4 – лимфоцитов менее 15%	2	0,9 – 5	0,369	–	–	–
ВНК более 100 тыс. коп./мл	1,6	0,5 – 4,8	0,360	–	–	–
<b>Схема ВААРТ</b>						
2 НИОТ + ЛПВ/РТВ	0,08	0,01 – 0,35	<0,001	0,08	0,01 – 0,39	0,016
2 НИОТ + НФВ	1,9	0,6 – 5,5	0,223	–	–	–
2 НИОТ + НВП	5	0,9 – 13,4	0,083	–	–	–

новному компоненту препарата (ЛПВ) у большинства пациентов до начала лечения отсутствует лекарственная резистентность, а в процессе ВААРТ она вырабатывается достаточно медленно [13]. С другой стороны, включение в состав препарата бустерирующей дозы РТВ способствует подавлению активности цитохрома Р450 печени, который осуществляет метаболизм ИП [4]. Это приводит к созданию высокого и стабильного содержания ЛПВ в крови и, в конечном итоге, — к стойкому подавлению репликации ВИЧ [5, 13]. Результаты ранее проведенного нами исследования показали более существенную положительную динамику клинико-иммунологических и вирусологических показателей у детей, получавших в течение 12 месяцев стартовую схему 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ, по сравнению со схемой 2 НИОТ + НФВ [7]. Настоящее исследование также продемонстрировало высокую эффективность схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ при длительном применении, что позволяет рекомендовать ее в качестве схемы выбора при проведении ВААРТ у детей с ВИЧ-инфекцией.

### Выводы

1. Используемые в настоящее время схемы ВААРТ при длительном применении у большинства пациентов позволяют достичь стойкого подавления репликации ВИЧ, улучшения иммунного статуса, положительной динамики клинической симптоматики.

2. У трети пациентов возникает необходимость изменения начальной схемы ВААРТ в связи с ее неэффективностью, чаще обусловленной невозможностью полностью подавить репликацию вируса.

3. Побочные эффекты ВААРТ возникают у четверти больных, однако лишь у незначительной части они являются причиной изменения схемы терапии.

4. Независимым фактором, увеличивающим продолжительность сохранения эффективности стартовой схемы ВААРТ, является назначение схемы 2 НИОТ + ЛПВ/РТВ.

### Литература

1. Избранные лекции по ВИЧ-инфекции / под ред. В.В. Покровского — М.: Геотар-Медиа, 2015. — 512 с.
2. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей. Особенности течения и терапии / Е.Е. Воронин, К.Н. Додонов // Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский образовательный центр, 2012. — С. 407—426.
3. Симованьян, Э.Н. Эффективность применения комбинированной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Э.Н. Симованьян, В.Б. Денисенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 2. — С. 41—45.
4. Афонина, Л.Ю. Особенности антиретровирусной терапии у детей с ВИЧ-инфекцией / Л.Ю. Афонина [и др.] // ВИЧ-инфекция и СПИД : национальное руко-

водство / под ред. В.В. Покровского. — М.: Геотар-Медиа, 2013. — С. 345—360.

5. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции — 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.

6. Тимченко, В.Н. Иммунологические и лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей первого года жизни / В.Н. Тимченко, Ю.А. Архипова, Н.Д. Джангавадзе // Журнал инфектологии. — 2013. — № 1. — С. 63—68.

7. Денисенко, В.Б. Опыт применения ингибиторов вирусной протеазы у детей с ВИЧ-инфекцией / В.Б. Денисенко, Э.Н. Симованьян, Е.В. Бекетова // Педиатрическая фармакология. — 2010. — № 1. — С. 62—67.

8. Calmy A.L., Ford N. Improving treatment outcome for children with HIV. *Lancet*. 2011; 377 (9777): 1546-48.

9. Диагностика ВИЧ-инфекции и применения антиретровирусных препаратов у детей. Национальные клинические рекомендации / Л.Ю. Афонина [и др.]. — СПб, 2014. — 62 с.

10. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Geneva: World Health Organization (WHO), 2010. 194 p.

11. Eisenhut M. An update on HIV in children. *Paed. and Child Health*. 2013; 23 (3): 109-14.

12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 17 марта 2006 г. № 166 «Об утверждении Инструкции по заполнению годовой формы федерального государственного статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией». — М., 2006. — 6 с.

13. Хоффманн, К. Лечение ВИЧ-инфекции — 2011 / К. Хоффманн, Ю.К. Рокштро. — М.: Р. Валент, 2011. — 736 с.

### References

1. Selected lectures on HIV-infection / Ed. by V.V. Pokrovsky. Moscow; Geotar-Media, 2015 (in Russian).
2. Voronin E.E. HIV infection in children. Features of a current and therapy / In «Human Immunodeficiency Virus — Medicine» / Ed. by N.A. Belyakov, A.G. Rahmanova / E.E. Voronin, K.N. Dodonov. St. Petersburg; Baltic Education Centre, 2012 (in Russian).
3. Simovanyan E.N. / E.N. Simovanyan, V.B. Denisenko. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2010; 2: 41-5 (in Russian).
4. Afonina L.Yu. Features of antiretroviral therapy in children with HIV-infection / In «HIV and AIDS: National guidelines» / Ed. by V.V. Pokrovsky / L.Yu. Afonina, O.G. Yurin, E.E. Voronin, Yu.A. Fomin. Moscow; Geotar-Media, 2014 (in Russian).
5. Bartlett G. Clinical aspects of HIV infection — 2012 / G. Bartlett, G. Gallant, P. Fam. Moscow; R. Valent, 2012 (in Russian).
6. Timchenko V.N. / V.N. Timchenko, Yu.A. Arhipova, N.D. Dzhangavadze. *Zhurnal infektologii*. 2013; 1: 63-8 (in Russian).
7. Denisenko V.B. / V.B. Denisenko, E.N. Simovanyan, E.V. Beketova. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2010; 1: 62-7 (in Russian).
8. Calmy A.L., Ford N. Improving treatment outcome for children with HIV. *Lancet*. 2011; 377 (9777): 1546-48.
9. Diagnosis of HIV infection and the use of antiretroviral drugs in children. National clinical guidelines / L.Yu. Afonina [et al.]. St. Petersburg, 2014 (in Russian).
10. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Geneva; World Health Organization (WHO), 2010. 194 p.
11. Eisenhut M. An update on HIV in children. *Paed. and Child Health*. 2013; 23 (3): 109-14.

12. Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation on March 17, 2006 № 166 «On approval of the Instructions for completing the annual forms of

federal statistical observation N 61 «Information on the group of patients with HIV-infection». Moscow, 2006 (in Russian).

13. Hoffmann K. Treatment of HIV Infection – 2011 / K. Hoffmann, Yu.K. Rokshtro. Moscow; R. Valent, 2011 (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Денисенко Валентин Борисович* – доцент кафедры детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: dvalentinb@gmail.com

*Симованьян Эмма Никитична* – заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Ростовского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(863)232-73-58, e-mail: emmasim@yandex.ru

## ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВИРУСА ГЕПАТИТА В У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

Е.А. Елпаева<sup>1</sup>, О.Е. Никитина<sup>1</sup>, М.М. Писарева<sup>1</sup>, И.В. Шилова<sup>2</sup>, В.А. Грешнякова<sup>2</sup>, М.П. Грудинин<sup>1</sup>, О.И. Киселев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

### Genetic variants of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B

E.A. Elpaeva<sup>1</sup>, O.E. Nikitina<sup>1</sup>, M.M. Pisareva<sup>1</sup>, I.V. Shilova<sup>2</sup>, V.A. Greshnjakova<sup>2</sup>, M.P. Grudinin<sup>1</sup>, O.I. Kiselev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Введение.** Биологические свойства вируса, такие как чувствительность к противовирусным препаратам, клиническое течение хронического гепатита В (ХГВ), вероятность развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы определяются генотипом и мутациями в геноме вируса гепатита В (ВГВ).

**Цель.** Изучение генетических вариантов ВГВ у пациентов с ХГВ, находящихся на лечении в клиниках Санкт-Петербурга.

**Материалы и методы.** Обследовано 1414 пациентов с ХГВ на наличие ВГВ в крови и/или ткани печени методом полимеразной цепной реакции. Генотип определен у 298 пациентов, секвенирование фрагмента гена полимеразы – у 80 пациентов.

**Результаты.** Вирусная ДНК выявлена у 323 (55,8%) больных ХГВ. Генотип D обнаружен у 238 (80,1%), генотип А – у 49 (16,5%), генотип С – у 2 (0,7%) и микст D+A – у 8 (2,7%) пациентов. У 4 пациентов были выявлены замены в YMDD-мотиве полимеразы (M204I/V), а также найдены грубые первичные и вторичные мутации устойчивости к аналогам нуклеотидов (ламивудину, телбивудину, энтекавиру). Показано, что мутации в области обратной транскриптазы (rt) полимеразного гена влияют и на поверхностный белок. У трех пациентов замена rtA181T привела к образованию стоп-кодона в S-гене и преждевременной терминации синтеза поверхностного белка (sW172\*). Отсутствие HBeAg и увеличение степени фиброза у 7 пациентов может быть следствием выявленных мутаций в CORE гене (G1896A, A1762T, G1764A).

**Заключение.** Исследование географического распределения генотипов вируса гепатита В и выявление аминокислотных замен, приводящих к снижению концентрации серологических маркеров и появлению мутаций устойчивости к противовирусным препаратам, имеет важное практическое значение для прогнозирования тяжести течения заболевания и эффективности противовирусной терапии.

**Ключевые слова:** вирус гепатита В, генотипы, мутации, хронический гепатит В, секвенирование.

#### Abstract

**Introduction.** Biological properties of virus, such as susceptibility to antivirals, the clinical course of chronic hepatitis B (CHB), the probability of developing cirrhosis and hepatocellular carcinoma are determined by genotype and mutations in the genome of the hepatitis B virus (HBV).

**The aim of the study was evaluating of HBV genetic variants in patients with CHB from St. Petersburg hospitals.**

**Material and methods.** A total of 1414 CHB patients with positive polymerase chain reaction HBV genome in blood and/or liver tissue were observed. Genotype was determined in 298 patients, sequencing of the polymerase gene fragment was performed in 80 patients.

**Results.** Viral DNA was detected in 323 (55.8%) patients with CHB. Genotype D was determined in 238 (80.1%), genotype A – in 49 (16.5%), C genotype – in 2 (0.7%) and mixed A+D – in 8 (2.7%) patients. Substitutions in YMDD-motif of the polymerase protein (M204I/V) as well as other primary and secondary resistance mutations to nucleotide analogues (lamivudine, telbivudine, entecavir) were found in four patients. Mutations in the reverse transcriptase (rt) region of polymerase gene were shown to affect the structure of surface protein. The substitution rtA181T in three patients resulted in formation of stop codon (sW172\*) and premature termination of surface protein synthesis. The absence of HBeAg and the degree of fibrosis increase in 7 patients may be the result of mutations identified in core gene (G1896A, A1762T, G1764A).

**Conclusion.** Study of the geographical distribution of HBV genotypes and identification of amino acid substitutions leading to decrease in serum markers concentration and emergence of resistance antivirals mutations is of great practical importance for predicting severity of the disease and effectiveness of antiviral therapy.

**Key words:** hepatitis B virus, genotypes, mutations, chronic hepatitis B, sequencing.

## Введение

Вирус гепатита В (ВГВ) является одной из основных причин хронического гепатита и сегодня остается одной из глобальных проблем мирового здравоохранения. В настоящее время в мире вирусом гепатита В инфицированы около 240 млн человек, и более 0,5 млн носителей вируса ежегодно умирает от тяжелых последствий инфекции, таких как печеночная недостаточность, гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и цирроз печени [1]. По данным государственной статистики, в России в последние годы благодаря программе вакцинации случаи острого гепатита В (ОГВ) регистрируются все реже, в то время как заболеваемость хроническим вирусным гепатитом (ХГВ) не только остается на высоком уровне, но и продолжает возрастать. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области ежегодно отмечают более высокие показатели заболеваемости ХГВ, чем в среднем по России [2].

Вместе с тем, основные успехи в лечении гепатита В связаны с накоплением знаний о молекулярно-биологических особенностях вируса. Показано, что одним из наиболее важных факторов, определяющих тяжесть течения болезни, частоту хронизации и вероятность развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК), является генотип ВГВ. Кроме того, эффективность противовирусного лечения также связана с генотипом вируса [3–5]. В настоящее время выделяют 10 генотипов ВГВ (А–J генотипы), частота встречаемости которых зависит от географического положения [6–7]. Ввиду клинической важности информации о распространении различных генотипов ВГВ на территории РФ необходимо постоянно проводить мониторинг и молекулярно-эпидемиологическое исследование данной инфекции. В настоящее время в России методы молекулярно-генетической диагностики ВГВ развиты недостаточно. Так, первая и единственная коммерческая диагностическая тест-система для определения генотипа вируса гепатита В методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) появилась только в 2013 г.

Вопросы распространения мутантных форм ВГВ и особенности течения ХГВ, вызванного такими вирусами, также требуют изучения. Генетическая гетерогенность вирусной популяции у пациента обусловлена двумя ключевыми факторами. Первый из них связан с адаптацией вируса к организму-хозяина и противостоянием иммунной системе организма. Например, показано, что нуклеотидные несинонимические замены в *preS/S* и *preS/s* областях генома вируса гепатита В приводят к снижению уровня экспрессии вирусных белков НВсАg и НВсАg, что, в свою очередь, приводит к невозможности определения этих белков стандартными серологическими методами.

Второй фактор связан с воздействием внешних факторов, таких как противовирусная терапия. Применяемое в настоящее время длительное лечение с помощью препаратов на основе аналогов нуклеозидов и нуклеотидов (АН) зачастую приводит к развитию лекарственной устойчивости. Так, аминокислотные замены в области обратной транскриптазы полимеразного белка играют основную роль в формировании устойчивости вируса к АН – ламивудину, адефовиру, энтекавиру, телбивудину [8–9].

Основной мутацией устойчивости вируса к ламивудину является замена M204I/V. Кроме того, описан ряд дополнительных мутаций (L180M, V173L, L80I/V), усиливающих репликативную активность и селекцию мутантных вариантов вируса. Устойчивость к телбивудину также связана с мутациями M204I/V, L180M, L80I/V, поэтому между двумя препаратами существует перекрестная резистентность. Если при монотерапии ламивудином устойчивость наблюдается у 50% пациентов на третий год лечения, и у 80% – на пятый год, то при терапии телбивудином устойчивость регистрируется лишь 3% НВсАg-негативных пациентов в первый год терапии и у 9% во второй год. Энтекавир по сравнению с ламивудином и телбивудином имеет более высокий барьер для возникновения устойчивости, которая определяется специфичными заменами T184S/I/A/L/G, S202I/G/C и M250I/V, а также мутаций, характерных для лечения ламивудином M204I/V, L180M. Частота развития устойчивости у пациентов, не получавших до этого лечение АН, не превышает 1,2% после 6 лет терапии. В основном, резистентность к энтекавиру регистрируется у ламивудин-устойчивых пациентов и возрастает с 6% после года терапии до 57% после 6 лет лечения [4, 8, 9]. Из-за наличия в структуре генома ВГВ перекрывающихся рамок считывания мутации в полимеразном гене могут изменять и свойства поверхностных белков. PreS/S-мутации, возникающие самостоятельно или из-за наличия missense-мутаций полимеразы, приводят к изменению структуры НВсАg, снижению его секреции из гепатоцита, что, с одной стороны, затрудняет этиологическую верификацию хронического гепатита, а с другой – способствует развитию окислительного стресса, воспалению, ядерному увеличению числа циркулярно замкнутых вирусных ДНК в ядре клетки, развитию мутаций и раковой трансформации гепатоцитов на поздних стадиях ХГВ [10–13].

В связи с этим чрезвычайно важную роль для определения точной картины заболевания и назначения своевременного лечения представляют данные о структуре генома ВГВ.

**Цель исследования** – изучение генетических вариантов ВГВ у пациентов с ХГВ, находящихся на лечении в клиниках Санкт-Петербурга.

## Материалы и методы

В период 2008–2014 гг. методом ПЦР на наличие ДНК вируса гепатита В (ВГВ) в сыворотке крови были обследованы 1414 пациентов с подозрением на ХГВ.

Выявление ДНК ВГВ, определение вирусной нагрузки и генотипа ВГВ из образцов плазмы крови проводили методом ПЦР с использованием наборов реагентов «АмплиСенс HBV-FL», «АмплиСенс HBV-Монитор-FL» и «АмплиСенс HBV-генотип-FL» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Мутации устойчивости к АН определяли у 5 групп пациентов с ХГВ. Пациенты первой группы получали монотерапию пегилированным интерфероном (пегИФН) в течение 48 недель (1 пациент – пегИФН + энтекавир, и 1 пациент принимал пегИФН 3 года), пациенты второй группы принимали ламивудин (ЛАМ), третьей группы – телбивудин (ТБВ), четвертой – энтекавир (ЭНТ), в пятую группу вошли пациенты, не получавшие противовирусную терапию (ПВТ). Длительность лечения АН была различной (от 3 месяцев до 6 лет) из-за разного исходного уровня вирусной нагрузки, степени фиброза и, соответственно, – разного ответа на терапию АН (табл.).

Амплификацию фрагмента генома ВГВ для определения мутаций проводили с помощью оригинальных праймеров методом, разработанным в НИИ гриппа [14]. Анализ и очистку продуктов ПЦР для секвенирования проводили электрофорезом в 2% агарозном геле с добавлением бромид-

да этидия. ДНК из агарозного геля выделяли коммерческим набором QiaQuick Gel Extraction Kit (Qiagen, Германия). Секвенирование нуклеотидной последовательности фрагмента гена полимеразы, preS/S и preCore/Core области проводили методом Сэнжера при помощи набора реагентов ABI prism<sup>®</sup> BigDye<sup>®</sup> Terminator v3.1 Kit с использованием оригинальных праймеров на приборе ABI PRISM 3100 («Applied Biosystems», США) [14, 15]. Анализ последовательностей и построение выравниваний проводили с помощью программы Vector NTI 10 Advance (Invitrogen, США). Вирусные антигены HBsAg и HBeAg и антитела к вирусу гепатита В – AbHBs, AbHBe, AbHBcorIgM, AbHBcorIgG исследовались методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» с качественной оценкой результатов. Индекс гистологической активности (ИГА) оценивался по Knodell с оценкой паренхиматозного повреждения (ПП) (1–4 балла), степень фиброза (Ф) по Metavir (0–4). Протокол исследования выполнялся согласно Хельсинкской декларации, от всех пациентов было получено информированное согласие на исследование. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета Statistica 6, с оценкой t-критерия Стьюдента, теста Манна – Уитни.

## Результаты и обсуждение

Среди обследованных пациентов с подозрением на вирусный гепатит вирус гепатита В был определен более чем у половины (n = 782), в том

Таблица

Клинико-лабораторные показатели у больных ХГВ

Показатели, n (%)	Группа I ПегИФН n = 15	Группа II ЛАМ n = 15	Группа III ТБВ n = 10	Группа IV ЭНТ n = 27	Группа V без ПВТ n = 13
Мужчины	12 (80%)	9 (60%)	7 (70%)	19 (70%)	6 (46%)
Женщины	3 (20%)	6 (40%)	3 (30%)	8 (30%)	7 (54%)
Средний возраст	36,5±17,6	27,9±17,6	37,9±15,2	38,4±14,2	45±11,7
Средняя длительность лечения, недели	54±24	47±34	144,4±72	159,7±85	0±0
HBsAg (+) до лечения	15 (100%)	15 (100%)	10 (100%)	27 (100%)	13 (100%)
HBeAg (+) до лечения	2 (13%)	4 (27%)	1 (10%)	7 (26%)	0 (0%) **, ****
HBeAb (+) до лечения	13 (87%)	11 (73%)	9 (90%)	20 (74%)	13 (100%) **, ****
Положительная динамика	6 (40%)	6 (40%)	3 (30%)	12 (44%)	0 (0%) *, **, ****
Без эффекта	4 (27%)	9 (60%) ***, ****	1 (10%) **	6 (22%) **	13 (100%) *, **, ***, ****
Рост уровня вирусной нагрузки при терапии	2 (13%) **	0 (0%) ***, ****	6 (60%) *, **	8 (30%) **	0 (0%) ***, ****
Рост уровня вирусной нагрузки после прекращения лечения	3 (20%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)	0 (0%)
Замены в полимеразе	0 (0%)	2 (13%)	2 (20%)	3 (11%)	0 (0%)

\* – разница достоверна с группой I; \*\* – разница достоверна с группой II; \*\*\* – разница достоверна с группой III; \*\*\*\* – разница достоверна с группой IV.

числе были выявлены случаи сочетанного инфицирования ВГВ и вирусом гепатита С — у 49 пациентов (3%) и ВГВ и вирусом гепатита D — у 16 пациентов (1%). У 522 пациентов была определена вирусная нагрузка (ВН) ВГВ в плазме крови. Более чем у половины обследованных пациентов ( $n = 300$ , 57,5%) наблюдалась низкая вирусная нагрузка (менее  $10^4$  копий/мл), у 149 (28,5%) — средняя ВН ( $10^4 - 10^6$  копий/мл) и лишь у 73 (14%) — вирусная нагрузка была более 1 млн копий/мл. Генотип ВГВ был определен у 297 пациентов. Генотип D был зарегистрирован у 238 пациентов (80,1%), генотип А — у 49 (16,5%), генотип С — у 2 (0,7%). Случаи одновременного присутствия в плазме крови 2 генотипов вируса (А и D генотипа) были выявлены у 8 пациентов (2,7%).

Среди пациентов первой группы, получавших терапию ПегИИФ, положительная динамика (снижение уровня вирусной нагрузки, нормализация активности АЛТ и др.) наблюдалась у 6 пациентов (40%), причем у 2 регистрировали увеличение синтеза антител к НВеАг (НВеАб) и снижение секреции соответствующего белка (НВеАг), у 4 ответа на терапию не выявлено, поэтому 2 пациента были переведены на терапию телбивудином и 1 — энтекавиром. У 5 пациентов после временного снижения наблюдалось резкое увеличение уровня вирусной нагрузки во время терапии ( $n = 2$ ) или после прекращения лечения ( $n = 3$ ), 2 из этих пациентов впоследствии была назначена терапия энтекавиром. Мутаций устойчивости к АН в гене полимеразы ВГВ в данной группе обнаружено не было.

У пациентов второй группы положительная динамика регистрировалась у 6 пациентов (40%). В оставшихся случаях эффекта от лечения выявлено не было, поэтому 3 пациента были переведены на терапию телбивудином, 3 — энтекавиром и 1 получал параллельно телбивудин и энтекавир в рамках клинического исследования. Мутации устойчивости были выявлены у двух пациентов, не ответивших на терапию. У 1 пациента после 24 месяцев лечения ламивудином была обнаружена замена, приводящая к вторичной (компенсаторной) мутации устойчивости rtQ215S, в то время как первичной мутации устойчивости обнаружено не было. У второго после 12 месяцев лечения была выявлена мутация в YMDD-мотиве полимеразы (rtM204I), приводящая к резистентности вируса, а еще через 6 месяцев лечения ламивудином у этого пациента были обнаружены еще ряд замен в полимеразном белке (rtM204V, rtL80I, rtL180M, rtA181V), усиливающих невосприимчивость вируса к терапии.

После неудачной терапии ламивудином у одного пациента лечение телбивудином и энтекавиром привело к снижению вирусной нагрузки, у другого лечение телбивудином не только снизило концентрацию ДНК ВГВ, но также привело к по-

явлению антител к НВеАг, при этом снижение синтеза белка не зафиксировано. У остальных пациентов в 60% случаев был зарегистрирован рост вирусной нагрузки на фоне терапии, поэтому 5 из 6 пациентов были переведены на терапию энтекавиром. Мутации устойчивости к телбивудину были выявлены у 2 пациентов. У 1 — после возникновения устойчивости к ламивудину лечение в течении 14 месяцев телбивудином лишь усилило резистентность, что было показано изменениями в последовательности полимеразы (замены rtM204V, rtV173L, rtL180M, rtA181C). У второго — после 58 месяцев лечения телбивудином были обнаружены мутации устойчивости (rtM204I, rtL80I, rtQ215S).

Среди пациентов четвертой группы положительная динамика была зафиксирована в 44% случаев, причем у 1 пациента было выявлено снижение концентрации НВсАг и увеличение соответствующих антител, а у другого — появление НВеАб на фоне исчезновения НВеАг. Вирусологический прорыв при лечении энтекавиром у 2 пациентов был следствием выявленных мутаций устойчивости (rtM204V, rtV173L, rtL180M). У пациента с резистентностью к ламивудину и телбивудину лечение энтекавиром также не было эффективным ввиду сохранения популяции мутантных вирусов (сохранялись замены: rtM204V, rtV173L, rtL180M, rtA181C) и лишь после добавления тенофовира вирусная нагрузка за 12 месяцев снизилась до уровня 300 копий/мл.

Мутаций устойчивости в группе пациентов, не подвергавшихся противовирусной терапии, обнаружено не было.

Проведенный анализ S-гена показал, что мутации в полимеразе влияют и на структуру поверхностного белка. Так, обнаруженные замены в 173, 181 и 204 положениях обратной транскриптазы приводили к замене аминокислотного остатка в 164, 172/173 и 195/196 положениях S-белка соответственно. Причем замена rtM204I приводила к замене в 196 положении S-гена, а замена rtM204V — в 195 положении во всех случаях. У 3 пациентов была обнаружена замена rtA181T, которая привела к образованию стоп-кодона и терминации синтеза полноразмерного поверхностного белка (sW172\*). Замены в S-гене G145R, ответственной за «вакцинное бегство», обнаружено не было, однако у 12 пациентов были выявлены missense-мутации в гене полимеразы, которые привели к замене rtR153W.

У 4 пациентов были выявлены мутации в гене core A1762T, G1764A и у 2 пациентов — мутация G1896A. У данных пациентов было зафиксировано снижение концентрации НВеАг до недектируемого стандартными серологическими методами уровня, и увеличение степени фиброза у пациентов с заменой G1896A. У 1 пациента с мутациями A1762T + G1764A + G1896A наблюдался цирроз,

что и стало причиной летального исхода заболевания. Мутации в 1814 и 1815 положениях гена core у одного пациента не привели к прекращению синтеза HBeAg.

По результатам более ранних исследований, в период 2002–2006 гг. в Санкт-Петербурге преобладал ВГВ генотипа D (96%), ВГВ генотипа А был выявлен у 4% больных, случаи же другого генотипа и микст-генотипов зафиксированы не были [10, 14]. В данном анализе генотипических вариантов ВГВ, циркулирующих на территории Санкт-Петербурга, проводившемся в период 2008–2014 гг., было также показано превалирование ВГВ генотипа D (80,1%). Однако в сравнении с предыдущими годами отмечалось увеличение доли ВГВ генотипа А (с 4% в 2002–2006 гг. до 16,5% в 2008–2014 гг.). Также были выявлены случаи микст-генотипа (2,7%) и генотипа С (0,7%). Изменение частоты встречаемости генотипов ВГВ, циркулирующих в Санкт-Петербурге, возможно, связано с увеличением миграции населения в этом регионе.

В настоящее время накоплено большое количество данных об использовании АН для лечения ХГВ. Несмотря на то, что во время терапии или после окончания лечения часто наблюдается резкое увеличение уровня вирусной нагрузки, длительное использование АН с высоким барьером против возникновения мутаций устойчивости, такие как тенофовир и энтекавир, оправдано и показало высокую эффективность [8, 16]. Показано, что у пациентов, не получавших ранее ПВТ, лечение энтекавиром и телбивудином приводит к снижению ВН, нормализации биохимических и печеночных показателей уже в первый год терапии [17, 18].

Значительно меньше данных о применении АН у пациентов с неэффективной предыдущей схемой лечения. При возникновении устойчивости к ламивудину применение телбивудина может привести к кросс-резистентности, и, как следствие, — к усилению устойчивости, что было показано в нашем исследовании у 1 пациента. У пациентов, не ответивших на терапию ламивудином и/или телбивудином, использование энтекавира не всегда достаточно эффективно. В нашем исследовании у пациента с резистентностью к ламивудину и телбивудину снижение вирусной нагрузки было зарегистрировано только после добавления тенофовира.

Полученные нами результаты показали, что увеличение ВН или ее отсутствие при длительном лечении АН лишь в редких случаях может быть следствием возникновения мутаций. Лечение энтекавиром показало высокую эффективность, однако длительная терапия энтекавиром также может привести к резистентности, что было показано у 2 человек на шестой и восьмой год приема препарата.

Большое значение имеет анализ влияния мутаций устойчивости на изменение структуры поверхностного белка. Хотя замены в S-гене G145R, ответственной за «вакцинное бегство», обнаружено не было, у 12 пациентов были выявлены missense мутации в гене полимеразы, которые привели к замене rtR153W. У трех пациентов под действием противовирусной терапии замена в 181-м положении обратной транскриптазы привела к образованию стоп-кодона в S-гене и преждевременной терминации синтеза поверхностного белка (sW172\*). Хотя на сегодняшний день доля подобных случаев низка, возможное влияние терапии на антигенные свойства вируса требует постоянного мониторинга.

Показано, что анализ мутаций в preCore/Core области имеет большое клиническое значение для HBeAg-позитивных пациентов [19]. Снижение секреции HBeAg и/или увеличение степени фиброза у 7 пациентов в данном исследовании, возможно, было следствием выявленных мутаций в CORE гене (G1896A, A1762T, G1764A).

### Выводы

1. В Санкт-Петербурге и Ленинградской области наиболее распространен вирус гепатита В генотипа D. Увеличение доли ВГВ генотипа А за последние годы, возможно, связано с увеличением миграции населения в этом регионе.
2. Увеличение ВН при длительной терапии АН в некоторых случаях может быть следствием возникновения мутаций в геноме вируса.
3. При возникновении устойчивости к ламивудину применение телбивудина может привести к кросс-резистентности и, как следствие, — к усилению устойчивости ВГВ.
4. Лечение энтекавиром показало высокую эффективность, однако в редких случаях длительное лечение этим препаратом также приводит к возникновению устойчивости.
5. Поскольку мутации устойчивости способны приводить к изменению структуры поверхностных белков, требуется постоянный мониторинг генома ВГВ из-за возможности изменения антигенных свойств вируса и, как следствие, — снижения эффективности вакцинации.
6. Анализ мутаций в preCore/Core области имеет большое клиническое значение из-за риска развития цирроза и ГЦК у пациентов с заменами G1896A, A1762T, G1764A.

### Заключение

Определение генотипов вируса гепатита В и выявление аминокислотных замен, которые приводят к снижению концентрации серологических маркеров и появлению устойчивости к противовирусным препаратам, имеет важное практическое значение для прогнозирования эффективности

терапии и скорости прогрессирования патологических процессов в печени.

#### Литература

1. Gerlich W.H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013 Jul 20;10:239.
2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор, выпуск 8 / под ред. А.Б. Жебруна. — СПб.: ФГУН НИИЭМ имени Пастера Роспотребнадзора, 2011. — 116 с.
3. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med*. 2011 Sep;26(3):255-61.
4. Kuo A. Chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis*. 2012 May;16(2):347-69.
5. Shi Y.H. Correlation between hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):476-82.
6. Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, Robertson BH, Locarnini S, Magnius LO. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004;47(6):289-309.
7. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988 Oct;69 ( Pt 10):2575-83.
8. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. 2012 May;61 Suppl 1:i6-17.
9. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3):751-7.
10. Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е.А. Елпаева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 15. — С. 56 — 59.
11. Елпаева, Е.А. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В / Е.А. Елпаева [и др.] // Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Естественные и технические науки. — 2014. — № 6 (143). — С. 41 — 46.
12. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q. et al. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *J Gen Virol*. 2008 Nov;89(Pt 11):2882-90.
13. Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of Hepatitis B Virus (HBV) PreS/S Genomic Variability on HBV Surface Antigen and HBV DNA Serum Levels. *Hepatology*. 2012 Aug;56(2):434-43.
14. Писарева, М.М. Молекулярно-биологические особенности вируса гепатита В дикой и мутантной форм в трех регионах Российской Федерации : дис. ... канд. биол. наук / М.М. Писарева. — СПб.: НИИ гриппа, 2007. — 110 с.
15. Морозов, В.М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов вируса гепатита В, циркулирующих в Санкт-Петербурге и Якутии : дисс. канд. биол. наук / В.М. Морозов. — СПб., 2003. — С. 127.
16. Громова, Н.И. Применение аналогов нуклеотидов для лечения больных с хроническим гепатитом В / Н.И. Громова // Доказательная гастроэнтерология. — 2013. — № 2. — С. 26 — 30.
17. Эсауленко, Е.В. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2011. — № 5. — С. 21 — 25.

17. Эсауленко, Е.В. Опыт применения препарата Энтекавир в терапии хронического гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — № 4. — С. 72 — 75.

18. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 May; 5(5): 1-19.

#### References

1. Gerlich W.H. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology*. 2013 Jul 20; 10:239.
2. Zhebrun A.B. Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review, Issue 8: Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur Rospotrebnadzora. Saint-Petersburg; 2011 (in Russian).
3. Kao J.H. Molecular epidemiology of hepatitis B virus. *Korean J Intern Med*. 2011 Sep;26(3):255-61.
4. Kuo A. Chronic hepatitis B infection. *Clin Liver Dis*. 2012 May;16(2):347-69.
5. Shi Y.H. Correlation between hepatitis B virus genotypes and clinical outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2012;65(6):476-82.
6. Norder H, Couroucé AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, Robertson BH, Locarnini S, Magnius LO. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. *Intervirology*. 2004;47(6):289-309.
7. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, Mayumi M. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol*. 1988 Oct;69 ( Pt 10):2575-83.
8. Dandri M, Locarnini S. New insight in the pathobiology of hepatitis B virus infection. *Gut*. 2012 May;61 Suppl 1:i6-17.
9. Stuyver LJ, Locarnini SA, Lok A, Richman DD, Carman WF, Dienstag JL, Schinazi RF. Nomenclature for antiviral-resistant human hepatitis B virus mutations in the polymerase region. *Hepatology*. 2001 Mar;33(3):751-7.
10. Elpaeva E. A., Poretskova E.A., Kovelonov A.Yu., Alikyan I.S., Gal'braykh R.B., Grudinin M.P., Esaulenko E.V. Dal'nevostochnyy Zhurnal Infektsionnoy Patologii. 2009; 15: 56-59 (in Russian).
11. Elpaeva E. A., Pisareva M.M., Nikitina O.E., Kizhlo S.N., Grudinin M.P., Dudanova O.P. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennyye i tekhnicheskyye nauki. 2014; 6(143): 41-46 (in Russian).
12. Fang Z.L., Sabin C.A., Dong B.Q. et al. Hepatitis B virus pre-S deletion mutations are a risk factor for hepatocellular carcinoma: a matched nested case-control study. *J Gen Virol*. 2008 Nov;89(Pt 11):2882-90.
13. Pollicino T, Amaddeo G, Restuccia A, Raffa G, Alibrandi A, Cutroneo G, Favaloro A, Maimone S, Squadrito G, Raimondo G. Impact of Hepatitis B Virus (HBV) PreS/S Genomic Variability on HBV Surface Antigen and HBV DNA Serum Levels. *Hepatology*. 2012 Aug; 56(2):434-43.
14. Pisareva M.M. Molekulyarno-biologicheskie osobennosti virusa gepatita B dikoy i mutantnoy form v trekh regionakh Rossiyskoy Federatsii [Molecular-biological features of hepatitis B virus wild and mutant forms in three regions of the Russian Federation] [dissertation]. St. Petersburg (Russia): Science Research Institute of Influenza; 2007. 110 p (in Russian).
15. Morozov V.M. Molekuljarno-geneticheskaja harakteristika variantov virusa gepatita V, cirkulirujushhih v Sankt-Peterburge i Jakutii [Molecular genetic characterization of variants of hepatitis B virus circulating in St. Petersburg and Yakutia] [dissertation]. St. Petersburg (Russia): Science Research Institute of Influenza; 2003. 127 p (in Russian).
16. Gromova N.I. Dokazatel'naja gastrojenterologija. 2013; 2: 26-30.

17. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poreckova E.A., Stukov B.V., Alikjan I.S., Kovelonov A.Ju. Klinicheskie perspektivy gastrojenterologii, gepatologii. 2011; 5: 21-25.

18. Esaulenko E.V., Alikjan I.S., Emel'janova O.Ju, Stashkis T.A., Kovelonov A.Ju. Zhurnal infektologii. 2009; 4: 72-75.

19. Lin C.L., Kao J.H. Hepatitis B virus genotypes and variants. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015 May; 5(5): 1-19.

---

*Авторский коллектив:*

*Елпаева Екатерина Александровна* — научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии Научно-исследовательского института гриппа; тел.: + 7-921-584-76-90, 8(812)499-15-20, e-mail: elpaeva@influenza.spb.ru

*Никитина Олеся Евгеньевна* — старший научный сотрудник отделения экспериментальных научных исследований Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-48, e-mail: nikitina@influenza.spb.ru

*Писарева Мария Михайловна* — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии и геномной инженерии Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-20; e-mail: pisareva@influenza.spb.ru;

*Шилова Ирина Васильевна* — научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н., тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: babuin2004@list.ru

*Грешнякова Вера Александровна* — младший научный сотрудник отдела вирусных гепатитов и заболеваний печени Научно-исследовательского института детских инфекций, тел.: 8(812)234-34-16, e-mail: veramamayva@gmail.com

*Грудинин Михаил Павлович* — заведующий лабораторией молекулярной вирусологии и геномной инженерии, заместитель директора по науке и развитию Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-20, e-mail: grudinin@influenza.spb.ru

*Киселев Олег Иванович* — директор Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н., профессор, академик РАН; тел.: (812)4991500, e-mail: office@influenza.spb.ru

## ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ НА ЮГЕ ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА РОССИИ: АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

В.А. Иванис<sup>1</sup>, Т.В. Кушнарева<sup>1,2</sup>, Г.Г. Компанец<sup>2</sup>, В.И. Верхотурова<sup>3</sup>,  
О.В. Иунихина<sup>2</sup>, Л.Ю. Перевертень<sup>1</sup>, И.Г. Максема<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, Владивосток, Россия

<sup>3</sup> Приморская краевая клиническая инфекционная больница, Владивосток, Россия

### Hemorrhagic fever with renal syndrome on south of far east russia: actual problems of diagnostic and treatment

V.A. Ivanis<sup>1</sup>, T.V. Kushnareva<sup>1,2</sup>, G.G. Kompanets<sup>2</sup>, V.I. Verkhoturva<sup>3</sup>, O.V. Iunikhina<sup>2</sup>, L.Yu. Pereverten<sup>1</sup>, I.G. Maksema<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

<sup>2</sup> Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.P. Somov, Vladivostok, Russia

<sup>3</sup> Primory Region Clinical Infectious Diseases Hospital, Vladivostok, Russia

#### Резюме

Рассмотрены современные проблемы одной из нозоформ хантавирусной инфекции — геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), широко распространенной на Евразийском континенте. Ежегодный прирост заболеваемости с расширением природных очагов инфекции, нередко тяжелое течение и высокий уровень летальности определяют большое значение ГЛПС для здравоохранения многих стран, в том числе и России. Статья представляет результаты многолетнего изучения эпидемиологии, ранней клинической и лабораторной диагностики, иммунопатогенеза и терапии ГЛПС в Приморском крае — эндемичном регионе циркуляции нескольких патогенных хантавирусов.

**Ключевые слова:** геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, хантавирусы, иммунопатогенез, диагностика, лечение.

#### Введение

Достижения в изучении природы инфекций разной этиологии в последние годы привели к пониманию того, что вирусы представляют главную угрозу здоровью человечества среди всего спектра инфекций. Это связано в первую очередь с простотой устройства вирусов, их способностью к быстрой эволюции, отсутствием вакцин против ряда вирусных инфекций и со скудным арсеналом противовирусных средств

Хантавирусы (род Hantavirus, семейство Bunyaviridae) вызывают серьезные заболевания у человека — геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС) и хантавирусный легочный синдром (ХЛС), которые в некоторых вспышках могут достигать уровня смертности при ГЛПС до

#### Abstract

Contemporary problems of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS), being one of hantaviral infection nozoforms and wide-spread on Euro Asiatic continent are considered. Annual increase morbidity with of natural foci expansion, often severe course and a high mortality rate determine the importance of HFRS for health of many countries and in particular the Russia. This article presents of long standing results obtained during the study of epidemiologic, clinical and laboratory diagnostic, immunopathogenesis, treatment trials in Primorsky region of Russian Federation, being the endemic area of co-circulation of several pathogenic hantaviruses.

**Key words:** hemorrhagic fever with renal syndrome, hantaviruses, immunopathogenesis, diagnostic, treatment.

12%, а при ХЛС — до 60% [1]. ГЛПС под разными названиями (корейская геморрагическая лихорадка, эпидемическая нефропатия, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом и др.) была описана в странах Евразии более 80 лет назад. Но только в 1976 г. корейскими учеными был открыт этиологический агент заболевания и его резервуарный хозяин — вирус Hantaan и полевая мышь *Arodemus agrarius*. Это положило начало открытию новых хантавирусов по всему миру. В европейской части России в качестве этиологических агентов ГЛПС установлены вирусы Puumala (природный хозяин рыжая полевка *Myodes glareolus*) и генетические типы Dobrava, Kurkino и Sochi (вирус Dobrava/Belgrad), природные хозяева которых — желтогорлая мышь *A. flavicollis*, западный

подвид полевой мыши *A. agrarius* и кавказская лесная мышь *A. ponticus* соответственно [2, 3]. Европейские эпидемические очаги ГЛПС характеризуются 6–10 случаями заболевания на 100 тыс. населения. На юге Дальнего Востока России возбудителями ГЛПС являются вирусы Hantaan (генетический вариант FE), Amur и Seoul (генетический вариант VDV), резервуарные хозяева – восточный подвид полевой мыши *A. agrarius*, восточноазиатская мышь *A. peninsulae* и серая крыса *Rattus norvegicus* соответственно [4–7]. Приморский край является одним из эндемичных по ГЛПС регионов Дальнего Востока с показателем заболеваемости 7,4 на 100 тыс. населения и летальностью 15,6% в отдельные годы наблюдений [8, 9].

За последнее десятилетие значительно расширилось представление об этиологии, эпизоотологии, эпидемиологии, диагностике и патогенезу ГЛПС [10–14]. Но остается довольно много нерешенных вопросов, касающихся экологии хантавирусов и вызываемых ими инфекций, ранней диагностики, иммунопатогенеза ранних фаз инфекции, профилактики и лечения, при этом изучение механизмов патогенеза затруднено в связи с отсутствием экспериментальной модели заболевания.

В свете событий последних лет, связанных с эпидемией лихорадки Эбола, эндемичной для тропических стран Африки и характеризующейся тяжелым течением с массивным геморрагическим синдромом и частотой неблагоприятных исходов, возникают ассоциации сходства хантавирусной инфекции с другими вирусными геморрагическими лихорадками, возможность завоза которых вполне реальна. Общее заключается как в этиологии (РНК-содержащие вирусы), эпидемиологии (зоонозы с низким эпидемиологическим потенциалом распространения при обычных контактах), так и в иммуноопосредованности патогенеза, в особенностях морфологических изменений (преимущественное поражение сосудистого эндотелия и развитие мультиорганной патологии). Это значительно обостряет проблему ГЛПС для общественного здравоохранения во всем мире. Кроме того, хантавирусная инфекция имеет все черты *emerging* (непредсказуемых) инфекций, грозящих сложными эпидемическими ситуациями, что обостряет проблему ГЛПС для общественного здравоохранения во всем мире [15–17].

**Цель исследования** — провести анализ эколого-эпидемиологических особенностей и клинико-патогенетических параллелей заболеваемости ГЛПС в природных очагах циркуляции разных серотипов/генотипов хантавирусов на территории Приморского края.

**Задачи исследования** — определить маркеры ранней клинико-иммунологической диагностики, показатели тяжести течения и критерии эффективности лечебной тактики.

### Материалы и методы

Для изучения всех аспектов функционирования природных очагов ГЛПС в Приморском крае (2004–2014 гг.) исследовали мышевидных грызунов на присутствие антигена/РНК хантавирусов в органах зверьков и специфических антител в крови. Использовали иммуноферментный анализ (коммерческий диагностикум «Хантагност» производства ИПВЭ им. М.П. Чумакова, Москва), полимеразную цепную реакцию с реакцией обратной транскрипции (тест-системы «Векто-Ханта-РНК-ампли» и наборы реагентов «АмплиСенсR Hantavirus»), метод флюоресцирующих антител по общепринятой методике (в качестве вторичных антител антивидовые иммуноглобулины, меченные ФИТЦ, производства ИЭМ им. Н.Ф. Гамалея, Москва). Серологическую диагностику ГЛПС и идентификацию серотипов хантавирусов, вызвавших заболевание у больных, проводили в динамике заболевания методом непрямой иммунофлюоресценции, в реакции нейтрализации и торможения гемагглютинации с применением хантавирусов Hantaan, Seoul, Amur и Puumala. Гемагглютинирующие антигены штаммов (прототипных и выделенных на клеточной культуре VEROE-6 от грызунов-носителей хантавирусов в Приморском крае) получали из вирус-содержащих культуральных жидкостей по способу [18]. Общеклинические и диагностические исследования проводились согласно стандартам ОМС у всех больных, проходивших лечение в инфекционных стационарах г. Владивостока и районах края.

### Результаты и обсуждение

К настоящему времени многолетние комплексные исследования позволили сформулировать общее представление о функционировании природных очагов ГЛПС на территориях распространения экологически разных видов мышей рода *Apodemus*. Эпидемиологический тип очагов ГЛПС в регионе определяет гетерогенная популяция хантавирусов, циркулирующая в популяциях разных видов мышевидных грызунов — их природных хозяев. Хантавирусы Amur и Hantaan (г/в FE), циркулирующие соответственно в популяциях *A. peninsulae* (лесные ландшафты) и *A. Agrarius* (лесостепные и степные ландшафты), определяют сельский эпидемиологический тип, а хантавирус Seoul (г/в VDV), циркулирующий среди *Rattus norvegicus* (г. Владивосток), определяет городской эпидемиологический тип очагов. Динамика заболеваемости на протяжении анализируемого пе-

риода характеризовалась периодическими подъемами и спадами, при этом случаи ГЛПС были зарегистрированы практически во всех районах, имея неравномерное распределение по очагам, а летальные случаи отмечались практически каждый год (рис.). Ежегодная заболеваемость ГЛПС колебалась от 0,8 до 7,4 на 100 000 населения.

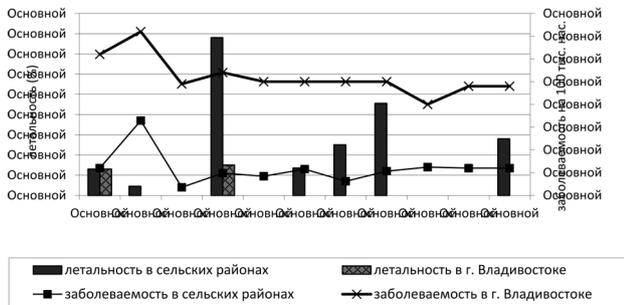


Рис. Заболеваемость ГЛПС в Приморском крае (2004 – 2014 гг.)

Выявлена тесная связь заболеваемости ГЛПС в крае с резервуарным потенциалом популяций грызунов в природных очагах хантавирусной инфекции. При сравнительном анализе многолетней сезонной динамики показателя заболеваемости с динамикой уровня резервуарного потенциала отдельных видов грызунов-носителей хантавирусов в разных экосистемах края установлены сопряженные закономерности развития эпизоотического процесса в популяциях *A. agrarius* и *A. peninsulae* и эпидемического процесса в лесостепных/степных и лесных природных очагах ГЛПС соответственно.

Эколого-эпизоотологические показатели резервуарного потенциала грызунов [7] в годовой и сезонной динамике эпизоотического процесса дают возможность количественно оценивать эпидемиологическую роль отдельных видов-носителей хантавирусов для краткосрочных прогнозов возможного развития эпидемического неблагополучия на эндемичных территориях.

Данные по присутствию антигена/РНК хантавирусов в органах выделения и специфических низкоавидных антител у грызунов, которые свидетельствуют об острой инфекции с выделением вируса во внешнюю среду, позволяют выделить в динамике эпизоотического процесса периоды активного распространения патогенов в природной популяции грызунов-носителей, что отражается на подъемах заболеваемости ГЛПС.

Результаты экспериментальных исследований показали способность хантавирусов адсорбироваться на некоторых субстратах, в частности, на пылевых частицах. Эпизоотолого-вирусологические исследования в природных очагах ханта-

вирусной инфекции выявили присутствие РНК-хантавирусов в образцах субстратов внешней среды (почва, растительная подстилка, сено, фураж, мусор, пыль) в местах групповой заболеваемости ГЛПС и отлова инфицированных грызунов с острой инфекцией, тем самым подтверждая эпидемиологическую значимость воздушно-пылевого пути заражения людей хантавирусами.

С учетом мест заражения людей выявлены пространственно-временные различия в показателях сезонного эпидемического проявления хантавирусной инфекции на территории региона. Весенне-летняя (апрель – июнь) сезонность заболеваемости ГЛПС со значительным преобладанием случаев Амур-инфекции характерна для лесных природных очагов с доминированием восточноазиатской мыши, независимо от фазы популяционного цикла численности грызунов. Осенне-зимняя (октябрь – декабрь) сезонность отмечена в очагах доминирования полевой мыши, где значительная часть случаев заболевания ГЛПС ассоциирована с Hantaan-инфекцией.

Контингент лиц, заболевших в очаге сельского эпизоотического типа, характеризуется большим разнообразием и представлен животноводами, полеводцами, работниками лесного хозяйства, охотниками, рыбаками, туристами, военнослужащими в летних палаточных лагерях. Заболеваемость Seoul-инфекцией регистрируется в городском очаге, где носителем и источником возбудителя ГЛПС является серая крыса, поэтому среди больных – сантехники, автомеханики, водители, складские рабочие, а также городские жители, проживающие в цокольных и нижних этажах многоквартирных домов.

В настоящее время твердо установлена иммуноопосредованность развития инфекционного процесса обеих клинических форм хантавирусной инфекции [1, 14, 19–21]. Основные звенья патогенеза: респираторный путь проникновения возбудителя, виремия и диссеминация; репликация в клетках дыхательных путей, эндотелиоцитах сосудов микроциркуляторного русла и тканях органов-мишеней (лёгкие, почки, печень); развитие системного и локального иммунного воспаления с инициацией высокой сосудистой проницаемости и плазморреи (massive capillary leak); гипергидратация тканей, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания и полиорганная недостаточность. Хантавирусы, как и все арбовирусы, являясь инициаторами инфекционного процесса, не обладают прямым цитопатогенным эффектом. Развитие инфекции, тяжесть и варианты клинического течения, осложнения и исходы заболевания определяются особенностями реализации отношений возбудителя-хантавируса и иммунокомпетентных клеток макроорганизма,

то есть иммунным ответом [15, 22, 23]. Инициация иммунного ответа, безусловно, связана с вирусемией и репликацией возбудителя. РНК хантавирусов является мощным стимулятором активации клеток первой линии иммунной защиты: моноцитов/макрофагов, NK-клеток, Т-хелперов CD4+, цитотоксических CD8+. Наши исследования показали, что тяжесть клинических проявлений ГЛПС в раннюю стадию параллельна уровню экспрессии рецепторов активационных маркеров лимфоцитов CD8, CD16, CD25. При легких формах показатели изменялись мало, что способствовало поддержанию иммунного гомеостаза, клиренсу вируса и самолимитации инфекции. При тяжелых формах, напротив, высокие значения CD8, CD95 подтверждают значение степени активации клеточных реакций в развитии иммунного ответа. Однако ключевая роль в механизмах иммунного ответа принадлежит цитокинам [14, 24]. Уровень системной гиперпродукции провоспалительных цитокинов TNF $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-17 и стабильно низкий уровень IFN $\gamma$  были сопряжены с тяжестью течения инфекции, а также с серотипом хантавируса. Так, по многолетним данным, тяжелое течение Amur-инфекции регистрируется в среднем у половины больных, Hantaan-инфекции – у 31%, Seoul-инфекции – только у 11% [10, 25, 26]. Данные мониторинга цитокинов в разных биологических средах больных ГЛПС полностью подтвердили преимущественное значение в иммунопатогенезе заболевания локальной экспрессии цитокинов и цитотоксических эффектов лимфоцитов в органах-мишенях при разных формах хантавирусной инфекции. Исследования содержания IFN- $\gamma$  и IL-4, метаболитов оксида азота показали более высокие уровни этих цитокинов в конденсатах паров выдыхаемого воздуха, чем в системном кровотоке, а также в моче, что позволяет считать эндотелий легочных капилляров и почек местом усиленного локального синтеза медиаторов иммунного ответа [10, 25, 26].

Достаточно напряженная вирусемия (по нашим данным, 5–18 дней) предполагает интенсивную внутриклеточную репликацию хантавируса во всех органах и тканях организма и многочисленность клеток-мишеней. Результаты исследования 96 проб сывороток крови и 6 проб бронхолегочного лаважа у больных ГЛПС показали зависимость тяжести течения ГЛПС от величины вирусной нагрузки. РНК хантавируса в составе циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) обнаруживалась чаще при тяжелых формах ГЛПС по сравнению со среднетяжелыми, причем в ранние сроки болезни. Уровень ЦИК соответствовал уровню антителообразования в каждом периоде болезни, при этом параллельно изменялась динамика частоты присутствия специфической РНК в составе ЦИК [27].

На фоне пантропизма возбудителя ключевой клеткой патогенеза хантавирусной инфекции для всех серотипов/генотипов хантавируса остается эндотелий микрососудов. Блокада патогенными хантавирусами эндотелиальных рецепторов  $\beta$ 3-интегринов дестабилизирует проницаемость сосудистой стенки и усиливает процесс «капиллярной протечки», с миграцией клеток во внесосудистую область, а также процессы адгезии на эндотелии [28]. При этом эндотелиоцит одновременно является клеткой-мишенью хантавируса, резервуаром и фактором трансмиссии вируса, стимуляции врожденных адаптивных иммунных реакций, источника цитокинов и мишенью реализации их же биологических свойств. Известно, что все деструктивные процессы, включая тканевые и полостные отеки, геморрагические и ишемические некрозы, отражают универсальность основополагающих механизмов иммунного воспаления, свойственную многим вирусным инфекциям. Гистологическим маркером хантавирусной инфекции считается повышение васкулярной проницаемости, которая инициирует преобладание экссудативных процессов и нарушение гомеостаза, свойственные иммунному воспалению. Патогномоническим синдромом ГЛПС, как и при ряде других вирусных инфекций (Денге, Крым-Конго, Эбола), является ранняя тромбоцитемия, природа которой связана с возбудителем (клетка-мишень хантавируса), а также с нарушением иммунных механизмов регуляции сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Наши исследования показали отсутствие корреляции выраженности тромбоцитопении с тяжестью геморрагических проявлений и высокую степень обратной связи с уровнем цитокина IL-17, экспрессируемого цитотоксическими CD8 и играющего значительную роль в процессах деструктивного воспаления [10, 26].

Основные патогенетические синдромы обеспечивают мультиоргannую патологию, следовательно, и полиморфизм клинической симптоматики ГЛПС, что создает значительные трудности в диагностике инфекции. Острое начало болезни и быстрота развертывания ведущих синдромов, нередко сочетающихся друг с другом, отражает динамику иммунного ответа. Общетоксический синдром, безусловно, связан с вирусемией, диссеминацией хантавируса и реакциями врожденного адаптивного иммунитета, нарастание гемодинамических нарушений, геморрагического синдрома – с прогрессированием системной эндотелиальной недостаточности.

Сходство и различия хантавирусной инфекции в разных регионах мира давно отмечено клиницистами. Анализ клинической картины 209 пациентов ГЛПС, обусловленной вирусами Amur (n=67), Hantaan (n=65), Seoul (n=77), показал

некоторые особенности клинического течения (табл.). Учитывали наличие 6 основных клинко-патогенетических синдромов: 1) общетоксический; 2) синдром гемодинамических нарушений (центральных и микроциркуляторных), гипово-

лемии, гемодинамического стресса; 3) синдром острой почечной недостаточности (ОПН); 4) синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания (ДВС); 5) синдром гепатита; 6) респираторный синдром.

Таблица

**Частота основных симптомов ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавирусов (M±m, %)**

Синдром/симптом	Серотип хантавируса		
	Amur (n=67)	Hantaan (n=65)	Seoul (n=77)
<b>Общетоксический синдром</b>			
Лихорадка (продолжительность, дни)	100±0 6,07±0,34	100±0 6,72±0,35	100±0 6,83±0,33
Миалгии, артралгии	83,58±4,5	46,15±6,23	29,87±5,25
Рвота	56,72±6,1	26,15±5,49	23,38±4,86
Лейкоцитоз	91,04±3,52	64,62±2,62	42,86±5,68
Лейкопения	2,99±2,1	6,15±3,0	22,08±4,76
<b>Синдром гемодинамических расстройств</b>			
Нарушения зрения	16,42±4,5	16,92±4,6	6,49±2,8
Гиперемия, одутловатость лица, инъекция сосудов склер	73,13±5,4	66,15±5,9	42,86±5,6
Менингизм	0	6,15±3	1,3±1,3
Изменения на ЭКГ	34,33±5,84	64,62±17,3	59,74±5,6
Выпот в полостях	4,48±2,55	10,77±3,8	0
<b>Синдром ОПН</b>			
Боли в поясничной области	97,01±2,1	95,38±2,6	67,53±5,3
Рвота	61,19±6,0	21,54±5,1	18,18±4,4
Олигурия	65,67±5,84	30,77±5,7	19,48±4,5
Анурия	25,37±5,36	7,69±3,33	7,79±3,08
Полиурия	26,87±5,46	24,62±5,3	10,39±3,5
Гипертония	34,33±5,84	13,85±4,3	9,09±3,3
Азотемия	79,1±5	55,38±6,2	45,45±5,7
Протеинурия	94,03±2,92	89,23±3,8	70,13±5,2
Микрогематурия	92,54±3,24	75,38±5,3	61,04±5,5
Цилиндрурия	94,03±2,92	67,69±5,8	28,57±5,1
<b>Синдром гепатита</b>			
Гепатоспленомегалия	19,4±4,8	18,46±4,8	24,68±4,9
Желтушность кожи, склер	5,97±2,9	26,15±5,4	25,97±5,03
Повышение АЛТ, АСТ	58,21±6,07	69,23±5,7	87,01±3,8
<b>Геморрагический синдром</b>			
Единичные петехии	11,94±3,9	7,69±3,3	5,2±2,5
Обильная геморрагическая экзантема, экхимозы	16,42±4,5	28,5±5,3	10,39±3,5
Кровотечения	0	7,69±3,3	6,49±2,8
Макрогематурия	16,42±4,5	6,15±3,0	10,39±3,5
Тромбоцитопения	52,24±6,15	58,46±6,1	71,43±5,1
<b>Респираторный синдром</b>			
Насморк, боли в горле	0%	6,15±3,0	20,78±4,6
Сухой кашель	13,43±4,2	18,46±4,8	44,16±5,7
Пневмония	2,99±2,1	16,15±4,2	6,49±2,8
Изменения на рентгенографии	10,45±3,77	15,38±4,5	37,66±5,5

Так, в клинике Amur-инфекции преобладали выраженный яркий общетоксический синдром и ранние гемодинамические и вегетативные сдвиги. Более чем у половины больных отмечено тяжелое течение болезни, причем прогностическими критериями тяжести были высота и продолжительность лихорадки, ранние проявления ОПН — рвота, болевой синдром в пояснице и животе, азотемия, а также интенсивные головные боли, гипертония, лейкоцитоз. Hantaan-инфекция характеризовалась классическим циклическим течением с преобладанием геморрагического синдрома, частотой поражения печени и респираторного тракта. Seoul-инфекция отличалась менее тяжелыми проявлениями, к особенностям которых следует отнести сочетание респираторных симптомов и синдрома гепатита на фоне умеренно выраженной интоксикации, без типичного чередования периодов инфекции, редкостью полиурии. Важно отметить, что тяжелые формы ГЛПС, независимо от серотипа/генотипа хантавируса, отражали все многообразие клинических проявлений болезни. Анализ клиники заболевания у 11 умерших пациентов ГЛПС, обусловленной Amur ( $n=5$ ), Hantaan ( $n=4$ ) и Seoul ( $n=2$ ) серотипами, выявил прогностические критерии неблагоприятного исхода инфекции: раннее, на фоне продолжительной лихорадки, появление ОПН (неукротимая рвота, икота, болевой синдром в животе, в области поясницы), психоневрологических расстройств и геморрагического синдрома.

Самым сложным и нерешенным вопросом остается терапия хантавирусной инфекции. Это обусловлено прежде всего отсутствием эффективных противовирусных средств или иммунных препаратов, трудностями разработки патогенетической терапии, а также наличием разнообразной, тесно переплетенной патологии, нередким возникновением неотложных состояний у больных, что диктует необходимость быстроты их коррекции. Безусловно, успех лечения зависит от эффективной ранней диагностики, своевременной госпитализации больных, правильной прогностической оценки ведущих клинико-патогенетических синдромов, постоянного и адекватного контроля в процессе лечения различных клинико-биохимических параметров.

Зарегистрирована клиническая эффективность парентеральных инфузий виразола (рибавирина) при тяжелом течении ГЛПС (уменьшение проявлений токсикоза, геморрагического синдрома и ОПН), а также показано быстрое прекращение репликации возбудителя [27]. Однако как любой противовирусный препарат виразол эффективен в ранние сроки болезни. В то же время чаще исход болезни определяет не вирусемия, требующая этиотропной терапии, а полиорганная недостаточность и развитие неотложных состояний. Поэтому

ведущее значение принадлежит патогенетической терапии с учетом главных патофизиологических характеристик болезни.

Опыт лечения ГЛПС показывает, что при легких, среднетяжелых и неосложненных формах полезна минимизация медицинской активности относительно применения различных лекарственных препаратов и особенно парентеральных вливаний, диуретиков, кортикостероидов и других препаратов, сдвигающих хрупкое равновесие гомеостаза. Особое предостережение касается нефро- и гепатотоксичности антибиотиков. Поддержание водно-электролитного баланса считается самым главным фактором сохранения гомеостаза и профилактики острых циркуляторных расстройств. Объем жидкости, введенной внутрь и парентерально, в сутки не должен превышать потери с диурезом, рвотой, диареей на 500 мл. При наличии признаков ОПН в состав внутривенных инфузий включают: гипертонические растворы глюкозы (40% до 200,0 мл или 20% до 500,0 мл) с одновременной инъекцией 16 ед. инсулина, хлористый натрий (10% — 40,0–60,0 мл или 5% — 200,0 мл); 2,4% эуфиллин (10,0 мл); 10% глюконат кальция (10–20 мл). Это способствует снижению гипергидратации тканей и улучшению почечного кровотока. Наличие декомпенсированного метаболического ацидоза, катаболической ОПН требует более интенсивно ощелачивающей терапии (внутривенные инфузии 4% бикарбоната натрия 3–4 мл/кг/сут., трисамина 8,3 мл 0,3 М раствора/кг/сут.). Хороший эффект достигается медленной внутривенной трансфузией дофамина 3–5 мкг/кг/мин в течение 6–12 ч, что улучшает как центральную гемодинамику, так и микроциркуляцию, в том числе и в почечной ткани. К назначению диуретиков (фуросемид внутривенно до 1000,0 мг/сут, маннитол 30,0 г/сут) прибегают только при безуспешности терапии гипертоническими растворами и невозможности проведения экстракорпоральных методов детоксикации.

Необходимость в гемодиализе при ОПН возникает нечасто. Показаниями являются анурия, глубокий, не корригируемый консервативно в течение 2 суток метаболический ацидоз, развернутая клиника полиорганной недостаточности, но с компенсированной фазой ДВС-синдрома.

## Выводы

1. Приморский край является очаговой по ГЛПС территорией, где одновременно циркулируют три патогенных хантавируса: Hantaan, Amur и Seoul. Для определения серотипа, вызвавшего заболевание ГЛПС у больного, предлагается использовать несколько методов: реакцию нейтрализации, реакцию торможения гемагглютинации, полимеразную цепную реакцию.

2. К особенностям проявления ГЛПС последних лет в Приморском крае следует отнести высокий удельный вес тяжелых форм Hantaan- и Амуринфекций и утяжеление клинической картины среди больных Seoul-инфекцией, а также высокую летальность на фоне относительно низких показателей заболеваемости.

3. Диагностическими критериями тяжести течения и прогноза ГЛПС являются эпидемиологические факторы (регион, тип очага, наличие грызунов, время пребывания в запыленном помещении), факторы возбудителя — хантавируса (серотип/генотип, величина вирусной нагрузки), клинические признаки (выраженность общетоксического синдрома и гемодинамических расстройств) и факторы макроорганизма (характер и особенности иммунного ответа).

#### Литература

- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(2):412-441.
- Ткаченко, Е.А. Актуальные проблемы современного этапа изучения геморрагической лихорадки с почечным синдромом в России / Е.А. Ткаченко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 1. — С. 51–58.
- Дзагурова, Т.К. Клинико-этиологическая характеристика ГЛПС в субтропической зоне Краснодарского края / Т.К. Дзагурова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2008. — № 1. — С. 12–16.
- Слонова, Р.А. Хантавирусная инфекция в Приморском крае — эпидемиологическая ситуация в очагах циркуляции разных серотипов вируса / Р.А. Слонова [и др.] // Журнал эпидемиологии и микробиологии. — 2006. — № 3. — С. 74–77.
- Яшина, Л.Н. Генетическое разнообразие хантавирусов в популяциях грызунов и насекомых азиатской части России : автореф. дис. ... д-ра биол. наук / Л.Н. Яшина. — Новосибирск: Изд., 2012. — 49 с.
- Kariwa H. Isolation and Characterization of Hantaviruses in Far East Russia and Etiology of Hemorrhagic fever with Renal Syndrome in the Region // H. Kariwa, K. Yoshikawa, Y. Tanikawa et al. // *Am. J. Trop. Med.* 2012; 86(3): 545-553.
- Кушнарева, Т.В. Резервуарный потенциал природных хозяев хантавирусов в динамике эпизоотического процесса в экосистемах Приморского края / Т.В. Кушнарева, Р.А. Слонова // *Сибирский экологический журнал*. — 2014. — № 1. — С. 27–34.
- Максема, И.Г. Характеристика заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Приморском крае в 1999–2008 гг. / И.Г. Максема [и др.] // *Тихоокеанский мед. журнал*. — 2010. — № 3. — С. 43–45.
- Компанец, Г.Г. Особенности функционирования смешанного очага хантавирусной инфекции на территории Владивостокского городского округа / Г.Г. Компанец [и др.] // *Тихоокеанский мед. журнал*. — 2010. — № 3. — С. 40–43.
- Иванис, В.А. Иммунопатогенез, клиника, иммунокорректирующая терапия геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС) в регионе циркуляции разных серотипов хантавирусов : дис. ... д-ра мед. наук / В.А. Иванис. — Владивосток: Изд. ДВО РАН, 2004. — 334 с.
- Mir M. Hantaviruses. *Clin. Lab. Med.* 2010; 30(1):67-91.
- Klempa B, Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. / B. Klempa, T. Avsic-Zupanc, J. Clement et al. // *Arch Virology*. 2013; 158(3):521-529.
- Дзагурова, Т.К. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (этиология, специфическая лабораторная диагностика, разработка диагностических и вакцинных препаратов) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Т.К. Дзагурова. — М.: Изд. Икар, 2014. — 47 с.
- Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. *Swiss Medical Weekly*. 2014; 144: w13937.
- Marcotic A. Clinic and Laboratory Findings of HFRS Patients in South-East Europe / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 13.
- Clement I, Maes P, Vergote V et al. HFRS in the New, and HPS in the Old World: Paradi(se)gm lost — or regained / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 4.
- Hartline J, Mierek C, Knutson T, Kang C. Hantavirus infection in North America: a clinical review. *Am J Emerg Med*. 2013 Jun; 31(6):978-982.
- Пат.№2180754 С2 Российская Федерация, РАП А61К39.12. Способ получения диагностикума хантавирусов / Кушнарева Т.В., Слонова Р.А., Компанец Г.Г.; опубл. 20.03.2002, Бюл. № 8.
- Rang A. Modulation of innate immune responses by hantaviruses. *Crit Rev Immunol*. 2010; 30(6):515-527.
- Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. *Mikrobiol Bul.* 2014 Jan; 48(1):179-187.
- Avsic-Zupanc T. Hantavirus diseases. *G Ital Nefrol*. 2012 Sep; Suppl 56:13-20.
- Spiropoulou CF, Srikiatkachorn A. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. *Virulence*. 2013 Aug 15; 4(6):525-536.
- Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. *Antiviral Res*. 2013 Dec; 100(3):589-604.
- Oldstone MB, Rosen H. Cytokine Storm Plays a Direct Role in the Morbidity and Mortality from Influenza Virus Infection and is Chemically Treatable with a Single Sphingosine-1-Phosphate Agonist Molecule. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2014; 378:129-147.
- Перевертень, Л.Ю. Состояние местной и системной защиты при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, обусловленной вирусом серотипа Сеул : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Ю. Перевертень. — Владивосток: Изд. ДВО РАН; 2005. — 20 с.
- Верхотурова, В.И. Клинико-иммунологическая характеристика гемокоагуляционных нарушений и их значение в патогенезе геморрагической лихорадки с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Верхотурова. — Владивосток: ИПК МГУ им. Невельского, 2013. — 22 с.
- Кушнарева, Т.В. Аспекты приложения ОТ-ПЦР при Hantaan-, Amur- и Seoul-хантавирусных инфекциях / Т.В. Кушнарева, И.Г. Максема // *Современные проблемы науки и образования*. — 2015. — № 3. — URL: [www.science-education.ru/123-18370](http://www.science-education.ru/123-18370).
- Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. *Thromb Haemost.* 2009 Dec; 102(6):1030-1041.

#### References

- Jonsson CB, Figueiredo LTM, Vapalahti O. A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*. 2010; 23(2):412-441.

2. Tkachenko EA, Bernshtein AD, Dzagurova TK et al. J. Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2013; 1:51-58 (in Russian).
3. Dzagurova TK, Tkachenko EA, Yunicheva VG et al. J. Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii. 2008; 1:12-16 (in Russian).
4. Slonova RA, Kushnareva TV, Kompanets GG et al. J. Epidemiologii i Microbiologii. 2006; 3:74-77 (in Russian).
5. Yashina LN. Geneticheskoe raznoobrazie hantavirusov v populatsiyah grizunov i nasekomoiadnykh asiatskoj chasti Rossii [Genetic diversity of Hantaviruses in Rodents and Insectivores populations of Russia Asiatic part] [dissertation]. Novosibirsk (Russia): Gosudarstvennyj naushnij centr virusologii i biotekhnologii «Vector»; 2012. 49 c. (in Russian).
6. Kariwa H, Yoshikawa K, Tanikawa Y et al. Isolation and Characterization of Hantaviruses in Far East Russia and Etiology of Hemorrhagic fever with Renal Syndrome in the Region. Am. J. Trop. Med. 2012; 86(3):545-553.
7. Kushnareva T.V., Slonova R.A. Sibirskij ekologicheskij jurnal. — 2014. — Vol. 7, Iss. 1. — P. 19-25. DOI: 10.1134/S1995425514010090 (<http://link.springer.com/article/10.1134/S1995425514010090>) (in Russian).
8. Maksema IG, Kompanets GG, Iunihina et al. Tichookeanskij med. Jurnal. 2010; 3: 43-45 (in Russian).
9. Kompanets GG, Maksema IG, Iunihina OV, Kushnareva TV et al. Tichookeanskij med. Jurnal. 2010; 3: 40-43.
10. Ivanis V.A. Immunopatogenes, klinika, immunokorregiruyuschaya terapiya hemorrhagicheskoi lihoradki s pochechnim sindromom (HLPs) v regione cirkulyacii raznih serotipov hantavirusov [Immunopathogenesis, clinical, immunocorrection treatment of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) in region of different serotypes hantaviruses circulation] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Vladivostok Medical University; 2004. 334 p. (in Russian)
11. Mir M. Hantaviruses. Clin. Lab. Med. 2010; 30(1):67-91.
12. Klempa B, Avsic-Zupanc T, Clement J et al. Complex evolution and epidemiology of Dobrava-Belgrade hantavirus: definition of genotypes and their characteristics. Arch Virology. 2013; 158(3):521-529.
13. Dzagurova T.K. Hemorrhagicheskaya lihoradka s pochechnim sindromom (etiologiya, specificheskaya laboratornaya diagnostika, razrabotka specificheskikh vaktssinnih preparatov) [Hemorrhagic fever with renal syndrome (etiology, specific laboratory diagnostics, development of diagnostic and vaccines preparations)] [dissertation]. Moscow (Russia): Institut poliomielifita I virusnyh encefalitov [Institutye of Poliomyelitis and Viral Encephalitis]; 2014. 47 p. (in Russian)
14. Manigold T, Vial P. Human hantavirus infections: epidemiology, clinical features, pathogenesis and immunology. Swiss Medical Weekly. 2014; 144: w13937.
15. Marcotic A. Clinic and Laboratory Findings of HFRS Patients in South-East Europe / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 13.
16. Clement I, Maes P, Vergote V et al. HFRS in the New, and HPS in the Old World: Paradi(se)gm lost — or regained / Abstracts of IX international conference of HFRS, HPS and hantaviruses: Beijing, China. 7 June, 2013. P. 4.
17. Hartline J, Mierek C, Knutson T, Kang C. Hantavirus infection in North America: a clinical review. Am J Emerg Med. 2013 Jun; 31(6):978-982.
18. Kushnareva TV, Slonova RA, Kompanets GG, inventors; Sposob polusheniya diagnostikuma hantavirusov. Russian Federation patent RU 2180754C2; 2002. Bull.8 (in Russian).
19. Rang A. Modulation of innate immune responses by hantaviruses. Crit Rev Immunol. 2010; 30(6):515-527.
20. Kaya S. Prognostic factors in hantavirus infections. Mikrobiol Bul. 2014 Jan; 48(1):179-187.
21. Jan; 48(1):179-187.
22. Avsic-Zupanc T. Hantavirus diseases. G Ital Nefrol. 2012 Sep; Suppl 56:13-20.
23. Spiropoulou CF, Srikiatkachorn A. The role of endothelial activation in dengue hemorrhagic fever and hantavirus pulmonary syndrome. Virulence. 2013 Aug 15; 4(6):525-536.
24. Mustonen J, Mäkelä S, Outinen T et al. The pathogenesis of nephropathia epidemica: new knowledge and unanswered questions. Antiviral Res. 2013 Dec; 100(3):589-604.
25. Oldstone MB, Rosen H. Cytokine Storm Plays a Direct Role in the Morbidity and Mortality from Influenza Virus Infection and is Chemically Treatable with a Single Sphingosine-1-Phosphate Agonist Molecule. Curr Top Microbiol Immunol. 2014; 378:129-147.
26. Pereverten LY. Sostouanie mestnoi i sistemnoi zachtiti pri hemorrhagicheskoi lihoradke s pochechnim sindromom, obuslovlennoi virusom serotipa Seul. [Condition of local and systemic protection under hemorrhagic fever with renal syndrome, associated with Seoul serotype] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Vladivostok Medical University; 2005. 20 p. (in Russian).
27. Verkhoturva VI. Kliniko-immunologicheskaya harakteristika gemokoagulyacionnih narusheniy i ih znachenie v patogeneze hemorrhagicheskoi lihoradki s pochechnim sindromom [Clinical-immunological characteristics of Hemocoagulation in fringements and theirs meaning in hemorrhagic fever with renal syndrome pathogenesis] [dissertation]. Vladivostok (Russia): Pacific Medical University; 2013. 22 p (in Russian).
28. Kushnareva TY, Maksema IG. Sovremennye problemi nauki i obrazovaniya 2015; 3; URL:[www.science-education.ru/123-18370](http://www.science-education.ru/123-18370) (in Russian).
29. Mackow ER, Gavrilovskaya IN. Hantavirus regulation of endothelial cell functions. Thromb Haemost. 2009 Dec; 102(6):1030-1041.

**Авторский коллектив:**

*Иванис Виктория Александровна* — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(423)242-97-78, e-mail: [ivanis2003@bk.ru](mailto:ivanis2003@bk.ru)

*Кушнарева Татьяна Валерьевна* — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, ведущий научный сотрудник лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.б.н.; тел. 8(423)244-18-88, e-mail: [tatyana.kushnareva@inbox.ru](mailto:tatyana.kushnareva@inbox.ru)

*Компанец Галина Геннадьевна* — ведущий научный сотрудник, и.о. заведующей лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.м.н.; тел.: 8(423)244-18-88, e-mail: [galcom@inbox.ru](mailto:galcom@inbox.ru)

*Верхотурова Виктория Игоревна* — врач Приморской краевой клинической инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: +7-908-994-46-42, e-mail: [victory\\_21@mail.ru](mailto:victory_21@mail.ru)

*Иунихина Ольга Викторовна* — научный сотрудник лаборатории хантавирусных инфекций Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова, к.м.н.; тел.: 8(423)-244-18-88, e-mail: [olga\\_iun@inbox.ru](mailto:olga_iun@inbox.ru)

*Переверть Лариса Юрьевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-282-09-62, e-mail: [persik@mail.ru](mailto:persik@mail.ru)

*Максема Ирина Геннадьевна* — ассистент кафедры микробиологии и вирусологии Тихоокеанского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(423)242-97-78, e-mail: [irinaluna@inbox.ru](mailto:irinaluna@inbox.ru)

## КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕПАТИТА А У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ

Г.П. Мартынова<sup>1</sup>, И.А. Соловьева<sup>1</sup>, Н.А. Безруких<sup>2</sup>, Е.С. Баулькина<sup>2</sup>, М.Л. Меньщикова<sup>2</sup>, А.Б. Белкина<sup>2</sup>, А.А. Колодина<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Красноярская межрайонная детская клиническая больница № 1, Красноярск, Россия

### Clinical and epidemiological characteristics of hepatitis A in children during rise of morbidity

G.P. Martynova<sup>1</sup>, I.A. Solovieva<sup>1</sup>, N.A. Bezrukikh<sup>2</sup>, E.S. Baulkina<sup>2</sup>, M.L. Menshchikova<sup>2</sup>, A.B. Belkina<sup>2</sup>, A.A. Kolodina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Krasnoyarsk state medical university named after professor V.F. Vojno-Yasenecky, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk Interdistrict Children's Clinical Hospital № 1, Krasnoyarsk, Russia

### Резюме

*Цель.* Изучение клинико-эпидемиологической характеристики гепатита А (ГА) у детей.

*Материалы и методы.* Представлена эпидемиологическая ситуация по данной проблеме в Красноярском крае, а также результаты клинического наблюдения за 104 детьми с ГА в возрасте от 1 до 14 лет.

*Результаты.* Установлено, что в настоящее время отмечено ухудшение эпидемиологической ситуации по ГА с вовлечением в эпидемиологический процесс детей раннего возраста. При этом тяжелые формы ГА, зачастую протекающие с явлениями холестаза, достоверно чаще встречаются у детей 7–14 лет. Несмотря на кажущееся благоприятное течение данной инфекции, при выписке у части детей школьного возраста имело место выздоровление с остаточными явлениями, что требовало продолжения наблюдения и назначения корригирующей терапии.

**Ключевые слова:** дети, гепатит А.

### Abstract

*Objective.* Study of clinical and epidemiological characteristics of hepatitis A in children.

*Materials and methods.* The paper presents the epidemiological situation of this issue in the Krasnoyarsk Territory, as well as the results of clinical observations of 104 children with hepatitis A in age from 1 to 14 years.

*Results.* It was found that at the present time is marked deterioration of the epidemiological situation of hepatitis A with involvement in the epidemiological process of young children. In this severe hepatitis A, often occurring with the phenomena of cholestasis, significantly more frequent among children aged 7–14 years. Despite the apparent beneficial for the infection at discharge on the part of school-age children has been a recovery with residual effects that require continued monitoring and corrective therapy appointment.

**Key words:** children, hepatitis A.

### Введение

Гепатит А (ГА) продолжает сохранять статус важной медико-социальной проблемы, что обусловлено его практически повсеместной распространенностью, высоким риском инфицирования при несоблюдении мер профилактики, возможностью развития тяжелых форм заболевания [1]. У детей ГА, как правило, имеет доброкачественное течение, однако данная инфекция может привести к развитию холецистита, холангита, дисфункции желчевыводящих путей, а также гастродуоденита [2, 3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире регистрируется 1,5 млн случаев ГА [4]. Россию в целом относят к регионам со средней эндемичностью, однако в 2014 г. по сравнению

с аналогичным периодом 2013 г. в РФ отмечено увеличение заболеваемости ГА на 25,9% [5, 6]. В Красноярском крае, как и в целом по стране, в течение ряда десятилетий имело место прогрессивное снижение заболеваемости ГА, но в период 2013–2014 гг. также отмечена тенденция к росту заболеваемости ГА. По сравнению с 2006 г. показатель заболеваемости в 2014 г. увеличился в 9,3 раза (рис.). В целом в 2014 г. в крае зарегистрировано 993 случая ВГА, из них 1/3 составили дети до 18 лет. Среди детского населения большая часть заболевших приходится на возраст 7–14 лет, показатель заболеваемости в этой категории населения составил 69,4 на 100 тыс. населения.

**Цель исследования** — изучение клинико-эпидемиологической характеристики ГА у детей.

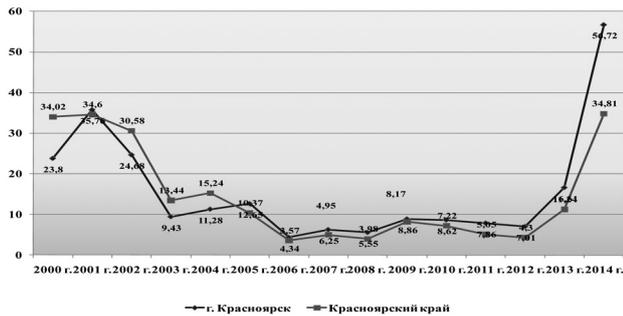


Рис. Показатель заболеваемости гепатитом А в г. Красноярске и Красноярском крае

## Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 104 ребенка с ГА в возрасте 1–14 лет, находящихся на лечении в инфекционном стационаре Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1 (КМДКБ № 1) в 2013–2014 гг. Отбор больных осуществлялся методом сплошной выборки. Диагноз был поставлен на основании комплексного обследования, включающего, помимо сбора анамнеза и объективного осмотра, общепринятые лабораторно-инструментальные методы исследования (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости). Этиология заболевания подтверждалась обнаружением IgM к вирусу гепатита А методом ИФА. С целью оценки клинической картины заболевания пациенты условно были разделены на две возрастные группы — до 7 лет (51 чел.) и 7–14 лет (53 чел.). Критериями оценки степени тяжести заболевания являлись степень выраженности интоксикации, желтушности склер и кожи, увеличения размеров печени, изменений биохимических показателей сыворотки крови (выраженность гипербилирубинемии, цитолитического синдрома, снижение протромбинового индекса). При легкой форме ГА содержание общего билирубина не превышало 85 мкмоль/л, при среднетяжелой составляло 85–150 мкмоль/л, при тяжелой — 150–250 мкмоль/л и выше. Активность аминотрансфераз при легкой форме повышалась до 5 норм, среднетяжелой — до 8–10 норм, при тяжелой — 10–25 норм и выше. Протромбиновый индекс при легкой форме регистрировался в пределах нормы, при среднетяжелой отмечалось его снижение до 60–70%, а при тяжелой — до 50–60%.

По результатам исследования в пакете электронных таблиц MS Excel 2003 была сформирована база данных, на основе которой с помощью пакетов прикладных программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., 2007) осуществлялся статистический анализ. Для качественных признаков описательная статистика представлена процентными долями и стандартными ошибками долей. Описание количе-

ственных признаков производили путем подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (С25 и С75). Статистическую значимость различий между количественными показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна – Уитни. Сравнения по качественным признакам проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Возрастной состав наблюдаемых больных с ГА был неоднороден. Дети до 3 лет составили  $17,3 \pm 3,7\%$  (18 чел.), 4–6 лет —  $31,7 \pm 4,6\%$  (33 чел.), 7–11 лет —  $30,8 \pm 4,5\%$  (32 чел.), 12–14 лет —  $20,2 \pm 3,9\%$  (21 чел.). Анализируя данные эпидемиологического анамнеза, необходимо отметить, что основной путь передачи инфекции был контактно-бытовой ( $46,2 \pm 4,9\%$ ). При этом  $8,7 \pm 2,8\%$  заболевших прибыли из эндемичных по ГА регионов (Киргизия, Таджикистан). Были зарегистрированы как семейные очаги заболевания, так и вспышки в детских школьных и дошкольных учреждениях. Внутрисемейная передача инфекции достоверно чаще имела место у детей дошкольного возраста и регистрировалась в  $58,1 \pm 8,9\%$  случаев (18 чел.). Помимо контактно-бытового, при распространении инфекции важную роль играют пищевой и водный пути передачи [7]. Установлено, что употребление некипяченой воды имело место в  $31,7 \pm 4,9\%$  случаев, немывтых фруктов и овощей — в  $22,1 \pm 4,9\%$ .

Основная симптоматика ГА на современном этапе не претерпела каких-либо существенных изменений [4]. В зависимости от выраженности клинических проявлений, наличия либо отсутствия признаков нарушения обмена билирубина у наблюдаемых больных регистрировались как типичные ( $91,3 \pm 2,8\%$ ), так и атипичные ( $8,7 \pm 2,8\%$ ) формы заболевания. У наблюдаемых нами больных с типичными формами ГА продромальный период характеризовался острым началом в  $79,8 \pm 3,9\%$  случаев с повышением температуры до субфебрильных ( $21,2 \pm 4,0\%$ ) или фебрильных ( $28,8 \pm 4,4\%$ ) цифр (табл. 1). Однако у половины больных температурная реакция отсутствовала. При сравнении в зависимости от возраста выявлено, что у детей школьного возраста лихорадка была достоверно более выраженной, именно в этой группе отмечено повышение температуры до  $39,7 [39,0; 40,1]^\circ\text{C}$ , тогда как у детей дошкольного возраста температурная реакция не превышала  $37,5 [37,1; 37,7]^\circ\text{C}$  ( $p < 0,05$ ).

Помимо лихорадки, у  $28,8 \pm 4,4\%$  больных отмечались слабость, недомогание, у  $43,3 \pm 4,9\%$  присутствовали диспептические явления, более половины пациентов ( $62,5 \pm 4,7\%$ ) предъявляли жалобы на неприятные ощущения и тяжесть в правом под-ребере.

Таблица 1

## Клиническая характеристика наблюдаемых больных с гепатитом А в зависимости от возраста

Показатели	Больные ГА 1 – 6 лет, n = 51		Больные ГА 7 – 14 лет, n = 53	
	Абс.	% ± m	Абс.	% ± m
Атипичная форма	5	9,8±4,2	4	7,5±3,6
Типичная форма	46	90,2±4,2	49	92,5±3,6
Степень тяжести				
Легкая	13	27,5±6,2	27,5±6,2	5
Средней степени	30	58,8±6,9	33	62,3±6,7
Тяжелая	5	13,7±4,8	11	22,4±6,0
Субфебрилитет	11	21,6±5,8	14	26,4±6,1
Фебрильная температура	9	17,6±5,3	16	30,2±6,3
Болевой синдром	29	56,9±6,9	38	71,7±6,2
Кожный зуд	0	0	12	22,6±5,7
Рвота	19	37,3±6,8	25	47,2±6,9
Разжижение стула	9	17,6±5,3	7	13,2±4,7

p – статистически достоверные различия между больными ГА двух возрастных групп.

Необходимо отметить, что и диспептические явления также достоверно чаще присутствовали у детей школьного возраста (71,7±6,2%). Окончанием преджелтушного периода служило появление ахолии и холурии. Длительность продромального периода варьировала от 2 до 11 дней. При этом большая его продолжительность достоверно чаще наблюдалась у детей школьного возраста (табл. 2).

Известно, что с началом желтушного периода самочувствие пациентов с ГА в большинстве случаев улучшается [8]. Однако в группе детей 7 – 14 лет в 28,3±6,2% случаев не было отмечено снижения выраженности симптомов интоксикации, также со-

хранялись и диспептические явления (15,1±4,9%). Нарушение пигментного обмена клинически проявлялось иктеричностью склер и кожных покровов различной интенсивности. Увеличение размеров печени в основном за счет правой доли имело место у 100% наблюдаемых больных с типичной формой ВГА, а в 37,5±4,7% случаев определялась и незначительная спленомегалия, чаще регистрируемая среди детей 1 – 6 лет (p<0,05).

Легкая форма ГА имела место в 24,1±6,7% случаев. Период разгара у этой категории пациентов характеризовался появлением лишь краевой иктеричности склер (100%) и легкого желтушного окрашивания

Таблица 2

## Время появления некоторых симптомов и длительность периодов заболевания

Показатели	Больные ГА 1 – 6 лет, n = 46		Больные ГА 7 – 14 лет, n = 49	
	Me	C25 – C75	Me	C25 – C75
Рвота, сут	2,47	2,41 – 2,49	2,4	2,1 – 2,41
Разжижение стула, сут	1,10	1,0 – 1,1	2,0	1,9 – 2,1
Длительность преджелтушного периода, дни	4,82	4,7 – 4,83	8,91	8,9 – 9,12
Длительность желтушного периода, дни	7,90	7,0 – 8,2	9,13	9,1 – 9,21
Нормализация АЛТ, дни	7,68	7,21 – 7,72	12,98	14,6 – 23,4

p – статистически достоверные различия между больными ГА двух возрастных групп.

кожного покрова ( $76,0 \pm 8,5\%$ ). Гепатомегалия у подавляющего числа детей ( $92,0 \pm 5,4\%$ ) была незначительной — печень выступала из-под края ребра всего на 2–3 см, имела ровный, эластичный край, спленомегалия в большинстве случаев ( $84,0 \pm 7,3\%$ ) отсутствовала.

Более половины больных, получивших лечение в условиях инфекционного стационара, перенесли среднетяжелую форму ГА ( $60,5 \pm 6,8\%$ ). В периоде разгара у таких детей отмечалась умеренная диффузная иктеричность склер, выявлялись умеренная желтушность кожного покрова, увеличение размеров печени до 5 см из-под края ребра ( $93,7 \pm 3,1\%$ ), у части детей выявлялась спленомегалия ( $23,8 \pm 5,4\%$ ).

При тяжелой форме заболевания, регистрируемой у  $15,4 \pm 3,5\%$  детей, имела место выраженная диффузная иктеричность склер и кожного покрова (100%), гепатомегалия достигала 6–8 см из-под края ребра, спленомегалия регистрировалась у  $87,5 \pm 8,3\%$  детей данной группы.

Изменение биохимических показателей характеризовалось цитолитическим синдромом, нарушением билирубинового обмена (повышение общего билирубина с преобладанием прямой фракции), при среднетяжелых и тяжелых формах ВГА снижением протромбинового индекса (ПТИ). Кроме того, только среди детей, перенесших тяжелую форму, в  $75,0 \pm 10,8\%$  случаев имели место клинические признаки холестаза (кожный зуд, расчесы), подтверждаемые повышением уровня щелочной фосфотазы, холестерина,  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови.

При сравнении степени тяжести ГА в зависимости от возраста пациентов выявлено, что развитие тяжелого гепатита возникало чаще среди лиц старшего возраста ( $p < 0,05$ ). Кроме того, только у детей 7–14 лет в  $22,6 \pm 5,7\%$  случаев заболевание протекало с признаками холестаза ( $p < 0,05$ ). Также от возраста зависела и длительность периода разгара инфекции: у детей школьного возраста он протекал более длительно, достигая 3 недель у  $15,1 \pm 4,9\%$  пациентов.

Нормализация биохимических показателей отмечалась у  $70,6 \pm 6,4\%$  детей до 7 лет в среднем к  $7,68$  [ $7,21 - 7,72$ ] суткам и лишь к  $12,98$  [ $14,6 - 23,4$ ] суткам у больных школьного возраста ( $71,7 \pm 6,2\%$ ). Уменьшение размеров печени происходило более медленно, умеренная гепатомегалия преимущественно за счет левой доли печени сохранялась вплоть до выписки у  $41,2 \pm 6,9\%$  больных 1–6 лет и у  $58,5 \pm 6,8\%$  детей в возрасте 7–14 лет ( $p < 0,05$ ).

Больные с атипичными формами ВГА ( $8,7 \pm 2,8\%$ ), как правило, выявлялись при обследовании контактных лиц в очаге инфекции и госпитализировались в основном по эпидемиологическим и только в  $7,7 \pm 2,6\%$  — по социальным показаниям. В этой группе преобладали дети первых двух лет

жизни ( $66,7 \pm 15,7\%$ ), жалобы у них, как правило, отсутствовали, при объективном осмотре выявлялась незначительная гепатомегалия, повышение аминотрансфераз не превышало 3 норм, билирубиновый обмен оставался в пределах нормы.

Все наблюдаемые пациенты получали базисную терапию, сорбенты, желчегонные препараты с момента поступления в стационар. При развитии тяжелых форм инфекции с целью дезинтоксикации проводилась инфузионная терапия с введением глюкозо-солевых растворов, противовирусная терапия.

Большая часть детей была выписана с клиническим выздоровлением ( $71,2 \pm 4,4\%$ ), однако у  $25,0 \pm 8,2\%$  детей дошкольного возраста и  $39,6 \pm 6,7\%$  школьников к моменту выписки сохранялось повышение АЛТ в 2–3 раза по сравнению с нормой. При этом только среди детей старшего возраста при выписке, помимо сохраняющегося цитолитического синдрома, в  $11,3 \pm 4,4\%$  случаев имело место повышение уровня билирубина до 35–40 мкмоль/л за счет непрямой фракции.

### Заключение

Таким образом, в 2013–2014 гг. регистрируется рост заболеваемости ГА как в городах, так и в сельской местности. Преобладающим путем передачи инфекции остается контактно-бытовой, что диктует необходимость более тщательного наблюдения за контактными лицами, так как, согласно литературным данным, на один случай выявления больного с типичной формой приходится до 20 случаев атипичных форм заболевания [3]. В целом, основная клиническая симптоматика ГА не претерпела особых изменений. В то же время особенностью современного периода подъема заболеваемости ГА в крае является вовлечение в эпидемический процесс детей первых лет жизни, а также утяжеление клинической картины заболевания в зависимости от возраста. Так, именно у детей старше 7 лет больший удельный вес составляют тяжелые формы ГА, в ряде случаев протекающие с холестазом. У части детей старшего возраста к моменту выписки из стационара не было отмечено нормализации биохимических показателей: сохранялись цитолитический синдром и признаки нарушения пигментного обмена, что указывало на необходимость не только наблюдения за реконвалесцентами, но и назначения гепатопротекторов, желчегонных препаратов, а иногда и сорбентов.

Вовлечение в эпидемиологический процесс детей разных возрастных групп, утяжеление клинических проявлений заболевания у лиц старшего возраста, возможность развития остаточных явлений и формирования патологии со стороны желчевыводящих путей диктуют необходимость применения мер специфической профилактики заболевания. Национальным календарем прививок по эпидемиологическим показаниям в России обозна-

чен круг лиц, подлежащих вакцинации: контактные в очагах; дети, проживающие на территориях с высоким уровнем заболеваемости ГА (с 3-летнего возраста); медицинские работники; воспитатели и персонал детских дошкольных учреждений; работники сферы обслуживания, прежде всего занятые в организации общественного питания; работники по обслуживанию канализационных сооружений, оборудования и сетей; выезжающие в гиперэндемичные по гепатиту А регионы и страны; больные с хроническими заболеваниями печени (в том числе имеющие маркеры вирусных гепатитов В и С).

Специфическую профилактику ГА осуществляют инактивированными вакцинами. В России зарегистрированы и разрешены к применению следующие моновалентные вакцины: ГЕП-А-ин-ВАК (очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая, Россия); ГЕП-А-ин-ВАК-ПОЛ (вакцина с полиоксидонием, Россия); Хаврикс 1440 (Глаксо Смит Кляйн, Англия); Хаврикс 720, (Глаксо Смит Кляйн, Англия); Аваксим (Санofi Пастер, Франция) и др., а также комбинированная вакцина Твинрикс, эффективна против ГА и вирусного гепатита В.

Расширение возможностей национального календаря прививок с внедрением плановой вакцинации позволит не только значительно снизить заболеваемость, но и уменьшить число тяжелых форм ГА с развитием осложнений.

#### Литература

1. Вирусные гепатиты и холестатические заболевания / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей; пер. с англ. В.Ю. Халатова; под ред. В.Т. Твашкина [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 408 с.
2. Детская гепатология / под ред. Б.С. Каганова. — М.: Династия, 2009. — 576 с.
3. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов, Ю.В. Лобзин, Д.А. Гусев. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.
4. Иммунопрофилактика — 2014: справочник / В.К. Таточекно, Н.А. Озерецкий, А.М. Федоров. — М.: ПедиатрЪ, 2014. — 208 с.

#### Авторский коллектив:

*Мартынова Галина Петровна* — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: +7(391)224-33-05, e-mail: doc-martynova@yandex.ru

*Соловьева Ирина Андреевна* — ассистент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел.: +7-913-556-55-33, e-mail: iasolov@mail.ru

*Безруких Наталья Александровна* — врач-инфекционист Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: +7-923-342-03-41, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

*Баулькина Елена Сергеевна* — исполняющая обязанности заведующей 4 отделением Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)266-06-22; e-mail: muzgdkb1@mail.ru

*Меньщикова Марина Львовна* — врач-инфекционист Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)266-06-22, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

*Белкина Анжелика Борисовна* — заместитель главного врача по лечебной работе Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391)211-93-95, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

*Колодина Анна Алексеевна* — главный врач Красноярской межрайонной детской клинической больницы № 1; тел.: 8(391) 211-93-95, e-mail: muzgdkb1@mail.ru

5. Михайлов, М.И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / М.И. Михайлов, И.В. Шахильджян, Г.Г. Онищенко. — М., 2007. — 349 с.

6. Результаты комбинированной противовирусной терапии хронического вирусного гепатита С у детей / Г.П. Мартынова [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. — 2014. — № 1. — С. 79–84.

7. Соловьева, И.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов В и С у подростков / И.А. Соловьева, Г.П. Мартынова, А.А. Савченко // Детские инфекции. — 2012. — № 4. — С. 19–22.

8. Учайкин, В.Ф. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему / В.Ф. Учайкин, С.Б. Чуелов // Детские инфекции. — 2006. — № 4. — С. 4–8.

9. Ющук, Н.Д. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Н.Д. Ющук, Е.А. Климова, О.О. Знойко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 160 с.

#### References

1. Virusnye gepatity i holestaticheskie zabojevanija / Shiff, Ju. R., Sorrel, M.F., Mjeddrej, U. S.; per. s angl. V. Ju. Halatova; pod red. V. T. Tvashkina, E. A. Klimovoj, I. G. Nikitina, E. N. Shirokovoij — M.: GJeOTAR-Media, 2010. — 408 s.
2. Detskaja gepatologija. pod red. B.S. Kaganova. — M.: Dinastija, 2009. — 576 s.
3. Zhdanov K. V. Virusnye gepatity / K. V. Zhdanov, Ju. V. Lobzin, D. A. Gusev — SPb.: Foliant, 2011. — 304 s.
4. Immunoprofilaktika — 2014: (spravochnik) / V.K. Tatochekno, N.A. Ozereckij, A.M. Fedorov. — M.: Pediatr # #, 2014. — 208 s.
5. Mihajlov M. I. Jeneral'nye virusnye gepatity (jetilogija, jepidemiologija, diagnostika, profilaktika) / M. I. Mihajlov I. V. Shahgil'djan, G. G. Onishhenko — M., 2007. — 349s.
6. Rezul'taty kombinirovannoij protivovirusnoj terapii hronicheskogo virusnogo gepatita S u detej / G. P. Martynova, I. A. Solov'eva, T. A. Zhukovskaja, A. B. Belkina // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. — 2014. № 1. — S.79–84.
7. Soloveva I. A. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika hronicheskijh virusnyh gepatitov B i C u podrostkov / I. A. Soloveva, G. P. Martynova, A. A. Savchenko // Detskie infekcii. — 2012. — № 4. — S. 19–22.
8. Uchajkin V. F. Virusnye gepatity u detej: ot proshlogo k nastojashhemu / V. F. Uchajkin, S. B. Chuelov // Detskie infekcii. — 2006. — № 4. — S. 4–8.
9. Jushhuk N.D. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie / N. D. Jushhuk, E. A. Klimova, O. O. Znojko — M.: GEOTAR-Media, 2012. — 160 s.

## АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЫВОРОТОЧНОГО ЦИСТАТИНА С, КРЕАТИНИНА И РЕНАЛЬНОГО ЛИПОКАЛИНА, АССОЦИИРОВАННОГО С ЖЕЛАТИНАЗОЙ НЕЙТРОФИЛОВ, У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Э.М. Мингазова, Д.А. Валишин, А.Ж. Гильманов, Л.Р. Шайхуллина  
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

**Analysis of changes in the serum concentration of cystatin c, creatinine and renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome**

E.M. Mingazova, D.A. Valishin, A.Z. Gilmanov, L.R. Shajhullina  
Bashkir State University of Medicine, Ufa, Russia

### Резюме

*Введение.* Острое повреждение почек является частым осложнением геморрагической лихорадки с почечным синдромом. Объективная оценка степени острого повреждения почек очень важна в определении объема лечебных мероприятий у больных.

*Цель.* Провести анализ изменений концентрации биохимических маркеров острого почечного повреждения (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, в моче, цистатин С и креатинин в сыворотке крови) в различные периоды геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

*Методы.* Больные были разделены на группы с тяжелой ( $n=16$ ) и среднетяжелой ( $n=10$ ) формой геморрагической лихорадки с почечным синдромом; группа контроля состояла из здоровых людей ( $n=10$ ). Уровень указанных биомаркеров определяли ИФА-методом.

*Результаты.* Концентрация сывороточного креатинина и цистатина С – маркеров гломерулярной патологии – при геморрагической лихорадке с почечным синдромом существенно повышалась, достигая максимума в олигоанурический период; при этом цистатин С проявлял большую динамичность. Концентрация липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов, в моче, отражающая степень повреждения почечных канальцев, уже в лихорадочный период геморрагической лихорадки с почечным синдромом возрастала в 30–96 раз по сравнению с группой контроля, постепенно снижаясь в дальнейшем.

*Выводы.* Использование современных биохимических маркеров почечной патологии при геморрагической лихорадке с почечным синдромом, наряду с традиционными показателями, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития патологии почечных структур, доказательно выделять стадии и судить о степени тяжести заболевания.

**Ключевые слова:** липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов, цистатин С, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, острое почечное повреждение.

### Abstract

*Introduction.* Acute kidney injury is a frequent complication of hemorrhagic fever with renal syndrome. The objective evaluation of acute kidney injury severity degree is significant in determining the amount of medical actions at hemorrhagic fever with renal syndrome.

*Objective.* The shifts of acute kidney injury biomarkers' levels (urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, serum cystatin C and serum creatinine) at different periods of hemorrhagic fever with renal syndrome were evaluated.

*Methods.* Depending to hemorrhagic fever with renal syndrome severity the patients were divided into groups with severe ( $n=16$ ) and moderate form of hemorrhagic fever with renal syndrome ( $n=10$ ); the control group included 10 healthy individuals. The levels of biomarkers were measured by ELISA.

*Results.* The serum concentration of creatinine and cystatin C – markers of glomerular pathology – increased significantly in hemorrhagic fever with renal syndrome, peaking at oligouric period; while changes of cystatin C were more rapid. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin level – marker of renal tubular damage – increased 30 to 96 times compared to the control group in fever period of hemorrhagic fever with renal syndrome and gradually decreased thereafter.

*Conclusion.* The use of modern biochemical markers of renal pathology (sCystatin C, urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in hemorrhagic fever with renal syndrome, along with traditional indicators, allows a more differentiated approach to the assessment of renal pathology and gives additional evidence to highlight stage and severity of the disease.

**Key words:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, hemorrhagic fever with renal syndrome, acute kidney injury.

## Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — природно-очаговое вирусное заболевание с вовлечением в патологический процесс практически всех органов и систем, протекающее с различными клиническими проявлениями в зависимости от формы и степени тяжести заболевания [1]. Территория Республики Башкортостан (РБ) является одним из крупных и активных эндемических очагов ГЛПС. Ежегодно в РБ заболевает в среднем 2500 человек (около 60% больных ГЛПС по РФ) [2]. В последние годы увеличилось количество тяжелых форм болезни, которые нередко протекают с развитием серьезных осложнений — инфекционно-токсического шока (ИТШ), острой почечной недостаточности (ОПН), ДВС-синдрома с подкапсульными разрывами почек, кровоизлияниями в гипофиз, надпочечники, брюшную полость, приводящих иногда к летальному исходу. Значительная заболеваемость ГЛПС среди лиц трудоспособного возраста, развитие тяжелых осложнений, длительная потеря трудоспособности реконвалесцентов, отсутствие эффективных средств этиотропной терапии и специфической профилактики определяют актуальность разработки способов ранней диагностики и прогнозирования тяжести заболевания. Поскольку именно острое почечное повреждение (ОПП) является основной причиной летальных случаев при тяжелых формах ГЛПС, поиск предикторов и ранних маркеров его развития, способствующих своевременной диагностике и адекватной терапии заболевания, является весьма актуальным. Имеющимися диагностическими методами трудно оценить степень повреждения клубочков и канальцев почек, особенно на ранних стадиях болезни. Для решения проблемы ранней диагностики ОПП и оценки его тяжести представляет интерес использование новых биомаркеров с более высокой чувствительностью и специфичностью. Одними из наиболее перспективных среди них считаются цистатин С, липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL) и мочевая кислота [3, 4].

«Мочевые» маркеры ОПП делятся на 4 группы:

- ферменты, высвобождающиеся из поврежденных тубулярных клеток: щелочная фосфатаза, N-ацетилглюкозаминидаза (NAG), гаммаглутамилтранспептидаза (ГТТ), аланинаминопептидаза, изоферменты глутатионредуктазы;
- белки с низкой молекулярной массой: цистатин С, альфа-1-микроглобулин, бета-2-микроглобулин, ретинол-связывающий белок;
- специфические белки, продуцируемые почками и связанные с развитием ОПП: NGAL, KIM-1, IL-18, белок-61 богатый цистеином;

— структурные и функциональные белки ренальных канальцев: F-actin, Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-ion exchange protein isoform-3.

Для расчета объема жидкости, фильтруемой в 1 мин в почечных клубочках (скорость клубочковой фильтрации, СКФ), и ряда других показателей процесса мочеобразования используют методы и формулы, основанные на определении клиренса веществ (clearance — очистка). Для измерения величины СКФ используют физиологически инертные вещества — нетоксичные, не связывающиеся с белками в плазме крови, свободно проникающие через мембрану клубочкового фильтра вместе с безбелковой частью плазмы. Следовательно, концентрация этих веществ в клубочковом фильтрате будет такой же, как в плазме крови. Эти вещества не должны реабсорбироваться и секретироваться в почечных канальцах, тем самым с мочой будет выделяться все количество данного вещества, поступившего в просвет нефрона с ультрафильтратом в клубочках [5]. К веществам, используемым для измерения СКФ, относятся признанные «золотым стандартом» экзогенные маркеры фильтрации (инулин, иогексол, иоталамат и др.), а также эндогенные маркеры (цистатин С, креатинин), более удобные в применении, но менее точные [6].

Традиционно оценка СКФ производится по уровню сывороточного креатинина. Источником креатинина в сыворотке служит метаболизм креатина и креатин-фосфата в мышцах. При нормальном функционировании почек основная масса креатинина фильтруется в клубочках, и около 15% секретируется канальцами [4, 6]. Как маркер СКФ креатинин имеет некоторые недостатки: его уровень в сыворотке и моче связан с массой тела, возрастом, полом, принимаемыми медикаментами и др. При ОПП концентрация креатинина в сыворотке крови начинает расти лишь спустя 24 ч.

Цистатин С (пептид с молекулярной массой 13 кДа) — экстрацеллюлярный ингибитор цистеиновых протеиназ, присутствует во всех жидкостях тела. Биосинтез его детерминируется CST3-геном, который экспрессируется практически во всех клетках тканей и органов, что делает его малозависимым от антропометрических показателей. Цистатин С свободно фильтруется в гломерулярных капиллярах и полностью метаболизируется в процессе реабсорбции в проксимальных канальцах, поэтому его концентрация в плазме крови показывает обратную корреляцию с СКФ и более чувствительна к ее изменениям, чем уровень сывороточного креатинина [7].

NGAL (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов) — небольшой белок с молекулярной массой 22 кДа, способный связываться со специфическими рецепторами клеточной поверхности и формировать макромолекулярные

комплексы [8]. NGAL выходит в плазму в основном из вторичных гранул активированных нейтрофилов, но может синтезироваться и секретироваться различными типами клеток. В ответ на повреждение почек у человека и лабораторных животных содержание NGAL резко возрастает как в плазме крови, так и в ткани почек и моче [9–11]. При ОПП «плазменный» NGAL по-прежнему абсорбируется в проксимальных канальцах и в моче не секретруется, а «ренальный» NGAL, синтезирующийся в тонких восходящих окончаниях петли Генле и в собирательных трубках, поступает в мочу. Предполагаемая функция плазменного NGAL состоит в уменьшении тяжести повреждений проксимальных канальцев, функции же его «ренальной» фракции заключаются в бактериостатическом действии (путем связывания ионов железа), стимулировании выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте канальцевого аппарата, которые обычно подвергаются апоптозу при ишемическом ОПП [9–14]. Эти сведения послужили основой использования определения NGAL для ранней диагностики тубулярных повреждений.

**Цель исследования** – определение степени и динамики гломерулярной патологии по изменениям суточного объема мочи, уровней сывороточного креатинина и цистатина С, а также степени тубулярных повреждений по динамике уровня NGAL в моче у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ГЛПС в разные периоды заболевания.

#### Материалы и методы

В исследование были включены 26 больных мужского пола со среднетяжелой (10 человек) и тяжелой (16 человек) формой ГЛПС в возрасте от 20 до 54 лет, находившихся на стационарном лечении в диагностических и реанимационном отделениях Инфекционной клинической больницы (ИКБ) № 4 г. Уфы в 2014 г. Диагноз ГЛПС был серологически

подтвержден методом флюоресцирующих антител (МФА) по 4-кратному нарастанию их титра. В соответствии с классификацией Б.З. Сиротина (1994) выделялись 4 периода ГЛПС, в основном, соответствующих периодам развития ОПН: лихорадочный (I), олигурии (II), полиурии (III) и реконвалесценции (IV). В группу контроля вошли 18 здоровых лиц, сопоставимых с исследуемой группой по полу и возрасту.

Взятие венозной крови у пациентов проводилось натощак, в утренние часы; полученная сыворотка крови замораживалась и хранилась при  $-20^{\circ}\text{C}$  до исследования. Концентрация креатинина в сыворотке крови определялась методом Яффе (с пикриновой кислотой), цистатина С и NGAL – иммуноферментным методом с использованием тест-систем Human Cystatin C ELISA фирмы BioVendor и Human NGAL фирмы BioPorto. Статистическая обработка результатов проводилась методами непараметрической статистики с использованием программного обеспечения StatSoft STATISTICA 6 (2004) и вычислением показателей медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (P25 и P75), максимального и минимального значений в группах. Для оценки различий показателей вычислялось значение критерия Манна – Уитни, значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

Показатели сывороточного уровня креатинина и суточного количества мочи, приведенные в таблицах 1 и 2, отражают нарушение функции клубочков почек у больных ГЛПС в соответствии с периодом и степенью тяжести заболевания. Суточное количество мочи, указанное в таблицах 1 и 2, можно считать интегральным маркером патологии почек, поскольку оно зависит от функции клубочков и канальцев.

На рисунке 1 показана динамика изменений сывороточного креатинина при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС. Тяжелое течение заболе-

Таблица 1

#### Уровень сывороточного креатинина и суточный объем мочи у больных тяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода болезни (n=16)

Период ГЛПС	Сывороточный креатинин, мкмоль/л		Суточный объем мочи, мл	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	130 [121 – 140]	100 – 190	1200 [1037 – 1550]	900 – 1800
Олигурический	525,5 [329 – 593]	138 – 1074	400 [300 – 562,5]	160 – 850
Полиурический	324 [221 – 545]	114 – 807	3600 [3025 – 4975]	1100 – 6300
Ранней реконвалесценции	126,5 [112 – 143]	95 – 154	1425 [1275 – 1800]	1000 – 2000

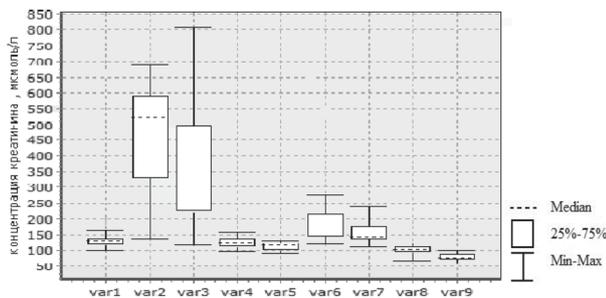
Me – медиана, max и min – максимальные и минимальные значения показателей, P25 и P75 – процентиля. Все показатели статистически значимо отличаются от уровня контроля ( $p < 0,05$ ).

**Уровень сывороточного креатинина и суточный объем мочи у больных среднетяжелой формой ГЛПС в зависимости от периода болезни (n=10)**

Период ГЛПС	Сывороточный креатинин, мкмоль/л		Суточный объем мочи, мл	
	Me [P25–P75]	min–max	Me [P25–P75]	min–max
Лихорадочный	112,5 [103,5–125]	89–129	1250 [1150–1500]	1000–2000
Олигурический	187 [165–219]	118–275	710 [700–900]	200–1800
Полиурический	143 [136–186,5]	108–238	3700 [2500–5825]	1100–6500
Ранней реконвалесценции	99,5 [91–110]	68–122	1400 [1100–1550]	900–1800
Контроль (n = 18)	75,5 [72–88]	65,5–100	1400 [1300–1450]	1200–1750

Обозначения те же, что и в таблице 1.

вания закономерно сопровождалось существенным ростом уровня креатинина в сыворотке крови. Поскольку показатели креатинина достаточно инерционны, в лихорадочный период его концентрация лишь в 1,7 раза превышала верхнюю референтную границу, достигала максимума в период олигурии (рост почти в 7 раз по отношению к контролю) и постепенно снижалась в дальнейшем, оставаясь повышенной даже в период ранней реконвалесценции. Степень роста уровня креатинина в первые два периода ГЛПС, в целом, соответствовала тенденции к снижению количества мочи, хотя сдвиги последнего показателя были меньшими: среднесуточный диурез уменьшался до 400 мл (минимально – до 160 мл).



**Рис. 1.** Динамика концентрации креатинина в сыворотке крови больных ГЛПС в лихорадочном (var1,5), олигурическом (var2,6), полиурическом (var3,7) периодах и периоде ранней реконвалесценции (var4,8). Var1–4 – тяжелое течение ГЛПС; var5–8 – среднетяжелое течение ГЛПС; var9 – контрольная группа

Впоследствии отмечалась выраженная полиурия (по среднему диурезу), а в периоде реконва-

лесценции суточный объем мочи практически соответствовал показателям контрольной группы.

У пациентов со среднетяжелым течением ГЛПС отклонение показателей от нормы было менее выраженным: медиана значений креатинина превышала медиану группы контроля в лихорадочном периоде в 1,5 раза, в периоде олигурии – в 2,5 раза и в периоде полиурии – в 1,9 раза, что значительно меньше, чем в группе тяжелых больных. Рост уровня креатинина в крови больных ГЛПС соответствует активации катаболизма в период лихорадки, резкому снижению СКФ в период олигурии, ограничению почечных функций в полиурический период и постепенной нормализации функциональной активности почек и метаболического статуса организма в дальнейшем.

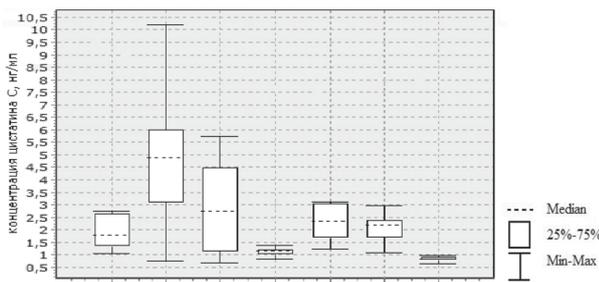
Снижение суточного количества мочи в олигурическом периоде заболевания и выраженное увеличение диуреза в полиурическом периоде ГЛПС соответствуют классической картине renalной ОПН. Следует отметить, что, в отличие от креатинина, медианы суточного диуреза при тяжелой и среднетяжелой форме заболевания мало отличались друг от друга, что можно связать с не столь значительно зависящим от тяжести заболевания нарушением концентрационной функции канальцев, вызванным инфекционным процессом. «Инерционность» сывороточного креатинина подтверждается и его повышенным в 1,3–1,7 раза уровнем по сравнению с контролем в период ранней реконвалесценции, когда показатели диуреза практически восстанавливались.

В таблице 3 и на рисунке 2 представлена динамика сывороточной концентрации цистатина С в различные периоды ГЛПС при тяжелой и среднетяжелой формах заболевания.

**Концентрация цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови больных ГЛПС  
в зависимости от периода и степени тяжести заболевания**

Период ГЛПС	Тяжелая форма, n = 16		Среднетяжелая форма, n = 10	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	1,78 [1,23 – 2,68]	1,06 – 7,55	1,15 [1,03 – 2,19]	0,84 – 3,19
Олигурический	4,91 [3,10 – 6,22]	0,75 – 10,2	2,21 [1,70 – 3,06]	1,24 – 3,10
Полиурический	2,51 [1,44 – 4,51]	0,68 – 5,72	2,13 [1,88 – 2,59]	1,10 – 7,92
Контроль (n = 10)	Me [P25 – P75] = 0,90 [0,79 – 1,05]; min – max = 0,64 – 1,58			

Обозначения те же, что в таблицах 1, 2.



**Рис. 2.** Сывороточная концентрация цистатина С (нг/мл) в сыворотке крови больных ГЛПС в лихорадочном (var1,4), олигурическом (var2,5) и полиурическом (var3,6) периодах. Var1 – 3 – тяжелое течение ГЛПС; var4 – 6 – среднетяжелое течение ГЛПС; var7 – контрольная группа

Уровень цистатина в контрольной группе соответствовал справочным референтным значениям, что позволяет считать полученные данные валидными (правдоподобными). Как видно из приведенных данных, изменения показателей цистатина С, в целом, соответствовали креатининовым, но проявляли некоторые особенности. Так, степень повышения уровня цистатина С в сыворотке при тяжелой форме ГЛПС была несколько выше в лихорадочном периоде (197% от контроля против 172% у креатинина), существенно повышалась, но не достигала «креатининового максимума» в период олигурии (545% от контроля для цистатина, 696% – для креатинина) и быстрее снижалась в полиурический период (279% по отношению к контролю для цистатина С, 429% – для креатини-

на). При среднетяжелой форме тенденции сдвигов были, в целом, сходными, но показатели цистатина С несколько «отставали» от креатинина в ранние сроки ГЛПС, соответствовали ему в период олигурии и немного превышали его в полиурический период. С учетом данных о более высокой чувствительности и специфичности цистатина С в отношении нарушений клубочковой фильтрации, но, вместе с тем, о росте его сывороточного уровня в острую фазу заболеваний, можно предположить, что при тяжелом течении ГЛПС цистатин С по сравнению с креатинином быстрее реагирует на повреждение почечных клубочков и быстрее снижается в полиурическую фазу, но проявляет несколько иные тенденции при среднетяжелом течении заболевания – отстает в лихорадочной фазе и, напротив, несколько задерживается в полиурической. При интерпретации цистатиновых данных следует помнить не только о снижении СКФ, но и о развитии системного воспаления и возможном увеличении продукции цистатина С как дополнительной причине повышения его уровня в крови.

Между показателями креатинина и цистатина С отмечалась прямая корреляционная связь средней силы при средней ( $r = 0,4$ ) и тяжелой ( $r = 0,35$ ) формах заболевания. Интересно, что между уровнем цистатина С (зависит от функции клубочков) и суточным количеством мочи (определяется функцией как клубочков, так и канальцев) во все периоды ГЛПС корреляция практически отсутствовала.

Концентрация NGAL в моче была определена у 20 больных ГЛПС в лихорадочный, олигоанурический и полиурический периоды (табл. 4).

Таблица 4

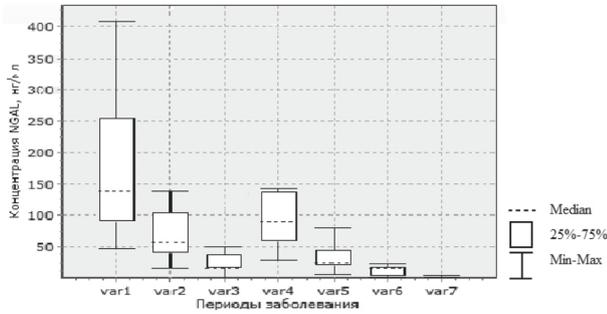
**Концентрация NGAL (нг/мл) в моче больных ГЛПС  
в зависимости от периода и степени тяжести заболевания**

Период ГЛПС	Тяжелая форма, n = 12		Среднетяжелая форма, n = 8	
	Me [P25 – P75]	min – max	Me [P25 – P75]	min – max
Лихорадочный	287,7 [115,5 – 408,5]	47,5 – 835	89,5 [45,5 – 144,5]	28 – 312,5
Олигурический	51,3 [43 – 112]	16,5 – 139	29,75 [24 – 46,5]	6 – 80,5
Полиурический	18,5 [16,5 – 40]	0,5 – 115	16 [4,5 – 19,5]	2,5 – 24
Контроль (n = 11)	Me [P25 – P75] = 3 [0,5 – 4,45]; min – max = 0,5 – 8,5			

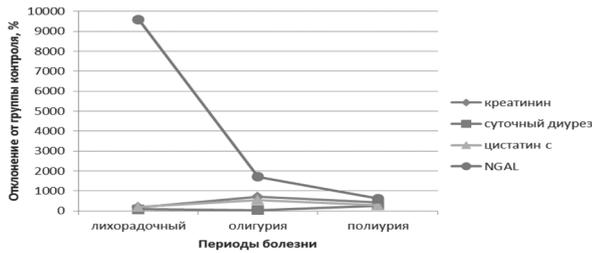
Обозначения те же, что и в таблицах 1 – 3.

Группу со среднетяжелым течением заболевания составили 8 больных и 12 человек с тяжелой формой болезни.

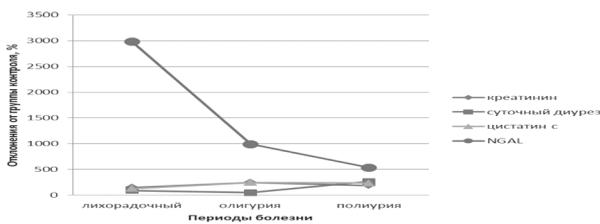
На рисунке 3 показана динамика уровня NGAL в моче пациентов в разные периоды ГЛПС, на рисунках 4–5 – то же в сравнении с другими почечными биомаркерами.



**Рис. 3.** Концентрация NGAL (нг/мл) в моче больных ГЛПС в лихорадочном (var1,4), олигурическом (var2,5) и полиурическом (var3,6) периодах. Var1–3 – тяжелое течение ГЛПС; var4–6 – среднетяжелое течение ГЛПС; var7 – контрольная группа



**Рис. 4.** Динамика показателей креатинина, цистатина С, NGAL, суточного диуреза при тяжелом течении ГЛПС



**Рис. 5.** Динамика показателей креатинина, цистатина С, NGAL, суточного диуреза при среднетяжелом течении ГЛПС

Как видно из таблицы 4 и рисунков 3–5, динамика показателей ренального NGAL, отражающая степень «стресса»/повреждения клеток почечных канальцев, имела значительные отличия от маркеров дисфункции клубочков – креатинина и цистатина С. Так, уровень NGAL в моче при тяжелой форме ГЛПС достигал максимальных значений в лихорадочном периоде (9590% от контроля против 172%

у креатинина), в период олигурии несколько уменьшался, все же превышая «креатининовый максимум» (1710% от контроля для NGAL, 696% – для креатинина) и продолжал медленно снижаться в полиурический период (616% от уровня контроля для NGAL, 429% – для креатинина). При среднетяжелой форме тенденции сдвигов были в целом сходными, но менее выраженными. Из полученных данных видно, что ренальный NGAL, отражающий ответ клеток канальцев на ишемическую реперфузию, быстрее и в гораздо большей степени реагировал на развитие ОПП по сравнению с сывороточным креатинином, что соответствует общим диагностическим характеристикам NGAL и может использоваться в диагностических целях для ранней оценки степени повреждения канальцев. По литературным данным, пороговый уровень мочевого NGAL, позволяющий с оптимальной чувствительностью и специфичностью предсказывать развитие явного ОПП либо ассоциирующийся с ним, составляет около 350 нг/мл, что и наблюдалось в группе больных с тяжелой формой ГЛПС. Вместе с тем, резкое повышение концентрации NGAL в моче по сравнению с предшествующим результатом у того же пациента, может свидетельствовать о повреждении почек, даже если критический уровень не превышен [8].

Вероятно, вследствие фазности развития патологических изменений различных структур почек при ГЛПС и, как следствие, временной диссоциации показателей NGAL и креатинина с цистатином С, между ними наблюдалась отрицательная корреляционная связь: слабая недостоверная между NGAL и цистатином С при тяжелой ( $r = -0,05$ ) и среднетяжелой ( $r = -0,20$ ) формах ГЛПС, средняя достоверная – между NGAL и креатинином при тяжелой ( $r = -0,34$ ) и средней степени тяжести заболевания ( $r = -0,6$ ).

Таким образом, использование современных биохимических маркеров почечной патологии при ГЛПС, наряду с традиционными показателями, позволяет более дифференцированно подходить к оценке развития патологии почечных структур, доказательно выделять стадии и судить о степени тяжести заболевания.

**Выводы**

1. Уровень маркеров нарушения клубочковой фильтрации (сывороточный креатинин, цистатин С) при ГЛПС достигает максимальных значений в период олигоанурии, что не позволяет отнести их к ранним диагностическим и прогностическим признакам острого повреждения почек. При тяжелой форме ГЛПС уровень цистатина С изменяется более динамично и проявляет мень-

шую инерционность; следовательно, цистатин С может считаться более информативным по сравнению с креатинином.

2. Концентрация uNGAL (биомаркера тубулярного повреждения почек) значительно возрастает в лихорадочный период ГЛПС и постепенно снижается в дальнейшем, отражая динамику повреждения/репарации клеток почечных канальцев. Учитывая литературные данные о диагностической значимости NGAL как одного из наиболее ранних маркеров ОПП, результаты проведенного исследования подтверждают клиническую целесообразность и высокую информативность исследования уровня NGAL в моче для подтверждения развития и определения степени тяжести ОПП при ГЛПС (преимущественно в части повреждения почечных канальцев).

3. Выявленные изменения уровня uNGAL у больных ГЛПС в динамике заболевания могут быть основанием для рассмотрения вопроса о целесообразности включения этого показателя в стандарты и протоколы ведения больных с ГЛПС (особенно тяжелых форм) для констатации развития ОПП, прогнозирования течения и исхода болезни.

#### Литература

1. Сиротин, Б.З. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Б.З. Сиротин. — Хабаровск, 1994. — 300 с.
2. Онищенко, Г.Г. Современное состояние геморрагической лихорадки с почечным синдромом / Е.А. Ткаченко, Г.Г. Онищенко // Материалы Всерос. научно-практич. конф. «Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: история изучения и современное состояние эпидемиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики». — Уфа, 2006. — С. 4—14.
3. Lisowska — Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood. Purif.* 2010 Jan; 29 ( 4): 357 — 365.
4. Trof R. J., Di Maggio F., Leemreis J., et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006 Sep; 26 ( 3): 245-253.
5. Покровский, В. М. Выделительная система / В.М. Покровский, Г.Ф. Коротко // Физиология человека : учебник для студентов медвузов. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: Медицина, 2003. — Ч. 2., гл. 12. — С. 450—552.
6. Смирнов, А.В. Проблема оценки скорости клубочковой фильтрации в современной нефрологии: новый индикатор — цистатин С / А.В. Смирнов, И.Г. Каюков // Нефрология. — 2005. — № 3. — С. 16—27.
7. Nejat M., Pickering J. W., Walker R. J., et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3283-3289.
8. Инструкция по применению набора реагентов для иммуноферментных анализов in vitro «NGAL быстрый ИФА тест» (NGAL Rapid ELISA Kit) производства BioPorto Diagnostics A/S, Дания.
9. Sachin S. S., Dinna C., Bobek I., Chang Y. C., et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology.* 2010 March; 42 ( 1): 141-150.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.* 2010 Jan; 4 (2): 265-280.
11. Doi K., Katagiri D., Negishi K. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney. *Kidney Int.* 2012; 82: 1114-20.
12. Lattanzio M. R., Nelson P. Acute Kidney Injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *JAOA.* 2009; 109 (1): 13-19.
13. Yong G., Kui-Po Y. Prognostic significance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. Experimental and Therapeutic Medicine.* 2011 Aug; 2 (6): 1133-1139.
14. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 2009; 24 ( 11): 3349—3354.

#### References

1. Sirotin B. Z. Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom / B. Z. Sirotin. — Habarovsk, 1994. — 300 s.
2. Onishhenko G. G., Tkachenko E. A. Sovremennoe sostojanie gemorragicheskoy lihoradki s pochechnym sindromom / E. A. Tkachenko, G. G. Onishhenko // Materialy Vseros. nauchno-praktich. konf. «Gemorragicheskaja lihoradka s pochechnym sindromom: istorija izuchenija i sovremennoe sostojanie jepidemiologii, patogeneza, diagnostiki, lechenija i profilaktiki». — Ufa, 2006. — S. 4-14.
3. Lisowska — Myjak B. Serum and urinary biomarkers of acute kidney injury. *Blood. Purif.* 2010 Jan; 29 ( 4): 357 — 365.
4. Trof R. J., Di Maggio F., Leemreis J., et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure. *Shock* 2006 Sep; 26 ( 3): 245-253.
5. Pokrovskij V. M. Vydritel'naja sistema / V. M. Pokrovskij, Korot'ko G. F. // Fiziologija cheloveka: uchebnik dlja studentov medvuzov 2-e izd., dop. i pererab. — M.: Medicina, 2003. — Ch. 2., gl. 12. — S. 450-552.
6. Smirnov A. V. Problema ocenki skorosti klubochkovoj fil'tracii v sovremennoj nefrologii: novyj indikator — cistatin S / A. V. Smirnov, I. G. Kajukov // Nefrologija. — 2005. — №3. — C.16-27.
7. Nejat M., Pickering J. W., Walker R. J., et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 3283 — 3289.
8. Instrukcija po primeneniju nabora reagentov dlja immunofermentnyh analizov in vitro «NGAL bystryj IFA test» (NGAL Rapid ELISA Kit) proizvodstva BioPorto Diagnostics A/S, Danija.
9. Sachin S. S., Dinna C., Bobek I., Chang Y. C., et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *International Urology and Nephrology.* 2010 March; 42 (1): 141-150.
10. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. *Biomark. Med.* 2010 Jan; 4 (2): 265-280.
11. Doi K., Katagiri D., Negishi K. Mild elevation of urinary biomarkers in prerenal acute kidney. *Kidney Int.* 2012; 82: 1114-20.
12. Lattanzio M. R., Nelson P. Acute Kidney Injury: New concepts in definition, diagnosis, pathophysiology and treatment. *JAOA.* 2009; 109 (1): 13-19.
13. Yong G., Kui-Po Y. Prognostic significance of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with septic acute kidney injury. *Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. Experimental and Therapeutic Medicine.* 2011 Aug; 2 (6): 1133-1139.

14. Haase-Fielitz A., Bellomo R., Devarajan P., et al. The predictive performance of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) increases with grade of acute kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009; 24 (11): 3349–3354.

---

*Авторский коллектив:*

*Мингазова Эльвира Минаксановна* – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета; тел.: 8(347)917-443-30-33, e-mail: mingazovae@mail.ru

*Валишин Дамир Асхатович* – заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)917-754-86-45, e-mail: DAMIRVAL@YANDEX.RU

*Гильманов Александр Жанович* – заведующий кафедрой лабораторной диагностики с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)927-237-55-82, e-mail: alex\_gilm@mail.ru

*Шайхуллина Лиана Робертовна* – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИПО Башкирского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(347)917-404-63-79, e-mail: Liashaih@mail.ru

## ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАЮЩИЕСЯ ИКСОДОВЫМИ КЛЕЩАМИ, В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ И НОВОКУЗНЕЦКЕ

З.А. Хохлова<sup>1</sup>, Р.А. Гилёва<sup>1</sup>, Т.В. Середа<sup>1</sup>, З.А. Клинова<sup>2</sup>, Н.С. Колобова<sup>2</sup>, А.И. Осокина<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия

<sup>2</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области, Новокузнецк, Россия

<sup>3</sup> Городская клиническая инфекционная больница № 8, Новокузнецк, Россия

### **Ixodidae tick-borne infections in Kemerovo region and in Novokuznetsk**

Z.A. Khokhlova<sup>1</sup>, R.A. Gileva<sup>1</sup>, T.V. Sereda<sup>1</sup>, Z.A. Klinova<sup>2</sup>, N.S. Kolobova<sup>2</sup>, A.I. Osokina<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Novokuznetsky state Institute of improving doctors' Qualification, Russia

<sup>2</sup> Hygiene and epidemiology Center in Kemerovo region, Novokuznetsk, Russia

<sup>3</sup> City Clinical Infectious Hospital № 8, Novokuznetsk, Russia

#### **Резюме.**

*Цель.* Провести анализ эпидемиологической ситуации по инфекциям, передающимся иксодовыми клещами, в Кемеровской области, и выявить их клинико-эпидемиологические особенности в Новокузнецке.

*Материалы и методы.* Данные официальной статистики за 10 лет по заболеваемости клещевыми инфекциями. Наблюдали 240 больных: с клещевым вирусным энцефалитом — 106, иксодовым клещевым боррелиозом — 118, клещевым сыпным тифом — 13, сочетанной клещевой инфекцией — 3 больных. Методом иммуноферментного анализа определяли антитела к вирусу клещевого энцефалита, боррелиям, эрлихиям в сыворотке крови пациентов и антиген-вируса клещевого энцефалита в клещах; методом реакции связывания комплемента — антитела к риккетсиям.

*Результаты.* Активность переносчика в разные годы составляет от 95 до 196 дней. Максимальное число случаев заболеваний в конце мая — июне. В 80% случаев болеют городские жители. Зараженность клещей вирусом клещевого энцефалита на различных участках составляет 1,5–5,4. За 10 лет показатель заболеваемости клещевым вирусным энцефалитом в области снизился с 6,7 до 2,96, выше российского уровня в 2–3 раза. В Новокузнецке показатель ниже областного, с резкими колебаниями (5,3–2,1), без четкой тенденции к снижению; регистрируются преимущественно лихорадочная и менингеальная формы. Заболеваемость иксодовым клещевым боррелиозом в области увеличилась, составляет 3,9–10,1, с 2010 г. выше российского уровня. В Новокузнецке показатель ниже областного и российского (2,0–6,3), эритемные и безэритемные формы регистрируются с одинаковой частотой. Ежегодно регистрируется 2–3 случая клещевого сыпного тифа. Случаев МЭЧ не выявлено. Сочетанные клещевые инфекции диагностируются в единичных случаях.

*Заключение.* В этиологической структуре клещевых инфекций на изучаемой территории ведущее значение имеют клещевой вирусный энцефалит (заболеваемость снижается) и иксодовый клещевой боррелиоз (заболеваемость повышается).

#### **Abstract**

*The aim.* To analyse the epidemiological situation on the ixodidae tick-borne infections in Kemerovo Region and to determine their clinical and epidemiological peculiarities in Novokuznetsk.

*The materials and methods.* There have been analysed the official statistical data on the tick-borne infections, morbidity in the course of 10 years. There have been observed 240 patients: 106 cases of the tick-borne encephalitis, 118 cases of the Ixodidae tick-borne borreliosis, 13 cases of the tick-borne typhus, 3 cases accompanied with the tick-borne infection. The antibodies to the tick-borne encephalitic virus, to Borreliae, to Erlichiae in the patients, serum and the antigens of the tick-borne encephalitic virus in the ticks were tested by the method of the immunoenzymatic analysis, the antibodies to Rickettsiae were tested by the method of the complement-fixation reaction.

*The results.* The activity of the diseases, carriers is from 95 to 105 days in the course of different years. The maximum rate of morbidity cases is at the end of May and June. About 80% of residents of towns and cities suffer from these diseases.

*The encephalitic virus contagiousness of the ticks is 1,5–5,4 on different parts of the area. In the course of 10 years the rate of the tick-borne viral encephalitis morbidity in the region has decreased from 6,7 to 2,96, which 2 or 3 times exceeds Russia, average rate. Novokuznetsk rate is lower as compared with Kemerovo region, rate, varying from 5,3 to 2,1, without clear tendency to lowering of the rate; the meningeal and feverish forms being mainly registered. The Ixodidae tick-borne borreliosis morbidity in the region has increased and makes 3,9–10,1, which is higher than its level in Russia. In Novokuznetsk this rate is lower than in the region and in Russia (2,0–6,3), the erythematic and non-erythematic forms being registered with equal rate. About 2–3 cases of the tick-borne typhus have been registered every year. The cases of the monocytic erlichiosis of man are not registered. Tick-borne infections accompanying other diseases are diagnosed very rarely.*

*The conclusion.* In the etiological structure of the tick-borne infections on the territory under investigation the leading importance have the tick-borne viral encephalitis (the morbidity rate has decreased) and Ixodidae tick-borne borreliosis (the morbidity rate has increased).

**Ключевые слова:** иксоговые клещи, клещевой вирусный энцефалит, иксовый клещевой боррелиоз, клещевой сыпной тиф, моноцитарный эрлихиоз человека.

## Введение

Инфекции, передаваемые иксовыми клещами и относящиеся к природно-очаговым трансмиссивным заболеваниям, представляют научно-практический интерес и являются важной медицинской проблемой в связи с широким распространением, высоким уровнем заболеваемости, многообразием клинических проявлений, от инapparантных до тяжелых форм с возможностью летальных исходов, хронизации, инвалидизирующих последствий [1–7]. В РФ наиболее значимыми из этих инфекций являются клещевой вирусный энцефалит (КВЭ) и иксовый клещевой боррелиоз (ИКБ). Несмотря на общность хозяина возбудителей и сходство эпидемиологических факторов, заболеваемость КВЭ и ИКБ различна в разных регионах РФ. Так, наибольшее число случаев КВЭ традиционно регистрируется в Сибирском и Уральском федеральных округах (СФО и УФО) [2, 8–12]. По заболеваемости ИКБ УФО и Северо-Западный федеральный округ (СЗФО) [8, 11] в последние годы уступили лидерство СФО [9, 10]. Имеются существенные различия заболеваемости на территориях внутри федеральных округов. Данные факторы обуславливают целесообразность изучения региональных особенностей клещевых инфекций.

Кемеровская область (КО) входит в состав СФО и является эндемичной по КВЭ и ИКБ. Отличительная особенность КО от соседних областей – высокая плотность населения (30,8 на 1 км<sup>2</sup>) при небольшой площади территории области, урбанизация. В силу природно-географических условий (горно-лесной ландшафт, леса смешанного лиственно-хвойного типа), практически на всей территории области обитают несколько видов клещей. Таежные клещи *Ixodes persulcatus* – основные представители, составляют до 95% в популяции. Как известно, именно этим клещам принадлежит главная роль в качестве резервуара и переносчика возбудителей КВЭ и ИКБ [4, 5, 10, 13]. Эти инфекции регистрируются на всех территориальных образованиях области.

**Цель исследования** – провести анализ эпидемиологической ситуации по инфекциям, передающимся иксовыми клещами, в КО, и выявить их клинико-эпидемиологические особенности в г. Новокузнецке.

## Материалы и методы

Изучали данные официальной статистики за 10 лет по КО и г. Новокузнецку – отчетные фор-

**Key words:** *Ixodidae ticks, tick-borne encephalitis, Ixodidae tick-borne borreliosis, tick-borne typhus, monocytic ehrlichiosis of man.*

мы; медицинские карты больных с клещевыми инфекциями, находившихся в инфекционных стационарах г. Новокузнецка в 2010–2014 гг. Под наблюдением находилось 240 больных с верифицированным диагнозом: КВЭ – 106, ИКБ – 118, клещевой сыпной тиф (КСТ) – 13 больных, сочетанная клещевая инфекция – 3 больных. Проводили стандартное клинико-лабораторное обследование, по показаниям проводилась спинномозговая пункция с исследованием ликвора. В условиях вирусологической лаборатории проводили исследование сывороток крови пациентов (определение IgM и IgG-антител к вирусу КЭ, к боррелиям, и МЭЧ) с определением индекса позитивности, методом ИФА с использованием диагностических тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест». Поиск антител к возбудителям КСТ осуществляли с помощью РСК (диагностический титр 1:80). Исследовались парные сыворотки, взятые с интервалом 7–14 дней, первая – не ранее 5-го дня от начала заболевания. Также метод ИФА применяли для обнаружения антигена КВЭ в клещах, отловленных на участках в природе, и в клещах, снятых с пациентов.

## Результаты и обсуждение

Продолжительность эпидемического сезона КВЭ и ИКБ связана с периодом активности клещей и, по данным наших многолетних наблюдений, подвержена колебаниям в разные годы в пределах 1 месяца. Так, первые клещи на маршруте следования появляются в конце марта – первой декаде апреля, что зависит от суточной температуры воздуха. Максимальное количество клещей обнаруживается в мае – июне, исчезновение клещей регистрируется, как правило, в 1–2-й декаде сентября. Показатель вирусофорности клещей на различных участках составляет 1,5–5,4; средние значения показателя разнятся по годам – от 2,1 (2006 г.) до 2,6 (2009 г.). Зараженность клещей из природы возбудителем ИКБ значительно выше: так, в 2013 г. в 38,2% экземпляров обследованных клещей обнаружен генетический материал боррелий. Ежегодно в медицинские учреждения области обращается по поводу присасывания клещей 22,2 тыс. – 42,5 тыс. пациентов. Наибольшее число обращений было в 2009–2011 гг. и превышало 40 тыс., причем часть пациентов отмечает до нескольких эпизодов присасывания клещей в течение сезона.

Анализ эпиданамнеза показывает, что первые случаи заболеваний отмечаются, как правило, в 3-й

декаде апреля (за исключением 2006 г. и 2011 г. — в мае). Максимальное число случаев заболеваний приходится на конец мая — июнь. Регистрация заболеваний продолжается до конца сентября — октября.

Среди заболевших 79–80% составляют городские жители. Заражение КВЭ происходит, как правило, при посещении леса (38–43%), на садовом участке (20–26%), рыбалке (9–12%). Около 4–5% инфицируются во время временной работы в лесу. Ежегодно регистрируется 1–4 случая заражения КВЭ при употреблении сырого козьего (реже коровьего) молока; в 4–5% случаев отрицается и укусы клеща, и употребление молока.

Средний уровень заболеваемости КВЭ по КО имеет четкий тренд к снижению при стабильном превышении среднего российского показателя в 2–3 раза (рис. 1).

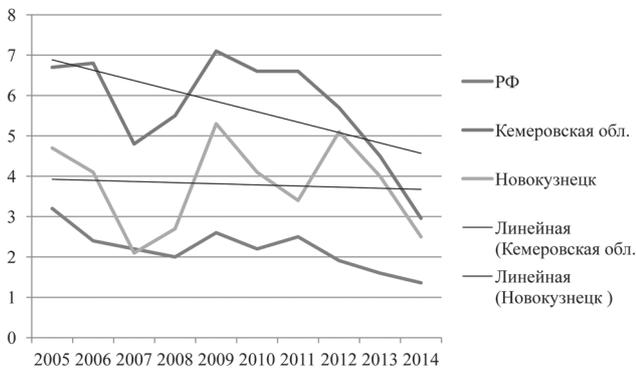


Рис. 1. Динамика показателя заболеваемости КВЭ (на 100 тыс. населения)

Показатель в 2013 г. в 3 раза превысил показатель по РФ (4,5 и 1,58 на 100 тыс. нас.); в 2014 г. отмечался самый низкий уровень заболеваемости за изучаемый период (2,96 на 100 тыс. нас.). Тем не менее, он в 2 раза превышал показатель по РФ (1,36 на 100 тыс. нас.). В то же время заболеваемость КВЭ по КО ниже, чем в среднем по СФО: в 2013 г. на 33,8% (4,5 и 6,8 на 100 тыс. нас. соответственно), в 2014 г. — на 37,9% (2,96 и 4,8 на 100 тыс. нас.).

Районирование территорий области по уровню заболеваемости КВЭ показывает резкие колебания; традиционно наиболее высокий показатель приходится на северный куст, в районах, граничащих с Красноярским краем, Новосибирской и Томской областями, в которых более напряженная эпидситуация [9, 14]. Так, например, в 2005 г. максимальная заболеваемость была в г. Гурьевске (31,5 — в 4,7 раз выше областной), Тяжинском районе (28,0 — в 4,2 раза выше областного показателя); в 2007 г. заболеваемость значительно выше областного уровня (4,8) была также в Гурьевске, но составляла уже 19,1, в Тяжинском районе — 15,8, а в Юргинском районе повысилась до 26,6. В 2010 г. показатель выше областного в 3–4 раза был в г. Бе-

резовский (28,2), в Юргинском (26,5), Топкинском (20,7) районах. В 2013 г. показатель превышал средний по области в Ижморском районе (46,26) в 10 раз, в Юргинском районе (26,61) — в 6 раз. В 2014 г. наибольшие показатели отмечались в г. Юрге — 6,14 (в два раза выше областного), в Топкинском районе — 15,8, Юргинском — 13,29, (в 5 раз выше).

Новокузнецк является крупным промышленным городом с населением более 500 тыс. чел., расположен в южной половине КО. По поводу присасывания клещей в медицинские учреждения города обращаются 2,8–5,7 тыс. человек в год. Активность переносчика составляет от 95 (в 2012 г.) до 196 дней (в 2014 г.: первый покус — 24 марта, последний — 7 октября). Прослеживается мозаичность зараженности клещей вирусами КЭ на разных участках Новокузнецкого района и в разные эпидсезоны составляет от 0,9 до 6,9, в среднем  $2,34 \pm 0,55$ , что соответствует данным за предыдущие 20 лет [6]. Самыми неблагополучными территориями, по средне-многолетним данным, являются Карлык, Сосновка, Костенково, Таргай. При исследовании присосавшихся клещей, снятых с пострадавших, антигены вируса КЭ определялись в 21,6–26% случаев. На основании этих данных можно заключить, что зараженные возбудителем КВЭ клещи более агрессивны и присасываются к человеку практически в 10 раз чаще, чем неинфицированные.

Показатель заболеваемости КВЭ по Новокузнецку ниже среднеобластного в течение всего периода наблюдения, но с большими колебаниями и меньшей тенденцией к снижению. В 2007–2008 гг. и 2011 г. он был ниже областного более чем в 2 раза. Сохраняется повышенный уровень по сравнению со средним по РФ в 1,5–2,7 раза (см. рис. 1). 80–90% населения инфицируется при присасывании клещей на территории Новокузнецкого района во время отдыха в лесу, на дачных участках, при сборе дикоросов. Регистрируются единичные случаи инфицирования алиментарным путем при употреблении сырого козьего молока. Продолжительность эпидемического сезона составляет от 58 (в 2005 г.) до 102 (в 2013 г.) дней. Пик заболеваемости приходится на конец мая — июнь. В возрастной структуре преобладают взрослые больные, составляя 75–85%. За 2010–2014 гг. КВЭ диагностирован у 23 детей в возрасте до 18 лет (21,7%) и у 83 взрослых (78,3%). Регистрируются все клинические формы: лихорадочная (39,1–57,9%), менингеальная (42,1–71,4%), очаговые (0–18,1%). Всего за 2010–2014 гг. лихорадочная форма установлена у 51 больного (48,1%), менингеальная — у 44 (41,5%), очаговая — у 11 (10,4%) больных. Очаговая форма регистрировалась только у взрослых пациентов с одним летальным исходом в 2010 г. Летальность составляет 0,9% (9,1% от очаговой формы).

Наиболее эффективным способом профилактики КВЭ является вакцинация. Важным условием для снижения заболеваемости считается 95% охват населения прививками [15]. В г. Новокузнецке ежегодно проводится плановая вакцинация населения, прежде всего детей. В 1990-е гг. количество ежегодно вакцинируемых лиц неуклонно снижалось, достигнув минимума (2000 чел.) в 2005 г. (рис. 2).

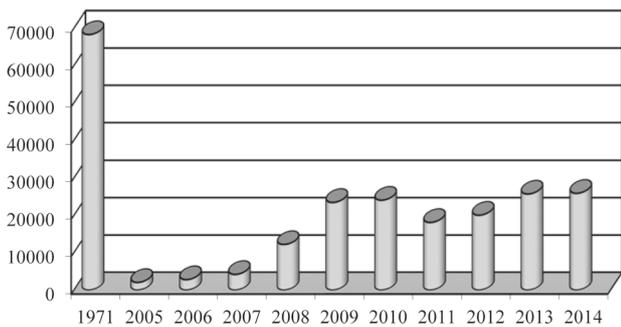


Рис. 2. Динамика охвата прививками против КВЭ за период 1971, 2005–2014 гг.

В последующие годы ситуация стала позитивно меняться, в 2013–2014 гг. вакцинировано 25 700 и 25 888 человек соответственно. Например, в 2010 г. среди вакцинированных 76,1% составили дети, 5,1% – студенты. Охвачено 6,7% населения. Охват детей в возрасте до 18 лет составил 19,6% (иммунная прослойка). Поскольку такой объем вакцинации недостаточен для достижения желаемого результата, по-прежнему широко применяется серопротекция [11, 15]. В городе ежегодно экстренную помощь с применением иммуноглобулина получают 86,5–99,7% обратившихся пациентов (рис. 3).

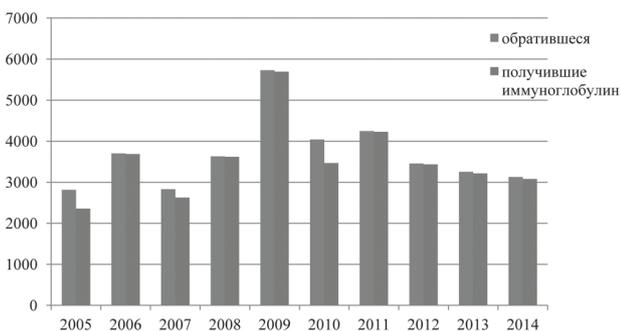


Рис. 3. Серопротекция КВЭ в г. Новокузнецке за период 2005–2014 гг.

Случаев заболевания вакцинированных за 2010–2014 гг. не отмечалось. Среди заболевших пациентов 29,7% получили иммуноглобулин после присасывания клеща. Заболевание в этих случаях протекало в лихорадочной (80,5%) и менингеальной (19,5%) формах средней тяжести.

В настоящее время во многих эндемичных регионах отмечается возрастание числа случаев ИКБ, значительно превышая заболеваемость КВЭ [9, 10, 13]. В КО заболеваемость ИКБ также изменяется в сторону повышения, составляет 3,9–10,1 на 100 тыс. населения, и начиная с 2010 г., стабильно выше среднего уровня по РФ (рис. 4). В 2014 г. показатель заболеваемости снизился почти до среднего значения по СФО (6,1 на 100 тыс. нас.), но на 48% превысил показатель по РФ (4,5 на 100 тыс. нас.). Важно отметить, что с 2013 г. уровень заболеваемости ИКБ превышает заболеваемость КВЭ.

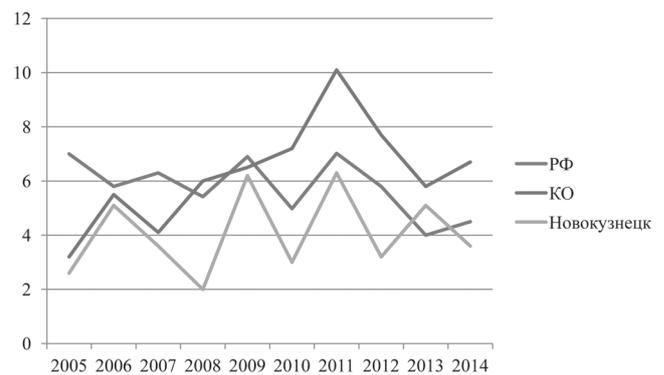
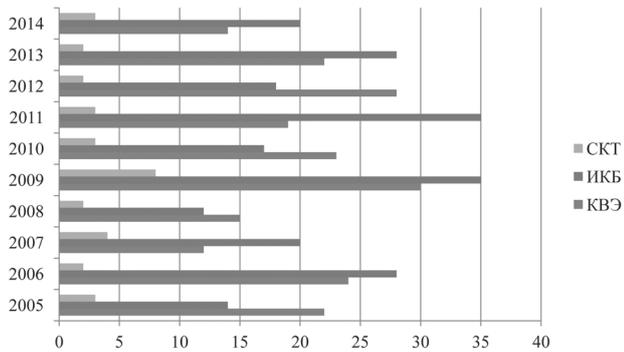


Рис. 4. Динамика заболеваемости иксодовым клещевым боррелиозом (на 100 тыс. нас.)

Прослеживаются годовые колебания показателя и неравномерность по районам области. В 2007 г. заболеваемость значимо выше областного уровня (4,1) в городах: Березовский (13,6 – в 3,3 раза), Таштаголе (12,5 – в 3,0 раза), районах: Юргинском (17,7 – в 4,3 раза), Тяжинском (12,6 – в 3,0 раза). В 2010 г. наибольшая заболеваемость установлена в городах: Березовский (28,1 – в 4,3 раза выше областного уровня), Гурьевск (24,0 – в 3,7 раза), в Топкинском (29,0 – в 4,5 раза), Тисульском (23,0 – в 3,5 раза), Чебулинском (24,0 – в 3,6 раза) районах. В 2014 г. наиболее высокие показатели отмечались в г. Юрге (23,3 – в 3,5 раза выше областного), районах: Юргинском (66,6 – в 10 раз выше), Тяжинском (25,0), Топкинском (24,8), Ижморском (24,6) – в 3,7 раза выше областного.

По Новокузнецку заболеваемость ИКБ выросла с 0,9 на 100 тыс. нас. в 1993 г. (по РФ – 1,7) до 6,3 на 100 тыс. нас. в 2011 г. (по РФ – 7,02), однако регистрируются значительные колебания по годам (2,0–6,3 на 100 тыс. нас.) (см. рис. 4). Как видно из рисунка 4, весь период наблюдения показатель ниже не только среднеобластного (в 2008, 2010, 2012, 2014 гг. – более чем в 2 раза), но и среднероссийского (в 2005, 2008 гг. – более чем в 2 раза). В 2006, 2007, 2009, 2011, 2013, 2014 гг. заболеваемость ИКБ выше, чем при КВЭ (рис. 5). В возрастной структуре при ИКБ взрослые больные составляют 75–85%. За период 2010–2014 гг. диа-

гноз установлен у 19 детей (16,1%) и 99 взрослых (83,9%). Эритемные и безэритемные (диссеминированные) формы регистрируются с одинаковой частотой: в 2013 г. 50% и 50%, в 2014 г. — 55% и 45% соответственно. Всего за наблюдаемый период безэритемная форма диагностирована у 54 больных (45,8%), эритемная — у 64 (54,2%). Тяжелых случаев не отмечалось.



**Рис. 5.** Количество случаев КВЭ, ИКБ, СКТ (абсолютные значения), зарегистрированных в Новокузнецке за 2005–2014 гг.

Очаги КСТ расположены преимущественно в СФО и Дальневосточном ФО, причем, например, в 2013 г. на СФО приходилось 82,8% случаев СКТ, с наибольшим числом заболевших в Алтайском крае и Республике Алтай [4, 9, 10]. В КО заболевание регистрируется постоянно, наблюдаются единичные случаи. В 2007 г. зарегистрировано 10 случаев, в 2010 г. — 28 случаев, в 2014 г. — 12 случаев.

В Новокузнецке ежегодно регистрируются 2–3 случая КСТ (см. рис. 5), показатель заболеваемости составляет 0,01–0,55:100 тыс. нас. В основном, заболевают пациенты, подвергшиеся присасыванию клещей при посещении соседних регионов (Алтайский край, Республика Алтай, Хакасия).

Статистические данные по эрлихиозам в РФ отсутствуют, имеются только выборочные данные по некоторым территориям. В Пермской областной больнице диагностированы ГАЧ у 5% обследованных, а МЭЧ — у 1,7% [13]. В КО МЭЧ выявляется еще реже. В 2014 г. зарегистрирован лишь один случай МЭЧ в г. Междуреченск. При выборочном обследовании на МЭЧ пациентов, находившихся под нашим наблюдением, во всех случаях получен отрицательный результат.

Как правило, в природных очагах клещевых инфекций регистрируется до 20–40% сочетанных (микст) клещевых инфекций [1, 4, 13]. В КО доля таких пациентов невелика. Так, в 2010 г. зарегистрировано 20 случаев микст-инфекций КВЭ+ИКБ, 8 случаев КВЭ+СКТ; в 2014 г. — лишь 10 случаев КВЭ+ИКБ.

В Новокузнецке смешанные клещевые инфекции также выявляются в единичных случаях. За период 2010–2014 гг. установлено 3 случая (КВЭ+ИКБ — 2 больных, ИКБ+КСТ — 1 больной).

Основная роль в предупреждении инфекций, передаваемых иксодовыми клещами, отводится средствам неспецифической профилактики, предупреждающим сам факт присасывания клещей [9–13, 15]. По Новокузнецку и Новокузнецкому району ежегодно проводятся противоклещевые обработки территорий парков, кладбищ, вокруг детских лагерей отдыха, дачных поселков, пропагандируется применение индивидуальных средств защиты от клещей, что вносит определенный вклад в снижение заболеваемости клещевыми инфекциями населения города.

### Заключение

Кемеровская область расположена на территории постоянно активного природного очага КВЭ и ИКБ. Отмечается мозаичность вирусофорности клещей возбудителем КВЭ, заболеваемости населения КВЭ и ИКБ. Наиболее активные очаги этих инфекций регистрируются в районах северной половины области.

Город Новокузнецк также расположен на эндемичной территории по КВЭ и ИКБ. Имеется ряд клинико-эпидемиологических особенностей клещевых инфекций, регистрируемых в городе. За период 2005–2014 гг. заболеваемость КВЭ не имеет четкой тенденции к снижению, показатель выше среднероссийского уровня, но ниже среднеобластного. Болеют невакцинированные и (в 70,3%) не получившие серопрфилактику пациенты. Регистрируются все клинические формы, с преобладанием лихорадочной и менингеальной. Показатель заболеваемости ИКБ имеет значительные колебания по годам, ниже областного и среднероссийского уровня. Заболеваемость ИКБ выше, чем КВЭ в 2006, 2007, 2009, 2011, 2013–2014 гг. Эритемная и безэритемная формы диагностируются с одинаковой частотой. КСТ регистрируется с частотой 2–3 случая за сезон, как правило, у больных, пострадавших от присасывания клеща за пределами КО. Случаев МЭЧ не выявлено. Сочетанные клещевые инфекции диагностируются в единичных случаях. Постоянный мониторинг активности и зараженности клещей, уровня заболеваемости клещевыми инфекциями, применение современных методов диагностики, а также комплексное использование всех мер профилактики — необходимые условия для снижения заболеваемости КВЭ, ИКБ и другими клещевыми инфекциями.

## Литература

1. Деконенко, Е.П. Заболевания, передающиеся клещами / Е.П. Деконенко, Г.Н. Кареткина // *Лечащий врач*. — 2009. — № 5. — [www.lvrach.ru/2009/05/9211031/](http://www.lvrach.ru/2009/05/9211031/)
2. Конькова-Рейдман, А.Б. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале // А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин, Л.В. Тер-Багдасарян // *Инфекционные болезни*. — 2014. — Т. 12, № 3. — С. 24–31.
3. Иерусалимский, А.П. Клещевой энцефалит / А.П. Иерусалимский. — Новосибирск, 2001. — 360 с.
4. Усков, А.Н. Клещевой энцефалит, эрлихиоз, бабезиоз и другие актуальные клещевые инфекции в России / А.Н. Усков, Ю.В. Лобзин, О.А. Бургасова // *Инфекционные болезни*. — 2010. — Т. 8, № 2. — С. 83–88.
5. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: современное состояние проблемы и стратегия профилактики / В. И. Злобин // *Вопр. вирусологии*. — 2005. — № 3. — С. 32–36.
6. Хохлова, З.А. Клинико-эпидемиологические особенности клещевого энцефалита на Юге Кузбасса / З.А. Хохлова [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 38–43.
7. Бурмагина, И.А. Характеристика чрезвычайной ситуации роста трансмиссивных инфекций на Европейском севере / И.А. Бурмагина, В.М. Агафонов, Д.В. Бурмагин // *Казанский медицинский журнал*. — 2014. — Т. 95, № 5. — С. 731–735.
8. Платонов, А.Е. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России / А.Е. Платонов [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 2. — С. 30–35.
9. Информация об эпидемиологической ситуации и профилактике клещевого вирусного энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза, моноцитарного эрлихиоза и гранулоцитарного анаплазмоза человека в Российской Федерации за 2013 год. — [http://www.irkutsk.ru/chumin/tick\\_encephalitis2013.pdf](http://www.irkutsk.ru/chumin/tick_encephalitis2013.pdf).
10. Рудаков, Н.В. Эпидемиологический надзор и неспецифическая профилактика в системе мер защиты населения от возбудителей инфекций, передаваемых иксодовыми клещами / Н.В. Рудаков, В.К. Ястребов // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2014. — № 6. — С. 4–8.
11. Постановление главного санитарного врача Российской Федерации Онищенко Г.Г. №57 от 28.09.2009 «Об усилении надзора за клещевым боррелиозом (болезнь Лайма) и мерах по его профилактике». — М., 2009. — 3 с.
12. Коренберг, Э.И. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами в лесной зоне, и стратегия их профилактики: изменение приоритетов / Э.И. Коренберг // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. — 2013. — № 5 (72). — С. 7–17.
13. О ситуации по клещевому вирусному энцефалиту и другим заболеваниям, передающимся при укусе клещами, в Российской Федерации / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека // Официальный сайт от 03.06.2015.
14. Андропова, Н.В. Клинико-иммунологическая характеристика острых иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае : автореф. дис. ... к.м.н. / Н.В. Андропова. — Новосибирск: ГМУ, 2011. — 22 с.
15. Профилактика клещевого вирусного энцефалита. Санитарно-эпидемиологические правила СП.3.1.3.2352-08.

## References

1. Dekonenko, E.P. Zabolevaniya, peredayushchiesya kleshchami / E.P. Dekonenko, G.N. Karetkina // *Lechaschiy Vrach*. — 2009. — № 5. — [www.lvrach.ru/2009/05/9211031/](http://www.lvrach.ru/2009/05/9211031/)
2. Konkova-Reidman, A. B. Osobennosti patomorfoza kleshchevogo entsefalita na Yuzhnom Urale // A. B. Konkova-Reidman, V. I. Zlobin, L. V. Ter-Bagdasaryan // *Infektsionnie bolezni*. — 2014. — V. 12, № 3. — P. 24–31.
3. Ierusalimskiy, A.P. Kleshchevoy entsefalit / A.P. Ierusalimskiy. — Novosibirsk, 2001. — 360 p.
4. Uskov, A.N. Kleshchevoy entsefalit, erlikhioz, babeziroz i drugie aktual'nye kleshchevye infektsii v Rossii / A.N. Uskov, J.V. Lobsin, O.A. Burgasova // *Infektsionnie bolezni*. — 2010. — V.8, № 2. — P. 83–88.
5. Zlobin, V. I. Kleshchevoy entsefalit v Rossiyskoy Federatsii: sovremennoe sostoyanie problemy i strategiya profilaktiki / V.I. Zlobin // *Vopr.virusologii*. — 2005. № P. — 32-36.  
Khokhlova, Z.A. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti kleshchevogo entsefalita na Yuge Kuzbassa / Z.A. Khokhlova [i dr.] // *Infektsionnie bolezni*. — 2012. — V. 10 № 3. — P. 38–43.
6. Burmagina, I.A. Kharakteristika chrezvychaynoy situatsii rosta transmissivnykh infektsiy na Evropeyskom severe / I. A. Burmagina, V. M. Agafonov, D. V. Burmagin // *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. — 2014. — V. 95, № 5. — P. 731–735.
7. Platonov, A.E. Prirodno-ochagovye infektsii v XXI veke v Rossii / A.E. Platonov [i dr.] // *Epidemiologia i infektsionnie bolezni*. — 2009 — № 2. — P. 30–35.
8. Informatsiya ob epidemiologicheskoy situatsii i profilaktike kleshchevogo virusnogo entsefalita, iksodovogo kleshchevogo borrelioz, monotsitarnogo erlikhioza i granulotsitarnogo anaplazmoza cheloveka v Rossiyskoy Federatsii za 2013 god. [http://www.irkutsk.ru/chumin/tick\\_encephalitis2013.pdf](http://www.irkutsk.ru/chumin/tick_encephalitis2013.pdf).
9. Rudakov, N.V. Epidemiologicheskii nadzor i nespecificheskaya profilaktika v sisteme mer zashchity naseleniya ot vzbuditeley infektsiy, peredavaemykh iksodovymi kleshchami / N.V. Rudakov, V.K. Yastrebov // *Epidemiologia i infektsionnie bolezni. Aktualnie voprosi*. — 2014. — № 6. — P. 7–8.
10. Postanovlenie glavnogo sanitarnogo vracha Rossiyskoy Federatsii Onishchenko G.G. №57 ot 28.09.2009 «Ob usilenii nadzora za kleshchevym borreliozom (bolezni' Layma) i merakh po ego profilaktike».
11. Konenberg, E.I. Infektsii, peredayushchiesya iksodovymi kleshchami v lesnoy zone, i strategiya ikh profilaktiki: izmenenie prioritetov / E.I. Konenberg // *Epidemiologia i vaktinoprofilaktika*. — 2013. — № 5 (72). — P. 7–17.
12. O situatsii po kleshchevomu virusnomu entsefalitu i drugim zabolevaniyam, peredayushchimsya pri ukuse kleshchami, v Rossiyskoy Federatsii / Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka // *Ofitsial'nyy sayt ot 03.06.2015*.
13. Andronova, N.V. Kliniko-immunologicheskaya kharakteristika ostrykh iksodovykh kleshchevykh borreliozov v Krasnoyarskom krae: avtoref. dis. ... k.m.n. / N.V. Andronova. — Novosibirsk: GMU, 2011. — 22 p.
14. Profilaktika kleshchevogo virusnogo entsefalita. Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP.3.1.3.2352-08.

*Авторский коллектив:*

*Хохлова Зинаида Александровна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор; тел.: 8(3843)45-48-73, e-mail: [zinaidaxohlova@yandex.ru](mailto:zinaidaxohlova@yandex.ru)

*Гилёва Раиса Алексеевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей; тел.: 8(3843)45-48-73, e-mail: isen1938@yandex.ru

*Серёга Татьяна Васильевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, к.м.н.; тел.: 8(3843)45-48-73, e-mail: isen1938@yandex.ru

*Клинова Зоя Александровна* — заведующая паразитологическим отделением Центра гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области; тел.: 8(3843)52-48-77, e-mail: ffguz-novko@yandex.ru

*Колобова Наталья Сергеевна* — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области; тел.: 8(3843)37-55-93, e-mail: ffguz-novko@yandex.ru

*Осокина Алена Игоревна* — врач-ординатор Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: 8(3843)72-35-14, e-mail: hosp8@online.nkz.ru

## КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ ВИЧ В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

В.Б. Мусатов<sup>1,2</sup>, А.А. Яковлев<sup>1,2</sup>, С.Г. Андреева<sup>1</sup>, М.В. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### Clinical value of determination HIV viral load in the cerebrospinal fluid of HIV-infected patients

V.B. Musatov<sup>1,2</sup>, A.A. Yakovlev<sup>1,2</sup>, S.G. Andreeva<sup>1</sup>, M.V. Ivanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clinic Infectious diseases Hospital named by S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель работы* – провести анализ концентрации РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости и оценить ее значимость в патологии центральной нервной системы при ВИЧ-инфекции.

*Материалы.* Проанализировано 36 историй болезни пациентов с ВИЧ-инфекцией с признаками патологии центральной нервной системы. Всем пациентам выполнено стандартное обследование спинномозговой жидкости, цитологическое исследование, определена вирусная нагрузка ВИЧ в ликворе и сыворотке.

*Результаты.* Различные оппортунистические и ВИЧ-ассоциированные заболевания выявлены у 29 пациентов. Наиболее частой патологией нервной системы (12 случаев) является диффузное ВИЧ-ассоциированное поражение головного мозга, протекавшее у 7 пациентов в виде серозного менингита и у 5 пациентов в виде энцефалита. Среднее значение абсолютного и относительного числа CD4-лимфоцитов у больных составило 147,0 кл/мкл (40,0; 408,75) и 10,0% (4,00; 18,50). Патологические изменения клеточного состава и уровня белка ликвора выявлены в 19 случаях. Репликация ВИЧ в ликворе установлена у 31 из 32 пациентов, не получающих антиретровирусную терапию, включая 17 больных, имеющих нормальные показатели ликвора. Средний уровень вирусной нагрузки ВИЧ в ликворе был равен 15 133,0 коп/мл (2501,0; 30624,0), что соответствует 4,18 (3,35; 4,48) lg РНК ВИЧ, средний уровень вирусной нагрузки ВИЧ в сыворотке – 62 784,0 коп/мл (6027,5; 173869,0), что соответствует 4,80 (3,7; 5,2) lg РНК ВИЧ. Концентрация ВИЧ в ликворе была достоверно ниже, чем в сыворотке (4,18 и 4,80 lg РНК ВИЧ,  $p=0,027$ ). У 4 больных, имеющих тяжелое полиэтиологическое поражение нервной системы вирусной, микробной и грибковой этиологии, наблюдалась обратная зависимость между концентрацией ВИЧ в ликворе и в сыворотке, с преобладанием концентрации ВИЧ в ликворе.

*Заключение.* У абсолютного большинства ВИЧ-инфицированных пациентов, имеющих клинические симптомы поражения центральной нервной системы, выявлена репликация ВИЧ в спинно-мозговой жидкости. Наблюдаемая у части больных репликация ВИЧ в ликворе в отсутствие морфологических и лабораторных

#### Abstract

*Aim.* To analyze the concentration of HIV RNA in the cerebrospinal fluid and to evaluate its significance in the pathology of the central nervous system among HIV infected persons. *Materials:* We examined 36 patients with HIV infection with signs of pathology of the central nervous system. All patients was done completed a standard investigation of cerebrospinal fluid, cytological examination and detection viral load of HIV in the cerebrospinal fluid and serum. *Results.* A different of opportunistic and HIV-related disease was diagnosed in 29 patients. The most frequent pathology of the nervous system (12 cases) is a diffuse HIV-associated brain damage occurring in 7 patients in the form of aseptic non purulent meningitis and in 5 patients in the form of encephalitis. The average value of the absolute and relative count of CD4-lymphocytes in patients amounted 147,0 cells/ $\mu$ l (40,0; 408,75) and 10.0% (4,00; 18,50). Pathological changes in cellular composition and protein concentration of cerebrospinal fluid detected in 19 cases. Replication of HIV in the cerebrospinal fluid are detected in 31 of 32 patients not receiving antiretroviral therapy, including 17 patients with normal values of cerebrospinal fluid. The average HIV viral load in the cerebrospinal fluid was 15 133,0 copies/ml (2501,0; 30624,0) or 4,18 (3,35; 4,48) lg HIV RNA, average HIV viral load in serum – 62 784,0 copies/ml (6027,5; 173869,0) or 4,80 4,80 (3,7; 5,2) lg HIV RNA. The concentration of HIV in the cerebrospinal fluid was significantly lower than in serum (4,18 and 4,80 lg HIV RNA,  $p=0,027$ ). 4 patients with severe, multi-etiology damage of the central nervous system viral, microbial and fungal etiology, there was an inverse relationship between the concentration of HIV in the cerebrospinal fluid and in serum, the concentrations of HIV was higher in the cerebrospinal fluid. *Conclusion:* Among the majority of HIV-infected patients with signs of the central nervous system pathology HIV replication in the cerebrospinal fluid was detected. Observed in some patients HIV replication in the cerebrospinal fluid in the absence of morphological and laboratory changes in the composition of cerebrospinal fluid may reflect indirect effects of HIV the brain, manifested in the form of functional disorders of the central nervous system.

изменений состава ликвора может отражать опосредованное воздействие ВИЧ на головной мозг, проявляющееся в виде функциональных нарушений центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, центральная нервная система, вирусная нагрузка ВИЧ, CD4-лимфоциты, спинномозговая жидкость.

## Введение

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) имеет тропность к клеткам, имеющим на своей мембране молекулу CD4-рецептора, в основном, клеткам иммунной и нервной систем. ВИЧ инфицирует Т-лимфоциты хелперы, клетки нейроглии, макрофаги нервной системы и клетки эндотелия кровеносных сосудов головного и спинного мозга [1]. ВИЧ проникает в центральную нервную систему (ЦНС) через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) внутри моноцитов и/или макрофагов, вызывает прямое или опосредованное (за счет воспалительной реакции) повреждение синапсов и дендритов. По частоте поражения при ВИЧ-инфекции нервная система занимает второе место после иммунной [2]. ВИЧ-инфекция сопровождается разнообразной неврологической симптоматикой, которая может быть вызвана как непосредственным действием ВИЧ, так и вторичным поражением нервной системы, обусловленным оппортунистическими инфекциями, опухолями и цереброваскулярной патологией. Клинические проявления патологии нервной системы встречаются у 40% пациентов, при этом у 4–5% больных неврологическая симптоматика является первым клиническим проявлением болезни [1]. Патоморфологические изменения в органах нервной системы встречаются у 70–80% больных, умерших на стадии СПИД [3]. В период отсутствия антиретровирусной терапии (АРВТ) у больных превалировали поражения мозга, обусловленные оппортунистическими инфекциями. В условиях широкого применения АРВТ на первый план выходят ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства: от легких когнитивных нарушений до синдрома деменции. Частота их развития составляет от 30% до 80% [4, 5]. ВИЧ-инфицированные пациенты с неврологической симптоматикой являются наиболее тяжелыми и сложными в диагностическом и прогностическом плане, что делает проблему диагностики у них патологии ЦНС весьма актуальной.

**Цель исследования** — провести анализ концентрации РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости и оценить ее значимость в диагностике патологии ЦНС при ВИЧ-инфекции.

## Материалы и методы

Работа выполнена в Клинической инфекционной больнице им. С. П. Боткина в 2014 г. Всего было

**Key words:** HIV-infection, central nervous system, HIV-viral load, CD4-lymphocytes, cerebrospinal fluid.

проанализировано 36 историй болезни пациентов с диагнозом «ВИЧ-инфекция». Всем пациентам была выполнена люмбальная пункция с последующим исследованием спинномозговой жидкости (СМЖ), включая цитологическое исследование. Показанием для проведения люмбальной пункции было наличие у больных общемозговых и/или менингеальных симптомов.

Нормальное значение цитоза ликвора было принято за 5 кл в 1 мкл. В практической работе в больнице используется внесистемная единица измерения цитоза — число клеток в трех микролитрах (мкл) СМЖ, верхняя граница нормального значения которого составляет 15/3 (что соответствует 5 клеткам в 1 мкл СМЖ). Верхняя граница нормального значения концентрации белка в СМЖ — 0,45 г/л.

Определение вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ в сыворотке крови и СМЖ проводилось на автоматическом анализаторе Bayer Versant 440 Molecular system с использованием тест-системы Versant HIV-1 RNA 3,0 Assay (bDNA). Данный тест использует технологию амплификации сигнала (метод разветвленной ДНК). В связи с большим диапазоном значений ВН ВИЧ в сыворотке и СМЖ было выполнено логарифмическое преобразование абсолютных значений.

Для статистической обработки использовалась программа SPSS, ver 20. При описании и анализе данных использованы следующие показатели: медиана (25%; 75% процентиля), критерий  $\chi^2$  Пирсона, коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмана, тест Манна — Уитни. Статистически достоверными считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

В исследуемой группе из 36 человек было 10 мужчин и 26 женщин, возраст от 24 до 52 лет, медиана возраста составила 33,0 (26,3; 41,5) года, без отличий между мужчинами и женщинами. У большинства пациентов диагностирована продвинутая стадия ВИЧ-инфекции: 4В стадия — у 25 больных, 4Б — у 1 больного, 4А — у 5 больных. Острая ВИЧ-инфекция установлена в 4 случаях: 2Б стадия — у 3 больных, 2В — у 1 больного. ВИЧ-инфекция 3 стадии была определена у одного пациента, не имевшего ВИЧ-ассоциированных заболеваний, с уровнем CD4-лимфоцитов 368 кл/мкл (40%). Па-

циент перенес сочетанную бактериально-вирусную инфекцию верхних дыхательных путей с развитием менингеального синдрома.

Сроки установления диагноза «ВИЧ-инфекция» были различными: у каждого третьего больного (13/36) заболевание было диагностировано в 2014 г. (включая больных со 2 стадией); от 1 года до 10 лет диагноз был известен 13 пациентам; 10 и более лет инфицирования — 10 пациентов. Каждый второй пациент (18 чел.) имел коморбидную патологию — зависимость от психоактивных веществ и/или алкоголя. Четыре пациента на момент госпитализации получали эффективную АРВТ.

Клинические проявления острого инфекционного процесса — лихорадка, интоксикация разной степени выраженности — отмечались почти у 2/3 пациентов (22/36). Разнообразная неврологическая симптоматика: общемозговые и менингеальные симптомы, очаговая симптоматика, судорожный синдром выявлены у всех пациентов.

У больных установлены значимые оппортунистические и ВИЧ-ассоциированные заболевания: микозы различной локализации (36 случаев); туберкулез (2 случая), генерализованная лимфома, саркома Капоши и цитомегаловирусный (ЦМВ) хориоретинит по одному случаю; анемия (8 случаев), тромбоцитопения (5 случаев), панцитопения (2 случая), снижение массы тела (4 случая).

В результате углубленного клинико-инструментального и лабораторного обследования у 29 из 36 пациентов были установлены различные состояния, отражающие патологию ЦНС. Очаговые образования головного мозга были диагностированы у 8 больных — токсоплазмоз головного мозга (4 случая), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (2 случая), первичная лимфома головного мозга (1 случай), очаговое образование неуточненного генеза (1 случай). Диффузные процессы были представлены 20 случаями (17 больных), отражающими преимущественно вирусное поражение ЦНС. ВИЧ-ассоциированное повреждение ЦНС было диагностировано у 12 больных — 7 случаев серозного менингита ВИЧ-этиологии (включая 4 случая менингита как проявление острого ретровирусного синдрома) и 5 случаев ВИЧ-энцефалита. Поражение ЦНС герпетической этиологии наблюдалось у 5 пациентов, в том числе 3 случая менингоэнцефалита, вызванного вирусом простого герпеса и по 1 случаю энцефалита, вызванного вирусом Эпштейна — Барр и ЦМВ. Были выявлены криптококковый менингит (2 случая) и листериозный менингит (1 случай). У 3 пациентов поражение ЦНС носило смешанный характер: криптококковый менингит сочетался с ЦМВ менингоэнцефалитом (1 случай) и ВИЧ-энцефалитом (1 случай); листериозный менингит протекал на фоне ВИЧ-энцефалита. Кроме того,

у 4 больных был установлен диагноз энцефалопатии, имеющей, как правило, смешанную этиологию (токсическая и вирусная).

При исследовании СМЖ в 17 случаях, несмотря на наличие неврологической симптоматики, изменений найдено не было — цитоз не превышал 15/3 (5 клеток в мкл), уровень белка — ниже 0,45 г/л. При этом, несмотря на отсутствие изменений в составе СМЖ, у 10 из 17 больных была выявлена патология ЦНС — ВИЧ-энцефалопатия (4 случая), токсоплазмоз головного мозга (3 случая), прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛП) (2 случая), ВИЧ-энцефалит (1 случай). Нормальные показатели цитоза и белка СМЖ, отсутствие воспалительных изменений при гистологическом исследовании не исключают наличия ряда оппортунистических инфекций. Этот феномен типичен для ПМЛП и часто встречается при токсоплазмозе головного мозга [6]. У 7 больных с нормальным составом СМЖ не было выявлено значимой патологии ЦНС. Большинство из них (5 человек) имели низкую ВН ВИЧ в сыворотке (менее 10 000 коп/мл) и в СМЖ (менее 1000 коп/мл).

У больных с нормальным уровнем цитоза концентрация белка СМЖ было в пределах нормы или незначительно превышала нормальное значение (0,28—0,51 г/л). Только в 1 случае у больного с гистологически верифицированной генерализованной лимфомой с поражением селезенки, печени, костного мозга (без признаков вовлечения в процесс головного мозга) при цитозе 12/3 уровень белка составил 1,79 г/л с последующим снижением его при повторном исследовании, выполненном через 13 дней, до 0,16 г/л (цитоз 8/3).

Патологический цитоз (выше 15/3 или более 5 кл в мкл) был выявлен у 19 пациентов. При этом у большинства больных (13 человек) цитоз был относительно невысоким и не превышал 100/3, у 6 пациентов цитоз был выше 100/3. Максимальный плеоцитоз (6912/3) наблюдался у пациента с герпетическим менингитом. В большинстве случаев (12 больных) цитоз носил 100% лимфоцитарный характер. В 6 случаях отмечался смешанный, преимущественно лимфоцитарный цитоз. Лишь в 1 случае при цитозе 44/3 отмечено преобладание уровня нейтрофилов (68%). У всех пациентов со смешанным цитозом (7 человек) была доказана вирусная этиология поражения ЦНС (ВИЧ, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр, ЦМВ), которая в 2 случаях носила полиэтиологический характер (выделение из СМЖ *L. monocytogenes* и *S. neoformans*).

У больных с острым ретровирусным синдромом поражение ЦНС протекало по типу серозного менингита. Отмечался лимфоцитарный цитоз (42/3—145/3), с уровнем белка 0,53—1,23 г/л. Уровень ВН ВИЧ сыворотки превышал 500 000 коп/мл

(3 случая) при значительной вариативности уровня ВН ВИЧ в СМЖ (240 363–217 078–18 250–833 коп/мл). Анализ соотношения уровня ВН в СМЖ и уровня CD4-клеток свидетельствует о тенденции к более низкой концентрации ВИЧ в СМЖ у больных с более выраженным сохранением иммунного ответа. У пациентов с более высокими значениями CD4-лимфоцитов (975 и 664 кл/мкл) отмечалась более низкая ВН ВИЧ в СМЖ (822 и 18 250 коп/мл), по сравнению со случаями более низкого уровня CD4 лимфоцитов (457 кл/мкл – ВН ВИЧ в СМЖ 240 363 коп/мл). Возможно, в период острой ВИЧ-инфекции даже незначительное снижение абсолютного числа Т-хелперов негативно влияет на функциональную активность иммунной системы, следствием чего является неконтролируемая репликация ВИЧ в сыворотке и СМЖ. ВИЧ уже на ранних стадиях инфицирования проникает через гематоэнцефалический барьер и воздействует на клетки нейроглии. В острой стадии ВИЧ-инфекции именно серозный менингит может являться клинической манифестацией проникновения вируса в клетки нейроглии. Воспалительная реакция со стороны мозговых оболочек связана не только с прямым воздействием вируса на головной мозг, но и с аутоиммунными реакциями при первичном ответе на антигены вируса [7]. Асептический серозный менингит является наиболее частым клиническим проявлением поражения ЦНС при острой ВИЧ-инфекции, что было показано нами в более раннем исследовании. При наблюдении за 513 пациентами со 2 стадией ВИЧ-инфекции было выявлено 16 (3,1%) больных с поражением ЦНС, в том числе у 14 больных был диагностирован серозный менингит [8].

Абсолютное число CD4-лимфоцитов у наблюдаемых больных составило от 2 до 1025 кл/мкл. Среднее значение абсолютного и относительного числа CD4-лимфоцитов было значительно снижено – 147,0 кл/мкл (40,0; 408,75) и 10,0% (4,00; 18,50) соответственно. Низкий уровень CD4-клеток (менее 200 кл/мкл), отражающий иммунологическую стадию СПИД, установлен более чем у половины больных (20 человек), в том числе у 12 пациентов число CD4-лимфоцитов было ниже 50 кл/мкл. Уровень CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл выявлен в 13 случаях, включая 4 пациентов с острой ВИЧ-инфекцией и 3 пациентов, получающих АРВТ.

Средний уровень ВН ВИЧ в сыворотке составил 62 784,0 коп/мл (6027,5; 173869,0), что соответствует 4,80 (3,7; 5,2) lg РНК ВИЧ. Высокая вирусная нагрузка (ВН ВИЧ > 100 000 коп/мл) была выявлена у 12 больных, в том числе ВН ВИЧ > 500 000 коп/мл – у 5 больных, включая 3 больных с острым ретровирусным синдромом. ВН ВИЧ от 10 000 до 100 000 коп/мл диагностирована у 13 пациентов, от 1000 до 10 000 коп/мл – у 4, менее 1000 коп/мл – у 3 пациентов. Неопределяе-

мая ВН ВИЧ сыворотки была только у больных на АРВТ (4 человека).

Репликация ВИЧ в СМЖ была диагностирована у 31 больного. У каждого пятого пациента (6 чел.) определялась высокая ВН ВИЧ в СМЖ (более 100 000 коп/мл). Наиболее часто (12 случаев) ВН ВИЧ в СМЖ была в пределах 10 000–100 000 коп/мл. У 6 больных уровень ВН ВИЧ составил от 1000 до 10 000 коп/мл, менее 1000 коп/мл – у 7 больных. Средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ был значительно ниже аналогичного показателя сыворотки крови и составил 15 133,0 коп/мл (2501,0; 30624,0), что соответствует 4,18 (3,35; 4,48) lg РНК ВИЧ. Сравнительный анализ средних значений ВН ВИЧ в двух биологических жидкостях показал, что ВН ВИЧ в сыворотке была достоверно выше, чем в СМЖ ((4,80 и 4,18 lg РНК ВИЧ,  $z = -2,215$ ;  $p = 0,027$ ). Выявленные в настоящей работе различия в концентрации ВИЧ в сыворотке и СМЖ могут быть объяснены барьерной функцией ГЭБ и формированием двух независимых резервуаров сохранения и репликации вируса, что особенно характерно для продвинутой стадии ВИЧ-инфекции. [9] Относительно небольшая разница между уровнем ВН ВИЧ в сыворотке и СМЖ (0,6 lg РНК ВИЧ), по сравнению с данными других исследователей, получившими более значимую разницу (более 1,0 lg РНК ВИЧ) [10,11], может быть объяснена методическим отличиями определения ВН ВИЧ в лаборатории больницы. В практической работе концентрация ВИЧ в сыворотке и СМЖ, при которой показатель более 500 000 коп/мл, не рассчитывается, а результат выдается в виде «значение более 500 000 коп/мл», что приводит к формальному уменьшению разницы концентраций.

Максимальная концентрация ВИЧ в СМЖ была установлена у больной с диагнозом «ВИЧ-инфекция 4В стадии, фаза прогрессирования на фоне отсутствия АРВТ» с клиническими проявлениями в виде листериозного менингита, ВИЧ-энцефалита, кахексии, цитопении тяжелой степени, имеющей выраженный иммунологический дефицит (уровень CD4-лимфоцитов 2%, 9 кл/мкл). Особенностью данного случая является обратное соотношение уровней ВН ВИЧ в сыворотке и СМЖ – низкая ВН в сыворотке (23 263 коп/мл) сочеталась с высокой ВН в СМЖ (более 500 000 коп/мл). Всего в процессе изучения было выявлено 4 больных, у которых при одновременном исследовании ВН ВИЧ в СМЖ была выше, чем ВН ВИЧ в сыворотке. При этом 3 пациента имели 4В стадию ВИЧ-инфекции с критически низким уровнем CD4-лимфоцитов (2–9–75 кл/мкл); в 1 случае у больного с 4В стадией уровень CD4 лимфоцитов соответствовал нормальному значению (744 кл/мкл). Все пациенты имели тяжелую доминирующую в клинической картине патоло-

гию ЦНС: листериозный менингит в сочетании с ВИЧ-энцефалитом, смешанный менингоэнцефалит криптококковый и ВИЧ-этиологии, менингит Эшштейна – Барр-вирусной этиологии и очаговое поражение головного мозга. Указанные клинические проявления можно отнести к понятию «нейроСПИД». Возможно, более высокая ВН в СМЖ по сравнению с ВН ВИЧ в сыворотке может быть объяснена именно наличием тяжелого, часто сочетанного процесса в ЦНС (вирусной, грибковой и микробной этиологии). Однако это предположение, несомненно, требует дополнительного изучения, так как в ряде работ наблюдалась обратная зависимость между концентрацией ВИЧ в сыворотке и в СМЖ. Так, при анализе 150 парных образцов сыворотка/СМЖ пациентов, не получающих АРВТ, было показано, что у больных, имеющих клинические признаки нарушения ЦНС, уровень ВН ВИЧ в сыворотке превышает ВН ВИЧ СМЖ в 1,9 lg копий РНК/мл [10].

Неопределяемая ВН ВИЧ в СМЖ была выявлена у 5 больных. Среди них у 3 пациентов наблюдались характерные клинические проявления менингеального синдрома. У больных с неопределяемой ВН ВИЧ в СМЖ в 3 случаях наблюдался нормальный уровень лимфоцитарного цитоза (1/3, 12/3, 14/3) с нормальным уровнем белка СМЖ (менее 0,45 г/л). В одном случае на основании типичной клинической картины (наличие общемозговой симптоматики и менингеального синдрома) и данных исследования СМЖ (лимфоцитарный цитоз 22/3) был поставлен диагноз серозного менингита. Кроме того, в 1 случае у пациентки с глиозно-атрофическими изменениями в обоих полушариях головного мозга в исходе токсоплазменного энцефалита отсутствовали лабораторные критерии менингита (лимфоцитарный цитоз 7/3, уровень белка 0,29 г/л, нормальное давление СМЖ), диагноз менингита был формально установлен лишь по результатам цитологического исследования (слабовыраженный серозный менингит неясной этиологии).

Из 5 пациентов с неопределяемой ВН ВИЧ в СМЖ 4 больных находились на АРВТ. В 2 случаях основой схемы АРВТ были азидотимидин/ламивудин в сочетании с бустированным лопинавиром, в 2 случаях – абакавир/ламивудин в сочетании с эфавиренцем или бустированным лопинавиром. Препараты, входящие в указанные схемы, имеют высокий уровень прохождения через ГЭБ [12], что определяет эффективность супрессии ВИЧ у этих больных как в СМЖ, так и в сыворотке. В одном случае ВН ВИЧ СМЖ менее 50 коп/мл была выявлена у больной со спонтанной ремиссией ВИЧ-инфекции в отсутствие АРВТ при одновременно низкой ВН ВИЧ в сыворотке (1053 коп/мл) и уровне CD4-лимфоцитов 378 кл/мкл (19%).

## Заключение

Поражение ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов является характерным клиническим проявлением инфекционного процесса. При комплексном обследовании 36 ВИЧ-инфицированных больных различные оппортунистические и ВИЧ-ассоциированные заболевания ЦНС выявлены у 29 пациентов. Наиболее частым состоянием является диффузный ВИЧ-ассоциированный процесс в ЦНС (12 случаев), протекавший по типу менингита у 7 пациентов и по типу энцефалита у 5 пациентов. Рутинное исследование СМЖ у больных на продвинутой стадии ВИЧ-инфекции сохраняет свою диагностическую значимость. Показано, что у большинства больных концентрация ВИЧ в СМЖ достоверно ниже, чем в сыворотке. Обратная зависимость между концентрацией ВИЧ в СМЖ и сыворотке отмечена у больных с тяжелым иммунодефицитом и смешанным поражением ЦНС вирусной, микробной и грибковой этиологии. Разница концентрации ВН ВИЧ в сыворотке и СМЖ может отражать формирование двух независимых резервуаров репликации ВИЧ в организме человека.

## Литература

1. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А.Белякова и А.Г.Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 2-е изд. – 656 с.
2. Дмитриенко, Е.В. Иммунная система мозга и вирусные инфекции / Е.В. Дмитриенко, Е.А. Корнева // Медицинский тематический архив. Нейронауки и ВИЧ-инфекция / под ред. Н.А. Белякова, Т.Н. Трофимовой и В.В. Рассохина. – 2013. – №5 – С. 5–21.
3. Беляков, Н.А. Головной мозг как мишень для ВИЧ / Н.А.Беляков. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – 48 с.
4. Беляков, Н.А. Механизмы поражения головного мозга при ВИЧ-инфекции / Н.А. Беляков, С.В. Медведев, Т.Н. Трофимова // Вестник РАМН. Материалы сессии РАМН. – 2012. – № 9. – С. 9–14.
5. Михайлов, Э.В. Неврологические аспекты ВИЧ-инфекции / Э.В.Михайлов // Фарматека. – 2010. – № 18/19. – С. 10–13.
6. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции – 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галант, П.Фам. – М.: Р.Валент, 2012. – 528 с.
7. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. – М.: Р.Валент, 2011. – 736 с.
8. Мусатов, В.Б. Клинико-лабораторная характеристика острой ВИЧ-инфекции с поражением центральной нервной системы / В.Б. Мусатов [и др.] // Журнал инфектологии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 40–45.
9. Pasutti W., Pillai S., Li P., Ahlgren C., Yukl S., Fujimoto K., Ellis R., Maslah E., Wong J. // International AIDS Society Conference Highlights – Neurologic Complications. v. 17, issue 2 April/May 2009, p. 46-56. – Доступ [https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/apr\\_may\\_2009.pdf](https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/apr_may_2009.pdf) 19.05.2015
10. Дементьева, Н.Е. Количественные и качественные характеристики субпопуляций ВИЧ в крови и спинномозговой жидкости : автореф. дис. ... канд. мед. наук /

Н.Е.Дементьева. — СПб.: «НИИЭМ» СЗО РАМН, 2014. — 19 с.

11. Степанова, Е.В. Клиническое значение парного определения ВИЧ-1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости / Е.В. Степанова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 55–62.

12. Рекомендации EACS (Европейское клиническое общество СПИДа), Версия 7.1 — Ноябрь 2014. — Доступ [http://arvt.ru/sites/default/files/EACS\\_Guidelines\\_v7.10\\_RUS.pdf](http://arvt.ru/sites/default/files/EACS_Guidelines_v7.10_RUS.pdf) 19.05.2015.

#### References

1. Virus immunodeficientia cheloveka — medicina / pod redakciej N.A.Beljakova i A.G.Rahmanovoj. 2-e izd. — SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2011. — 656 s.

2. Dmitrienko, E.V. Immunnaja sistema mozga i virusnye infekcii. / E.V.Dmitrienko, E.A.Korneva. // Medicinskij tematicheskij arhiv. Nejroneurologii i VICH-infekcija /pod redakciej N.A. Beljakova, T.N. Trofimovoj i V.V. Rassohina. — 2013. — #5 — S. 5-21

3. Beljakov, N.A. Golovnoj mozg kak mishen' dlja VICH / N.A.Beljakov. — SPb.: Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr, 2011. — 48 s.

4. Beljakov, N.A. Mehanizmy porazhenija golovnogo mozga pri VICH-infekcii / N.A.Beljakov, S.V.Medvedev, T.N.Trofimova // Vestnik RAMN. Materialy sessii RAMN — 2012. — #9 — S. 9-14

5. Mihajlov, Je.V. Nevrologicheskie aspekty VICH-infekcii / Je.V.Mihajlov // Farmateka — 2010 g. — # 18/19 — S. 10-13.

6. Bartlett, Dzh. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii — 2012 / Dzh. Bartlett, Dzh. Galant, P.Fam. 2012. — M.: R.Valent, 2012. — 528 s.

7. Hoffman, K. Lechenie VICH-infekcii/K. Hoffman, Ju.K. Rokshtro. — M.: R.Valent, 2011. — 736 s.

8. Musatov, V.B. Kliniko-laboratornaja harakteristika ostroj VICH-infekcii s porazheniem central'noj nervnoj sistemy / V.B. Musatov, A.A. Jakovlev, S.G. Andreeva, T.V. Stavickaja // Zhurnal infektologii — 2012. — Т. 4, #2. — S. 40-45.

9. W. Pasutti, S. Pillai, P. Li, C. Ahlgren, S. Yukl, K. Fujimoto, R. Ellis, E. Masliah, J.Wong. // International AIDS Society Conference Highlights — Neurologic Complications. v. 17, issue 2 April/May 2009, p. 46-56. Dostup [https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/apr\\_may\\_2009.pdf](https://www.iasusa.org/sites/default/files/tam/apr_may_2009.pdf)

10. Dement'eva N.E. Kolichestvennye i kachestvennye harakteristiki subpopuljacij VICH v krvi i spinnomozgovoju zhidkosti: avtoref. dis. ... k-ta med. nauk / N.E.Dement'eva.— SPb.: «НИИЭМ» СЗО РАМН, 2014. -19 s.

11. Stepanova, E.V. Klinichesкое значение парного определения ВИЧ-1 у больных в крови и цереброспинальной жидкости / E.V. Stepanova, O.N. Leonova, A.S. Shelomov, N.V. Fomenkova, N.E. Dement'eva, N.A. Beljakov // Zhurn. Infektologii — 2013. — Т. 5, № 1. — S. 55-62.

12. Rekomendacii EACS (Evropejsкое klinichesкое obshhestvo SPIDa), Versija 7.1 — Nojabr' 2014. Dostup [http://arvt.ru/sites/default/files/EACS\\_Guidelines\\_v7.10\\_RUS.pdf](http://arvt.ru/sites/default/files/EACS_Guidelines_v7.10_RUS.pdf) 19.05.2015.

#### Авторский коллектив:

*Мусатов Владимир Борисович* — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н., доцент; тел.: 8 (812) 717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com;

*Яковлев Алексей Авенирович* — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-26-44, e-mail: iakovlevhome1956@yahoo.com;

*Андреева Светлана Геннадьевна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел. 8(812)717-89-61, e-mail: svetadoc@bk.ru;

*Иванова Мария Владимировна* — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)274-97-50, e-mail: marryva77@gmail.com

## ПРОФИЛАКТИКА ПОСТТРАНСФУЗИОННОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С ПРИ ПЕРЕЛИВАНИИ ДОНОРСКОЙ КРОВИ И ЕЕ КОМПОНЕНТОВ

А.В. Чечеткин, В.В. Данильченко, А.Д. Касьянов, А.Б. Макеев, В.Е. Солдатенков, В.Н. Чеботкевич

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

### Prevention of post-transfusion hepatitis c transmission through donor blood and its components

A.V. Chechetkin, V.V. Danilchenko, A.D. Kasyanov, A.B. Makeev, V.E. Soldatenkov, V.N. Chebotkevich  
Russian Science Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель.* Исследование организационных аспектов профилактики передачи вирусного гепатита С с донорской кровью и ее компонентами.

*Материалы и методы.* Проведено изучение деятельности учреждений службы крови России по предупреждению инфицирования ВГС при переливании донорской крови и ее компонентов на основе анализа отраслевых статистических наблюдений.

*Результаты.* Частота выявления антител к вирусному гепатиту С у доноров крови и ее компонентов в течение 2009–2013 гг. снизилась более чем в 1,5 раз. Процентное число доноров, у которых выявлены маркеры вируса гепатита С, существенно отличалось в различных регионах: от 0,51 % до 1,36 %. В деятельности службы крови внедрен метод карантинизации плазмы, в результате чего ежегодно бракуется от 0,32 % до 0,23 % вследствие выявленных маркеров ВГС. Объем патогенинактивированной плазмы увеличился в 3 раза, тромбоцитного концентрата – в 3,2 раза.

*Заключение.* Для обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов в службе крови эффективно применяются современные технологии профилактики передачи ВГС: карантинизация плазмы, отбор доноров и развитие безвозмездного добровольного донорства, инактивация патогенов. Степень их внедрения в трансфузиологическую практику в последние годы существенно повышается и характеризуется региональными особенностями.

**Ключевые слова:** вирусный гепатит С, профилактика, донорство, карантинизация плазмы, патогенинактивация компонентов крови.

#### Введение

Вирусный гепатит С остается одной из важнейших проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации. По данным экспертов, 1,4–2,4% жителей РФ инфицированы вирусом гепатита С (ВГС) [1]. Принципиальные биологические особенности вируса гепатита С определяют патогенетические,

#### Abstract

*The aim of organizational aspects of preventing the transmission of hepatitis C virus with donor blood and its components.*

*Materials and methods.* An activity of the blood service establishments in Russia for the prevention of HCV infection through transfusion of blood and its components on the basis of the analysis of sectoral statistical surveys was studied.

*Results.* The frequency of detection of antibodies to hepatitis C virus in blood donors and its components during 2009–2013 decreased by more than 1,5 times. The percentage of donors who have identified markers of hepatitis C virus was significantly different in different regions: from 0,51 % to 1,36 %. The activity of the blood service implemented method of plasma quarantine resulting annually rejected from 0,32 % to 0,23 % as a result of the identified markers of HCV. Pathogen inactivated plasma volume increased in 3 times, the platelet concentrate in 3,2 times.

*Conclusion.* To ensure the safety of donated blood and its components in the blood service effectively the modern technology use for to prevention transmission of the HCV: quarantine of plasma, donor selection and development, inactivation of pathogens. The degree of implementation in practice of nonpaid voluntary blood transfusions significantly increased and is characterized by regional features in recent years.

**Key words:** hepatitis C, prevention, blood donation, plasma quarantine of, inactivation pathogens in blood components.

клинические и эпидемиологические особенности этой инфекции [2]. Важнейшей клинико-эпидемиологической особенностью ВГС является хронический потенциал. Формирование хронического вирусного гепатита С (ХВГС) имеет место у 60–75% лиц с впервые диагностированным заболеванием, а по данным некоторых авторов – даже у 80% [3].

В целом, в России за период 1999–2013 гг. заболеваемость ХВГС увеличилась в 3 раза – с 12,9 до 39,26 на 100 тыс. населения с максимальным показателем 42,57 на 100 тыс. населения в 2009 г. Такая динамика является следствием улучшения лабораторной диагностики хронических гепатитов, а также объективно отражает неблагоприятную эпидемическую ситуацию с распространением вирусных гепатитов [4].

В структуре вероятных путей передачи доминирует заражение при выполнении медицинских манипуляций (25,6% у мужчин и 57,1% у женщин). Социально-экономическая значимость ХВГС определяется наиболее высокой распространенностью среди молодых людей, которые составляют основную часть донорского потенциала в субъектах Российской Федерации: число больных ХВГС в возрасте 20–39 лет составляло 61% от всех случаев ХВГС в 2010 г. [5].

Самый ранний маркер, обнаруживаемый в крови при инфицировании ВГС, – вирусная рибонуклеиновая кислота (РНК). Наиболее ранний период ее выявления составляет 1–3 недели с момента инфицирования. Определено, что внедрение тестирования РНК вируса гепатита С снижает риск посттрансфузионного заражения до 1,1 на 1 млн донаций [6].

Сероконверсия при заражении ВГС наступает от 5 до 50 недель. Через 1–2 недели после обнаружения РНК ВГС может определяться нуклеокапсидный антиген, на 5–6-й неделе детектируются специфические иммуноглобулины [7].

Особенностью ВГС является его уникальная способность к изменчивости и образованию иммунологически различающихся антигенных вариантов – квазивидов, способных ускользать от иммунного контроля. В связи с этим тестирование донорской крови на маркеры гепатита С является значимым фактором обеспечения безопасности в службе крови. Вместе с тем, используемые для скрининга образцов донорской крови серологические и NAT-методы имеют пороговый уровень детекции, что не исключает полностью риск передачи трансфузионно-трансмиссивных вирусных инфекций (ТТИ) [8].

**Цель исследования** – изучение организационных аспектов профилактики передачи ВГС с донорской кровью и ее компонентами.

## Материалы и методы

Проведен анализ показателей отраслевых статистических наблюдений Минздрава России по форме № 39 «Отчёт станции, отделения переливания крови, больницы, ведущей заготовку крови», а также данных пояснительных записок к ним за период с 2009 по 2013 г. Аналитические данные представлены, исходя из административного деления Российской Федерации на федеральные округа (ФО). Обследование донорской крови проводилось в соответствии с требованиями нормативных документов. В крови доноров при скрининге ТТИ определяли антитела к ВГС иммуноферментными или иммунохемилюминесцентными методами с использованием диагностических тест-систем, разрешенных для этой цели. Статистическая обработка материала проводилась с использованием компьютерных программ Microsoft Excel.

## Результаты и обсуждение

Установлено, что частота выявления антител к ВГС у доноров крови и ее компонентов в течение 2009–2013 гг. постепенно снизилась более чем в 1,5 раз, составляя в среднем  $0,97 \pm 0,08\%$  (табл. 1).

Снижение частоты выявления доноров с маркерами ВГС связано с повышением эффективности отбора доноров и развития безвозмездного донорства крови и ее компонентов. Так, за период 2011–2013 гг. доля добровольных безвозмездных доноров увеличилась с 91,2% до 95,6%, при этом в 23% субъектов РФ в 2013 г. безвозмездные доноры составили 100% [9]. Это соответствует доктрине Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), что самыми безопасными донорами крови являются добровольные безвозмездные доноры из групп населения низкого риска.

Следует отметить, что в европейских странах частота выявления ВГС у доноров варьирует в широких пределах. Так, по итогам 2011 г. в Германии этот показатель составлял 0,06%, во Франции – 0,03%. Наиболее высокие показатели распространенности маркеров ВГС у доноров зарегистрированы в Литве (1,53%), Греции (1,20%), Эстонии (0,96%) [10].

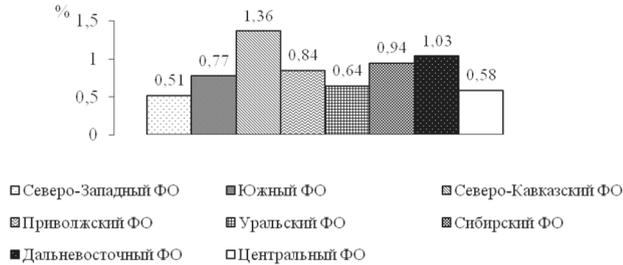
Процентное число доноров, у которых выявлены маркеры ВГС, существенно отличается в различных регионах Российской Федерации (рис. 1). Так, по итогам 2013 г., наиболее частое выявление маркеров ВГС у доноров наблюдалось в учрежде-

Таблица 1

**Частота выявления маркеров вируса гепатита С у доноров в 2009–2013 гг.**

Маркеры инфекций	% от общего количества доноров				
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Антитела к вирусу гепатита С	1,20	1,10	1,00	0,77	0,79

ниях службы крови Северо-Кавказского и Дальневосточного федеральных округов (ФО). Значительно меньше было доноров с маркерами ВГС в учреждениях службы крови в Северо-Западном и Центральном ФО.



**Рис. 1.** Частота выявления маркеров вируса гепатита С у доноров в 2013 г. в различных федеральных округах России

Для обеспечения вирусной безопасности переливания компонентов применяются современные методы лабораторного тестирования, карантинизация плазмы, патогенинактивация плазмы и тромбоцитов.

Причиной организации карантинного хранения плазмы послужила вероятность получения ложноотрицательного результата при исследовании образцов крови от доноров с начальной стадией инфекции в период «серонегативного окна».

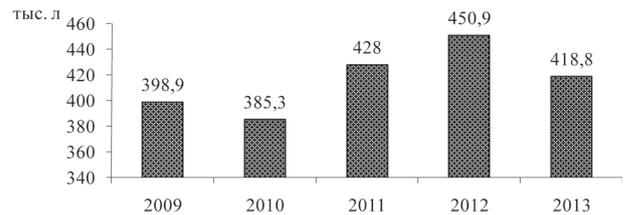
Согласно методике карантинизации, свежемороженную плазму (СЗП), полученную от доноров, хранили при температуре ниже  $-25^{\circ}\text{C}$  в течение 180 суток. При отсутствии у донора по окончании срока карантинизации клинических и лабораторных признаков гемотрансмиссивных инфекций СЗП выдавали для клинического использования в лечебные учреждения или для производства препаратов крови.

Карантинизация СЗП широко применяется не только в Российской Федерации, но и в других странах Европы; при этом процентное соотношение карантинизированной СЗП варьирует в широких пределах: в Австрии — 26%, Греции — 15%, Швейцарии — 85% [9]. В Германии и ряде других зарубежных стран процедура карантинизации СЗП, проводимая с 1994 г., позволила снизить остаточный риск посттрансфузионных заражений гемотрансмиссивными инфекциями [11].

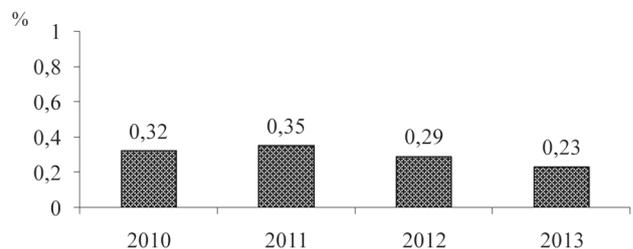
Количество карантинизированной плазмы, выдаваемой для переливания в медицинские организации России, за пять лет наблюдений имело существенную тенденцию к повышению, и в среднем ежегодно было выдано для трансфузии  $416,4 \pm 11,4$  тыс. л карантинизированной СЗП (рис. 2).

В результате повторного исследования для подтверждения вирусной безопасности плазмы по окончании срока карантинного хранения в период с 2010 по 2013 г. было забраковано вследствие вы-

явления маркеров ВГС от 0,32% до 0,23% (медиана 0,31%) объема СЗП (рис. 3).



**Рис. 2.** Объем карантинизированной свежемороженой плазмы, выданной для переливания в медицинские организации России в 2009–2013 гг.



**Рис. 3.** Количество плазмы, изъятой из карантинного хранения по результатам выявления у доноров маркеров вируса гепатита С (% от объема повторно обследованной плазмы)

Однако известны случаи ВГС-инфекции с длительным периодом серологического окна (до 40,8 месяцев) [12] у лиц с иммуносупрессией и у наркоманов [13], а также случаи спонтанного исчезновения антител к ВГС или «сероинверсии» как у иммунодефицитных, так и у иммунокомпетентных пациентов [14, 15]. Описаны подтвержденные случаи инфицирования ВГС после трансфузий карантинизированной плазмы от донора плазмафереза, часто осуществлявшего донации и имевшего продолжительный период «серологического окна» (до 400 дней) после выявления вирусемии [16].

В связи с этим для повышения вирусной безопасности компонентов крови, исключения контаминации реципиентов инфицированными серонегативными компонентами крови в практику службы крови ряда стран введены методы тестирования нуклеиновых кислот (NAT-тестирования) на наличие РНК ВГС [8]. Возможность прямого выявления в донорской крови вирусной РНК (ДНК) NAT-методами позволила существенно сократить период «серологического окна» и тем самым уменьшить риск посттрансфузионного заражения реципиента [17]. В Российской Федерации, согласно требованиям Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.3112-13 «Профилактика вирусного гепатита С», доноры крови и ее компонентов подлежат обязательному обследованию на наличие

РНК ВГС при каждой донации. Введение обязательного молекулярно-генетического тестирования всех донаций крови на наличие наиболее опасных гемотрансмиссивных вирусов — еще один шаг к повышению безопасности гемотрансфузионной терапии.

Дополнительным методом повышения вирусной безопасности компонентов крови является инактивация (редукция) патогенов. Для плазмы в настоящее время применяются технологии с использованием метиленового синего и облучением видимым светом; с добавлением амтосалена и ультрафиолетовым облучением (УФО); применением рибофлавина (витамин В2) и УФО, а также технология «сольвент-детергент». При этом технологии инактивации обладают различной эффективностью. Так, при использовании метиленового синего степень инактивации (в  $\log_{10}$ ) ВГС составляет более 5,75; при использовании амтосалена — более 4,5, рибофлавина — более 3,2 [18, 19].

Инактивация патогенов имеет важное значение для обеспечения вирусной безопасности тромбоцитного концентрата (ТК). Срок хранения ТК составляет 5 суток, и в отношении него неприменим метод карантинизации. Поэтому для инактивации ТК используется метод УФО (320–400 нм) после добавления в компонент амтосалена и обработка тромбоцитов рибофлавином (витамином В2) и последующим УФО (265–370 нм). Разработаны технологии, позволяющие проводить инактивацию тромбоцитного концентрата с помощью УФО без добавления каких-либо химических веществ [20].

За последние годы доля патогенинактивированной плазмы, выданной для переливания в медицинские организации России, увеличилась в 3,1 раза, ТК — в 3,8 раза (табл. 2).

Разработка методов инактивации патогенов в консервированной крови и эритроцитных компонентах сопряжена с объективными трудностями, связанными с высокой светопоглощающей способностью гемоглобина. Предложенные для этой цели новые способы инактивации патогенов в настоящее время проходят клинические испытания [21]. В частности, продемонстрирована возможность применения рибофлавина и УФО для обработки консерви-

рованной крови, сопровождающаяся инактивацией бактерий, простейших и вирусов [22].

Важными аспектами, влияющими на степень внедрения методов инактивации патогенов в практику работы службы крови, являются стоимость оборудования и расходных материалов, производительность обработки компонентов, требуемая высокая степень стандартизации качественного и количественного состава гемокомпонентов.

### Заключение

Для обеспечения безопасности донорской крови и ее компонентов в службе крови России эффективно применяются современные технологии профилактики передачи ВГС: карантинизация плазмы, отбор доноров и развитие безвозмездного донорства, совершенствование лабораторного тестирования, инактивация патогенов. Их степень внедрения в трансфузиологическую практику в последние годы существенно повышается и характеризуется региональными особенностями.

### Литература

1. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н.Н. Пименов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–10.
2. Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. / Г.Ф. Трифонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 267–274.
3. Синайская, Е.В. Современная эпидемиология гепатита С в России / Е.В. Синайская [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. — С. 21–25.
4. Сухорук, А.А. Цирроз печени как исход хронического гепатита С / А.А. Сухорук, О.А. Герасимова, Е.В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 67–71.
5. Ющук, Н.Д. Проблема вирусного гепатита С в Российской Федерации / Н.Д. Ющук [и др.] // Тер. архив. — 2014. — Т. 86, № 10. — С. 77–81.
6. Тарасенко, О.А., Шубина Ю.Ф. Оценка риска гемотрансфузионной передачи вирусного гепатита С / О.А. Тарасенко, Ю.Ф. Шубина // Вестник Российского государственного медицинского университета. — 2010. — № 2. — С. 51–53.
7. Nikolaeva LI, Archakov AI, Blokhina NP, et al. Virus-specific antibody titres in different phases of hepatitis C virus infection. *Viral Hepatitis*. 2002 Nov;9(6):429-7.

Таблица 2

### Применение технологий патогенинактивации плазмы и тромбоцитного концентрата в медицинских организациях России

Показатель	Годы		
	2011	2012	2013
Доля патогенинактивированной плазмы (% от общего объема выданной для переливания плазмы)	2,7	4,5	8,4
Доля патогенинактивированного тромбоцитного концентрата (% от общего количества выданного для переливания тромбоцитного концентрата)	2,2	2,9	8,3

8. Беякова, В.В. Остаточные риски трансфузионно-трансмиссивной передачи ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С в Московском регионе при лабораторном скрининге донорской крови с использованием NAT-технологий / В.В. Беякова [и др.] // Гематология и трансфузиология. — 2014. — Т. 59, № 1. — С. 15–18.
9. Четкин, А.В. Деятельность службы крови Российской Федерации в 2013 году / А.В. Четкин [и др.] // Трансфузиология. — 2014. — Т. 15, № 3. — С. 4–13.
10. van Hoesen LR, Janssen MP, Rautmann G. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. 2011 report // Directorate for the quality of medicines and healthcare of the Council of Europe (EDQM);2014.64 p.
11. Roth WK. Quarantine Plasma: Quo vadis? *Transfusion Medicine & Hemotherapy*. 2010 June;37(3):118-2.
12. Beld M, Penning M, van Putten M, et al. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood*. 1999 Aug;15;94(4):1183-91.
13. Maple PA, McKee T, Desselberger U., Wreghitt T.G. Hepatitis C virus infections in transplantant patients: serological and virological investigations. *J Med Virol*. 1994 Sep;44(1):43-8.
14. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann Intern Med*. 1997 Nov;15;127(10):904-9.
15. Lefrère JJ, Guiramand S, Lefrère F, et al. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1997 Feb;175(2):316-22.
16. Humpe A, Legler TJ, Nübling CM, et al. Hepatitis C virus transmission through quarantine fresh-frozen plasma. *Thromb Haemost*. 2000 Nov;84(5):784-8.
17. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010 Jul;50(7):1495-504.
18. Müller-Breitkreutz K, Mohr H. Hepatitis C and human immunodeficiency virus RNA degradation by methylene blue/light treatment of human plasma. *J Med Virol*. 1998 Nov;56(3):239-45.
19. Keil SD, Bengrine A, Bowen R, et al. Inactivation of viruses in platelet and plasma products using a riboflavin-and-UV-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2015 Mar 3. doi: 10.1111/trf.13030. [Epub ahead of print]
20. Salado W., Sumian C., Dehaut F. et al. In-vitro evaluation of platelet concentrates pathogen reduced with Theraflex uv-platelets procedure. In: Abstracts of the 33rd International Congress of the International Society of Blood Transfusion, in conjunction with the 33rd Congress of the KSBT and the 2014 Congress of the Korean Hematology Societies, Seoul, Korea, May 31-June 5, 2014. *Vox Sang*. 2014 Jun;107 Suppl 1:129.
21. V. Brixner, J. Leibacher, K. Janetzko et al. Validation of the S-303 pathogen inactivation system for RBC components. In: Abstracts of the 23rd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion. Amsterdam, Netherlands. June 2-5, 2013: *Vox Sang*. 2013 Jun;105 Suppl 1:145.
22. Reddy H.L., Doane S.K., Keil S.D. et al. Development of a riboflavin and ultraviolet light-based device to treat whole blood. *Transfusion*. 2013 Jan;53 Suppl 1:131S-136S.
3. Sinajskaja E.V. *Jepidemiologija i infektionnye bolezni*. 2012;6: 21-5 (in Russian).
4. Suhoruk A.A. *Zhurnal infektologii*. 2014;6(1): 67-71 (in Russian).
5. Jushhuk N.D. *Ter. arhiv*. 2014;86(10): 77-81 (in Russian).
6. Tarasenko O.A. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2010; 2:51-3 (in Russian).
7. Nikolaeva LI, Archakov AI, Blokhina NP, et al. Virus-specific antibody titres in different phases of hepatitis C virus infection. *Viral Hepatitis*. 2002. Vol.9(6):429-7.
8. Beljakova V.V. *Gematologija i transfuziologija*. 2014;59(1):15-18 (in Russian).
9. Chechetkin A.V. *Transfuziologija*. 2014;15(3):4-13 (in Russian).
10. van Hoesen LR, Janssen MP, Rautmann G. The collection, testing and use of blood and blood components in Europe. 2011 report // Directorate for the quality of medicines and healthcare of the Council of Europe (EDQM);2014.64 p.
11. Roth WK. Quarantine Plasma: Quo vadis? *Transfusion Medicine & Hemotherapy*. 2010 June;37(3):118-2.
12. Beld M, Penning M, van Putten M, et al. Low levels of hepatitis C virus RNA in serum, plasma, and peripheral blood mononuclear cells of injecting drug users during long antibody-undetectable periods before seroconversion. *Blood*. 1999 Aug 15;94(4):1183-91.
13. Maple PA, McKee T, Desselberger U., Wreghitt T.G. Hepatitis C virus infections in transplantant patients: serological and virological investigations. *J Med Virol*. 1994 Sep;44(1):43-8.
14. AuBuchon JP, Birkmeyer JD, Busch MP. Safety of the blood supply in the United States: opportunities and controversies. *Ann Intern Med*. 1997 Nov 15;127(10):904-9.
15. Lefrère JJ, Guiramand S, Lefrère F, et al. Full or partial seroreversion in patients infected by hepatitis C virus. *J Infect Dis*. 1997 Feb;175(2):316-22.
16. Humpe A, Legler TJ, Nübling CM, et al. Hepatitis C virus transmission through quarantine fresh-frozen plasma. *Thromb Haemost*. 2000 Nov;84(5):784-8.
17. Zou S, Dorsey KA, Notari EP, et al. Prevalence, incidence, and residual risk of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections among United States blood donors since the introduction of nucleic acid testing. *Transfusion*. 2010 Jul;50(7):1495-504.
18. Müller-Breitkreutz K, Mohr H. Hepatitis C and human immunodeficiency virus RNA degradation by methylene blue/light treatment of human plasma. *J Med Virol*. 1998 Nov;56(3):239-45.
19. Keil SD, Bengrine A, Bowen R, et al. Inactivation of viruses in platelet and plasma products using a riboflavin-and-UV-based photochemical treatment. *Transfusion*. 2015 Mar 3. doi: 10.1111/trf.13030.
20. Salado W., Sumian C., Dehaut F. et al. In-vitro evaluation of platelet concentrates pathogen reduced with Theraflex uv-platelets procedure. In: Abstracts of the 33rd International Congress of the International Society of Blood Transfusion, in conjunction with the 33rd Congress of the KSBT and the 2014 Congress of the Korean Hematology Societies, Seoul, Korea, May 31-June 5, 2014. *Vox Sang*. 2014 Jun;107 Suppl 1:129.
21. V. Brixner, J. Leibacher, K. Janetzko et al. Validation of the S-303 pathogen inactivation system for RBC components. In: Abstracts of the 23rd Regional Congress of the International Society of Blood Transfusion. Amsterdam, Netherlands. June 2-5, 2013. *Vox Sang*. 2013 Jun;105 Suppl 1:145.
22. Reddy H.L., Doane S.K., Keil S.D. et al. Development of a riboflavin and ultraviolet light-based device to treat whole blood. *Transfusion*. 2013 Jan;53 Suppl 1:131S-136S.

## References

1. Pimenov N.N. *Jepidemiologija i infektionnye bolezni*. 2012;3:4-10 (in Russian).
2. Trifonova G.F. *Infekcija i immunitet*. 2014;4(3): 267-74 (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Чечеткин Александр Викторович* – директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: bloodscience@mail.ru

*Данильченко Владимир Васильевич* – руководитель научно-организационного отдела Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: miiht@mail.ru

*Касьянов Андрей Дмитриевич* – ведущий научный сотрудник Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н.; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: kaslab52@mail.ru

*Макеев Александр Борисович* – заведующий донорским отделом Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н.; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: mak57spb.@yandex.ru

*Солдатенков Виталий Евгеньевич* – руководитель клинического отдела хирургии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н.; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: soldatvit@yandex.ru

*Чеботкевич Виталий Николаевич* – руководитель лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-56-50, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ CANDIDA SPP. К АНТИФУНГАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТАМ СИСТЕМНОГО ДЕЙСТВИЯ ЭПСИЛОМЕТРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ (E-ТЕСТ) С УЧЕТОМ ВИДО-СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КАНДИД

Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

**Determination of resistance *Candida* spp. to antifungal agents with systemic action epsilometric method (E-test) with the species-specific characteristics of *Candida***

N.S. Bagirova, N.V. Dmitrieva

Russian Cancer Research Center named N.N. Blokhin, Moscow, Russia

### Резюме

Оценка чувствительности антифунгальных препаратов системного действия к *Candida* spp. в последние годы была стандартизирована и уточнена с учетом видо-специфических особенностей кандид. В дополнение к новым значениям клинических ключевых точек было введено новое понятие — эпидемиологическое пороговое значение. Его величина может служить надежным маркером потенциальной резистентности кандид к антимикотикам. В нашем исследовании была протестирована резистентность эпсилOMETРИЧЕСКИМ МЕТОДОМ (E-ТЕСТ) к флуконазолу, вориконазолу, позаконазолу, анидулафунгину, каспофунгину, микафунгину для 294 клинических штаммов *Candida* spp. (2012–2014 гг.), полученных от онкологических больных. Резистентность к азолам в среднем наблюдалась в 47,4 % случаях, к эхинокандинам — в 4,2 % случаях.

**Ключевые слова:** E-тест, *Candida* spp., инвазивный кандидоз, резистентность, клинические ключевые точки, эпидемиологическое пороговое значение, минимальная ингибирующая концентрация.

### Введение

Развитие резистентности кандид к антифунгальным средствам (АФС) диктует дифференцированный подход к лечению ИК в зависимости не только от географического региона, но и от профиля конкретного лечебного учреждения. Определение клинически значимой чувствительности или резистентности грибов к АФС ориентированы на определение клинических конечных точек (ККТ) концентраций препаратов, которые устанавливаются международными организациями по стандартизации лабораторных исследований (CLSI, EUCAST) [1–3]. В настоящее время методы определения чувствительности/резистентности *Candida* spp. in vitro ко многим АФС стандартизированы, что является важным условием корректной оценки получаемых результатов, мониторинга резистентности, адек-

### Abstract

Evaluation of susceptibility of systemic antifungal agents against *Candida* spp. in recent years has been standardized and refined based on species-specific characteristics of *Candida*. In addition to new values clinical breakpoints were introduced epidemiological cutoff value. This value can serve as a sensitive marker of reduced susceptibility to the systemic antifungal agents. In our study was tested the resistance of fluconazole, voriconazole, posaconazole, anidulafungin, caspofungin, micafungin for 294 clinical strains of *Candida* spp. (2012–2014) from specimens of cancer patients. Definition of MIC was performed by epsilometric method (E-test). The resistance to azoles in the average observed in 47.4 %, to echinocandins — in 4.2 %.

**Key words:** E-test, *Candida* spp., invasive candidiasis, resistance, clinical breakpoints, epidemiological cutoff value, the minimum inhibitory concentration.

ватной терапии и профилактики. Следует отметить, что критерии оценки минимальной ингибирующей концентрации (МИК) разных международных организаций (CLSA и EUCAST) отличаются по многим показателям. Кроме того, пока не разработаны стандарты оценки значений МИК для многих видов кандид (например, для вориконазола и *C. glabrata*, в отношении всех видов кандид и позаконазола, для редких видов кандид). До недавнего времени рекомендуемые значения ККТ для оценки уровня резистентности к тому или иному препарату не учитывали видо-специфические особенности кандид, но в настоящее время назрела такая необходимость, ведется активная работа в этом направлении, изменяются критерии оценки получаемых результатов [4–6].

Кроме того, несколько лет назад было введено понятие эпидемиологических пороговых значе-

ний (ЭПЗ) концентраций антимикотиков с целью своевременного прогнозирования развития резистентности в популяции определенного вида грибов [7–11]. ЭПЗ служит своеобразной эпидемиологической меткой, которая разделяет «дикие» штаммы грибов (без мутаций или иных приобретенных механизмов резистентности) и штаммы с мутациями или иными приобретенными механизмами резистентности. Определение ЭПЗ обеспечивает более целенаправленный отбор штаммов для исследования механизмов резистентности с помощью молекулярных методов. Следует отметить, что ЭПЗ не предназначено для использования в качестве подтверждения чувствительности или резистентности *in vivo*, но прогнозировать снижение чувствительности к антифунгальным препаратам возможно, если МИК > ЭПЗ [11–13].

ЭПЗ были установлены для амфотерицина В, флуцитозина, триазолов (флуконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол), эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин и анидулафунгин) и 11 видов *Candida*.

Также стало ясно, что ККТ без учета видоспецифических особенностей кандид нуждаются в пересмотре и усовершенствовании. В таблице 1 [7, 9, 11, 15] отражены результаты пересмотра значений МИК для каждого АФС в связи с определенным видом кандид, установлены видоспецифические ККТ и ЭПЗ. Изменения в оценке значений МИК для АФС усилили связь получаемых значений МИК с клиническим исходом ИК, обеспечили более чувствительный инструмент для выявления резистентности и прогнозирования ее появления.

Таблица 1

**Клинические ключевые точки (ККТ) и эпидемиологические пороговые значения (ЭПЗ) антимикотиков системного действия *in vitro* для *Candida* spp. с учетом видоспецифичности кандид [7, 9, 11, 15]**

Вид <i>Candida</i>	Противогрибковый препарат	МИК < ЭПЗ дикий штамм	ККТ резистентный штамм
<i>C. albicans</i>	Амфотерицин В	≤2	НД*
	Флуконазол	≤0,5	>4
	Вориконазол	≤0,03	>0,5
	Позаконазол	≤0,06	НД
	Каспофунгин	≤0,12	>0,5
	Микафунгин	≤0,03	>0,5
	Анидулафунгин	≤0,12	>0,5
<i>C. parapsilosis</i>	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤2	>4
	Вориконазол	≤0,12	>0,5
	Позаконазол	≤0,25	НД
	Каспофунгин	≤1	>4
	Микафунгин	≤2	>4
	Анидулафунгин	≤2	>4
<i>C. glabrata</i>	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤32	>32
	Вориконазол	≤0,5	НД
	Позаконазол	≤2	НД
	Каспофунгин	≤0,12	>0,25
	Микафунгин	≤0,03	>0,12
	Анидулафунгин	≤0,12	>0,25
<i>C. tropicalis</i>	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤2	>4
	Вориконазол	≤0,06	>0,5
	Позаконазол	≤0,12	НД
	Каспофунгин	≤0,12	>0,5
	Микафунгин	≤0,12	>0,5
	Анидулафунгин	≤0,12	>0,5

Вид Candida	Противогрибковый препарат	МИК < ЭПЗ дикий штамм	ККТ резистентный штамм
C. krusei	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	Все штаммы считать резистентными	
	Вориконазол	≤0,5	>1,0
	Позаконазол	≤0,5	НД
	Каспофунгин	≤0,25	>0,5
	Микафунгин	≤0,12	>0,5
	Анидулафунгин	≤0,12	>0,5
C. lusitaniae	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤2	НД
	Вориконазол	≤0,03	НД
	Позаконазол	≤0,12	НД
	Каспофунгин	≤1	НД
	Микафунгин	≤0,5	НД
	Анидулафунгин	≤2	НД
C. guilliermondii	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤8	НД
	Вориконазол	≤0,25	НД
	Позаконазол	≤0,5	НД
	Каспофунгин	≤2	≥8
	Микафунгин	≤2	≥8
	Анидулафунгин	≤4	≥8
C. kefyr	Флуконазол	≤1	НД
	Вориконазол	≤0,015	НД
	Позаконазол	≤0,25	НД
	Каспофунгин	≤0,03	НД
	Микафунгин	≤0,12	НД
	Анидулафунгин	≤0,25	НД
C. dubliniensis	Амфотерицин В	≤2	НД
	Флуконазол	≤0,5	НД
	Вориконазол	≤0,03	НД
	Позаконазол	≤0,12	НД
	Каспофунгин	≤0,12	НД
	Микафунгин	≤0,12	НД
	Анидулафунгин	≤0,12	НД
C. orthopsilosis	Флуконазол	≤2	НД
	Вориконазол	≤0,06	НД
	Позаконазол	≤0,25	НД
	Каспофунгин	≤0,5	НД
	Микафунгин	≤1	НД
	Анидулафунгин	≤2	НД
C. pelliculosa	Флуконазол	≤4	НД
	Вориконазол	≤0,25	НД
	Позаконазол	≤2	НД
	Каспофунгин	≤0,12	НД

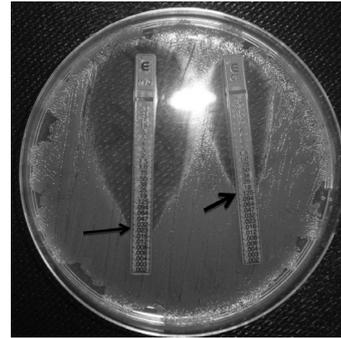
НД\* – нет данных;

ККТ для определения резистентных штаммов не стандартизировано.

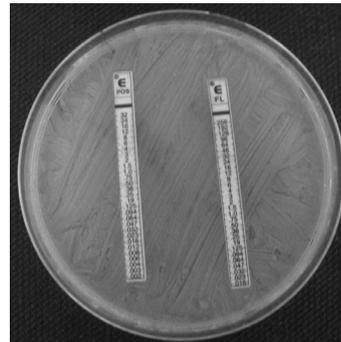
**Цель исследования** — определение значений МИК для АФС в отношении *Candida* spp., выделенных из биоматериалов онкологических больных ИК, анализ эпидемиологических пороговых значений для прогнозирования нарастания резистентности.

### Материалы и методы

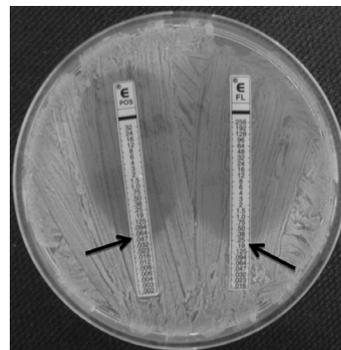
Всего было протестировано 294 штамма (13 видов) *Candida* spp. (*C. albicans* 141 штамм, *C. parapsilosis* 59 штаммов, *C. glabrata* 39 штаммов, *C. tropicalis* 25 штаммов, *C. krusei* 9 штаммов, *C. lusitaniae* 6 штаммов, *C. guilliermondii* и *C. kefyr* — по 4 штамма каждый вид, *C. dubliniensis* и *C. norvegensis* — по 2 штамма каждый вид, *C. nivariensis*, *C. robusta* и *C. utilis* — по 1 штамму каждого вида). Все штаммы выделены из биоматериалов онкологических больных с клинико-микробиологически подтвержденным инвазивным кандидозом, находящихся в Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина (РОНЦ) с февраля 2012 г. по март 2014 г. (кровь — 46, бронхоальвеолярный лаваж — 27, отделяемое из послеоперационных ран — 138, мокрота — 41, плевральная жидкость — 10, моча — 32). Для идентификации чистой культуры дрожжевых грибов использовали масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany). Определение МИК выполняли эсипометрическим методом (Е-тест, Ettest®, BioMerieux, France) на чашках Петри диаметром 140 мм с готовой агаровой средой RPMI (кат. № АЕВ122182, BioMerieux, France). Е-тест — градиентный метод количественного тестирования — позволяет получить значения МИК для широкого ряда АФС. Как видно на рисунках 1–5, при учете значений МИК следует принимать во внимание характер ингибирования роста в связи с определенным классом АФС. Шкала МИК для вориконазола, позаконазола, каспофунгина, микафунгина и анидулафунгина 0,002–32 мкг/мл, для флуконазола — 0,002–256 мкг/мл. Благодаря стабильности и точности стандартного градиента Е-теста, значения МИК являются воспроизводимыми и соответствуют значениям, полученным референс-методом (метод разведений, CLSI). Для оценки полученных значений МИК мы использовали недавно пересмотренные значения ККТ в отношении штаммов 5 самых распространенных видов *Candida* (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*) (см. табл. 1). Ввиду отсутствия утвержденных ККТ для позаконазола и любых видов кандид мы также определяли ЭПЗ (см. табл. 1). ККТ не установлено для АФС и редких видов *Candida*. Однако определены значения ЭПЗ для эхинокандинов и триазолов против 6 видов *Candida* (см. табл. 1), которые в нашем исследовании были выделены также в единичных случаях (*C. lusitaniae*, *C. guilliermondii*, *C. dubliniensis*, *C. kefyr*, *C. orthopsilosis* и *C. pelliculosa*).



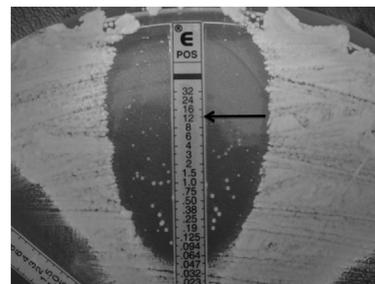
**Рис. 1.** Е-тест. *Candida tropicalis*. Четкое значение МИК каспофунгина 0,125 мкг/мл, МИК микафунгина 0,023 мкг/мл



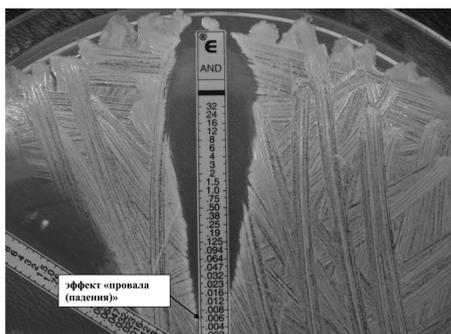
**Рис. 2.** Е-тест. *Candida albicans*. Резистентность к флуконазолу и позаконазолу — отсутствие ингибирования роста



**Рис. 3.** Е-тест. *Candida glabrata*. Различный эллипс (80% ингибирования роста), МИК позаконазола 0,047 мкг/мл, МИК флуконазола мкг/мл 0,25



**Рис. 4.** Е-тест. *Candida albicans*. Макроколонии внутри эллипса (потенциальная гетерорезистентность), МИК позаконазола 12 мкг/мл



**Рис. 5.** Е-тест. *Candida albicans*. Эффект «провала (падения)» — считывание МИК на дне углубления, МИК анидулафунгина 0,006 мкг/мл

## Результаты и обсуждение

По результатам предыдущего мониторинга таксономической структуры возбудителей инвазивных грибковых инфекций в РОНЦ [15], более 95% дрожжевых грибов составляют *Candida* spp. (19 видов), при этом лидирующим видом является *C. albicans* (56,3%), значительно менее часто регистрируется *C. glabrata* (11,8%), *C. parapsilosis* (7,0%), *C. krusei* (5,1%) и *C. tropicalis* (3,3%). В связи с этим основной упор при анализе результатов в распределении значений МИК мы сделали на 5 основных видов *Candida*, составивших 92,9% всех видов кандид в данном исследовании (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* и *C. krusei*) (табл. 2, 3).

Таблица 2

**Распределение значений МИК, полученных эпсилотрическим методом (Е-тест), для 5 видов *Candida* в отношении флуконазола, вориконазола, позаконазола**

Вид <i>Candida</i> (число штаммов)	МИК <ЭПЗ число диких штаммов (%) (диапазон МИК)	МИК >ЭПЗ число штаммов с потенциальной резистентностью (%) (диапазон МИК)	Число резистентных штаммов (%) (диапазон МИК)
<b>ФЛУКОНАЗОЛ</b>			
<i>C. albicans</i> (140)	70 (50) (0,094 – 0,38)	10 (7,1) (2,0 – 3,0)	60 (42,9) (32 – ≥256)
<i>C. parapsilosis</i> (52)	20 (38,5) (0,125 – 1,5)	0	32 (61,5) (24 – ≥256)
<i>C. glabrata</i> (32)	12 (37,5) (0,38 – 16)	0	20 (62,5) (32 – ≥256)
<i>C. tropicalis</i> (25)	25 (100) (0,094 – 1,5)	0	0
<i>C. krusei</i> (8)	0	0	8 (100)
<b>ВОРИКОНАЗОЛ</b>			
<i>C. albicans</i> (140)	56 (40) (0,004 – 0,023)	28 (20) (0,047 – 0,25)	56 (40) (0,75 – ≥32)
<i>C. parapsilosis</i> (48)	12 (25) (0,032 – 0,064)	36 (75) (0,19 – 0,50)	0
<i>C. glabrata</i> (36)	20 (55,6) (0,032 – 0,50)	16 (44,4) (0,75 – ≥32)	НД*
<i>C. tropicalis</i> (24)	6 (25) (0,023 – 0,047)	12 (50) (0,064 – 0,16)	6 (25) (16 – ≥32)
<i>C. krusei</i> (8)	4 (50) (0,16 – 0,25)	0	4 (50) (≥32)
<b>ПОЗАКОНАЗОЛ</b>			
<i>C. albicans</i> (140)	61 (43,6) (0,012 – 0,047)	79 (56,4) (0,064 – ≥32)	НД
<i>C. parapsilosis</i> (59)	57 (96,6) (0,023 – 0,25)	2 (3,4) (1,0 – ≥32)	НД
<i>C. glabrata</i> (39)	6 (15,4) (0,016 – 1,5)	33 (84,6) (6 – ≥32)	НД
<i>C. tropicalis</i> (25)	16 (64) (0,023 – 0,094)	9 (36,0) (0,125 – 0,19)	НД
<i>C. krusei</i> (9)	7 (77,8) (0,25 – 0,50)	2 (22,2) (1,5 – ≥32)	НД

\* – НД, ККТ для определения резистентных штаммов не стандартизировано.

**Распределение значений МИК, полученных эпиллометрическим методом (Е-тест), для 5 видов *Candida* в отношении каспофунгина, микафунгина и анидулафунгина**

Вид <i>Candida</i> (количество штаммов)	МИК <ЭПЗ количество диких штаммов (%) (диапазон МИК)	МИК >ЭПЗ количество штаммов с потенциальной резистентностью (%) (диапазон МИК)	Количество резистентных штаммов (%) (диапазон МИК)
<b>КАСПОФУНГИН</b>			
<i>C. albicans</i> (141)	83 (58,9) (0,016 – 0,094)	52 (36,9) (0,125 – 0,50)	6 (4,2) (0,75 – ≥32)
<i>C. parapsilosis</i> (59)	13 (22,0) (0,032 – 1,0)	27 (45,8) (1,5 – 4,0)	19 (32,2) (6 – ≥32)
<i>C. glabrata</i> (39)	1 (2,6) (0,064)	38 (97,4) (0,125 – 0,25)	0
<i>C. tropicalis</i> (25)	6 (24) (0,094)	19 (76) (0,125 – 0,38)	0
<i>C. krusei</i> (9)	2 (22,2) (0,125 – 0,19)	6 (66,7) (0,38 – 0,50)	1 (11,1) (1,5)
<b>МИКАФУНГИН</b>			
<i>C. albicans</i> (141)	104 (73,8) (0,006-0,023)	35 (24,8) (0,032- 0,50)	2 (1,4) (0,75-2,0)
<i>C. parapsilosis</i> (59)	58 (99,3) (0,008 – 1,5)	0	1 (1,7) (≥32)
<i>C. glabrata</i> (39)	28 (71,8) (0,012 – 0,023)	10 (25,6) (0,032-0,064)	1 (2,6) (0,19)
<i>C. tropicalis</i> (25)	25 (100) (0,023 – 0,094)	0	0
<i>C. krusei</i> (9)	2 (22,2) (0,047- 0,064)	7 (77,8) (0,19- 0,25)	0
<b>АНИДУЛАФУНГИН</b>			
<i>C. albicans</i> (141)	131 (92,9) (0,002 – 0,047)	7 (5) (0,125-0,50)	3 (2,1) (1,0-≥32)
<i>C. parapsilosis</i> (59)	57 (96,6) (0,002 – 2,0)	0	2 (3,4) (≥32)
<i>C. glabrata</i> (39)	39 (100) (0,002 – 0,032)	0	0
<i>C. tropicalis</i> (25)	25 (100) (0,002 – 0,064)	0	0
<i>C. krusei</i> (9)	9 (100) (0,004 – 0,064)	0	0

Триазолы. Резистентность штаммов *Candida* spp. к триазолам развивается главным образом вследствие ингибирования ланостерола, не исключая и иных механизмов. Противогрибковый эффект многих АФС основан на наличии в структуре клеточной мембраны грибов молекулы эргостерола, которая ответственна за эластичность мембраны. Изменение баланса эргостерола в грибковой клетке вызывает нарушения устойчивости и плотности мембраны. На одном из этапов биосинтеза эргостерола образуется промежуточное вещество ланостерол, который с помощью фермента 14- $\alpha$ -деметилазы превращается в эргостерол. 14- $\alpha$ -деметилаза входит в группу ферментов, известных под общим названием цитохром P450. Все ферменты группы цитохрома P450 содержат гематиновый железосодержащий

пигмент. АФС группы азолов связываются с атомом железа гематиновой группы и инактивируют 14- $\alpha$ -деметилазу. Это приводит к нарушению синтеза эргостерола и накоплению ланостерола и других стеролов. Их включение вместо эргостерола в мембрану нарушает структуру и функцию клеточной мембраны. Устойчивость к триазолам может возникнуть в результате изменения количественных или качественных характеристик фермента, ограниченного доступа препарата к мишени либо через механизмы развития множественной лекарственной устойчивости, либо эффлюкс-эффекта (эффект помпы, ускоренное выведение препарата из клетки), либо некоторой комбинации этих механизмов. В нашем исследовании (см. табл. 2) выявлен высокий уровень резистентности к флуконазолу почти

у всех видов, кроме *C. tropicalis*. К флуконазолу резистентны 42,9% (60/140) штаммов *C. albicans*, 61,5% (32/52) штаммов *C. parapsilosis*, 62,5% (20/32) штаммов *C. glabrata*. Следует отметить, что для *C. albicans* в отношении флуконазола в 7,1% (10/140) случаев МИК>ЭПЗ (потенциальная резистентность), то есть в целом в 50% (70/140) случаев прогноз эффективности лечения флуконазолом неблагоприятный. Резистентность *C. albicans* к вориконазолу выявлена в 40% (56/140) случаев, причем 20% (28/140) штаммов с потенциальной резистентностью (МИК>ЭПЗ). Резистентных штаммов *C. parapsilosis* к вориконазолу не выявлено, но зарегистрировано 75% (36/48) штаммов с потенциальной резистентностью (МИК>ЭПЗ). Только 25% (6/24) штаммов *C. tropicalis* резистентны к вориконазолу, но у 50% (12/24) штаммов МИК>ЭПЗ (снижена чувствительность). Половина штаммов *C. krusei* резистентны к вориконазолу, но потенциальной резистентности не выявлено. Вориконазол в 55,6% (20/36) случаях *in vitro* эффективен против *C. glabrata* (МИК< ЭПЗ). Поскольку стандарты для определения резистентных штаммов *C. glabrata* к вориконазолу не разработаны, мы ориентировались на показатель ЭПЗ для выявления потенциальной резистентности (МИК>ЭПЗ), которая составила 44,4% (16/36). Стандарты определения резистентных штаммов кандид к позаконазолу также не разработаны, но стало возможно оценить потенциальную резистентность с целью своевременного ее прогнозирования: для *C. parapsilosis* МИК>ЭПЗ у 3,4% (2/59) штаммов, для *C. albicans* — у 56,4% (79/140) штаммов, для *C. glabrata* — у 84,6% (33/39) штаммов, для *C. tropicalis* — у 36% (9/25) штаммов и для *C. krusei* — у 22,2% (2/9) штаммов.

Таким образом, триазолы могут использоваться в соответствии с национальными рекомендациями как в качестве этиотропной терапии, так и с целью профилактики ИК с учетом вида *Candida*, а также особенностей структуры основных возбудителей ИК и их резистентности к АФС в каждом конкретном стационаре.

Эхинокандины. Для эхинокандинов описаны как общие механизмы развития резистентности, так и ингибирование синтетазы глюконового ферментного комплекса. Резистентность *C. albicans*, *C. tropicalis* и *C. krusei* связана с точечными мутациями в *fks1*-гене. Мутации генов *fks1* и *fks2* ответственны за резистентность к эхинокандинам *C. glabrata*. Эти мутации выражаются в увеличении МИК в 4–30 раз для каспофунгина, в 90–110 раз для анидулафунгина и микафунгина [7, 16]. В нашем исследовании (см. табл. 3) доля резистентных к каспофунгину *C. albicans* составила только 4,2% (6/141). Резистентность к каспофунгину выявлена среди штаммов *C. parapsilosis* (32,2%, 19/59) и *C. krusei* (11,1%, 1/9). Однако при назначении каспофунгина в связи с ИК необходимо учитывать, что

потенциальная резистентность для *C. albicans* составила 36,9% (52/141). Для *C. parapsilosis* потенциальная резистентность к каспофунгину обнаружена у 45,8% (27/59) штаммов, для *C. glabrata* — у 97,4% (38/39) штаммов, для *C. tropicalis* — у 76% (19/25) штаммов, а для *C. krusei* — у 66,7% (6/9) штаммов. Не отмечено резистентности или снижения чувствительности к микафунгину у *C. tropicalis*. *C. krusei*, резистентных к микафунгину, также не выявлено, хотя МИК>ЭПЗ отмечено у 77,8% (7/9) штаммов. Для *C. albicans*, *C. parapsilosis* и *C. glabrata* доля резистентных к микафунгину штаммов составила 1,4% (2/141), 1,7% (1/59) и 2,6% (1/39) соответственно, но в 24,8% (35/141) случаев для *C. albicans* и в 25,6% (10/39) случаев для *C. glabrata* МИК>ЭПЗ (потенциальная резистентность). Анидулафунгин: не отмечено резистентности или МИК>ЭПЗ у *C. glabrata*, *C. tropicalis* и *C. krusei*. Только в 3,4% (2/59) случаев регистрировали резистентность у *C. parapsilosis* и в 2,1% (3/141) случаев — у *C. albicans*. Следует отметить, что потенциальная резистентность *C. albicans* к анидулафунгину составила только 4,9% (7/141). Анидулафунгин и микафунгин отличаются либо отсутствием, либо низкой долей резистентных штаммов, но выявлена определенная доля штаммов, для которых ЭПЗ>МИК (потенциальная резистентность). В дальнейшем следует проводить мониторинг по выявлению подобных штаммов для анидулафунгина с акцентом на *C. albicans*, а для микафунгина — на 3 основных вида (*C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*). Ввиду лидирующей роли *C. parapsilosis* при катетер-ассоциированных инфекциях кровотока весьма существенным фактом является низкий уровень резистентности данного вида к микафунгину и анидулафунгину (1,7% и 3,4% соответственно).

Таким образом, по нашим данным, *in vitro* наиболее эффективными препаратами для этиотропной терапии ИК оказались эхинокандины, которые более активны *in vitro* в сравнении с триазолами.

Эмпирическая антифунгальная терапия при наличии резистентных к препарату штаммов может привести к «прорывным» (т.е. инфекции, возникшие на фоне проводимого лечения) ИК у больных высокого риска, получавших противогрибковую профилактику. Например, при ИК, обусловленном *C. glabrata*, развитие резистентности к АФС зачастую связано с усилением эффлюкс-эффекта (усиленный выброс препарата из грибковой клетки) и с перекрестной резистентностью между всеми триазолами. По результатам нашего исследования *in vitro* определены наиболее эффективные АФС при эмпирической терапии ИК. По нашим данным, к флуконазолу в целом резистентны 46,7% (120/257) штаммов 5 основных видов *Candida spp.* Если учитывать и потенциально резистентные штаммы (3,9%, 10/257), то увеличение резистентности возможно до 50,6% (130/257). К вориконазолу в целом резистентны 25,8% (66/256)

штаммов, но, учитывая 35,9% (92/256) штаммов с МИК>ЭПЗ (потенциальная резистентность), неблагоприятный прогноз эмпирической терапии может составить уже 61,7% (158/256). Из 272 штаммов 147 (54%) *in vitro* были чувствительны к позаконазолу. По нашим данным, потенциальная резистентность к позаконазолу составляет 46% (125/272) для всех 5 видов кандид в целом. В группе эхинокандинов особый интерес в плане целенаправленного отбора штаммов для исследования механизмов резистентности вызывает каспофунгин. Несмотря на низкий уровень резистентности к каспофунгину в целом (9,5%, 26/273), только 38,5% (105/273) штаммов кандид были чувствительны к каспофунгину. Штаммы кандид, резистентные к микафунгину и анидулафунгину, составили всего 1,5% (4/273) и 1,8% (5/273) соответственно.

В нашем исследовании было выделено 8 видов кандид, которые редко регистрируют при ИК: *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr*, *C. dubliniensis*, *C. norvegensis*, *C. nivariensis*, *C. robusta* и *C. utilis*. Значения ЭПЗ установлены [7, 8, 11] только для некоторых из этих видов: *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и *C. dubliniensis*. Согласно нашим данным, для всех штаммов *C. lusitanae* в отношении флуконазола каспофунгина, микафунгина и анидулафунгина МИК<ЭПЗ, то есть у этого вида кандидат не прослеживается снижение чувствительности к большинству АФС. В то же время для 1 из 6 штаммов *C. lusitanae* в отношении вориконазола, для 3 из 6 штаммов *C. lusitanae* в отношении позаконазола МИК>ЭПЗ. Для всех штаммов *C. guilliermondii* в отношении амфотерицина В, флуконазола, вориконазола, микафунгина и анидулафунгина МИК<ЭПЗ. У 3 из 4 штаммов *C. guilliermondii* в отношении позаконазола МИК>ЭПЗ. 3 из 4 штаммов *C. guilliermondii* резистентны к каспофунгину. Для всех штаммов *C. kefyr* в отношении позаконазола, микафунгина и анидулафунгина МИК<ЭПЗ, но для флуконазола (1 из 4 штаммов), вориконазола (4 из 4 штаммов) и каспофунгина (2 из 4 штаммов) МИК>ЭПЗ (потенциальная резистентность). Для всех штаммов *C. dubliniensis* в отношении вориконазола, микафунгина и анидулафунгина МИК<ЭПЗ (дикие штаммы). В то же время для *C. dubliniensis* в отношении флуконазола (1 из 2 штаммов), позаконазола (1 из 2 штаммов) и каспофунгина (1 из 2 штаммов) МИК>ЭПЗ, то есть регистрируются штаммы со сниженной чувствительностью.

Основной целью любого тестирования антимикробного действия препарата *in vitro* является прогноз возможного влияния проводимой терапии на исход инфекционного осложнения, определение терапевтического потенциала и спектра активности как длительно применяемых, так и новых, недавно разработанных препаратов. Следует учитывать, что тестирование чувствительности грибов к АФС проводится в искусственных условиях и в строго ограниченных рамках. При оценке клинического значе-

ния тестирования *in vitro* чувствительности к АФС следует учитывать более чем сорокалетний опыт, согласно которому предсказать исход инфекционного осложнения в связи с выбранной терапией можно, руководствуясь «правилом 90-60» [17]: при противогрибковой терапии благоприятный исход составляет 90% для штаммов, чувствительных к данному препарату, и 60% — для резистентных штаммов.

Процесс, используемый для установления определенных значений ЭПЗ для каждого класса противогрибковых средств, а также изучение связи ЭПЗ с мутациями или иными приобретенными механизмами резистентности (если они известны) находятся под пристальным вниманием специалистов [11]. Значения ЭПЗ и ККТ были уточнены после проведения крупного исследования в рамках международной программы наблюдения за антимикробной резистентностью, действующей с 1997 г. Результаты этого исследования за 2010–2011 гг. суммированы М.А. Pfaller et al. [7] в отношении 3 эхинокандинов (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин) и 4 триазолов (флуконазол, итраконазол, вориконазол, позаконазол). Протестировано 3418 клинических штаммов грибов (методы CLSI), выделенных из различных биоматериалов больных в 4 регионах мира: США (1349 штаммов), Европа (1191 штамм), Латинская Америка (492 штамма), страны Азиатско-Тихоокеанского региона (384 штамма). Предложены новые значения ККТ с учетом видо-специфичности кандид и ЭПЗ для выявления штаммов со сниженной чувствительностью к АФС. По данным этого исследования были сделаны следующие выводы: в целом, уровень резистентности кандид к эхинокандинам и триазолам был низким; уровень резистентности *C. glabrata* в отношении флуконазола и эхинокандинов требует постоянного наблюдения, поскольку резистентность *C. glabrata* к эхинокандинам за последние годы выросла в 3 раза, и фенотипы устойчивости связаны с мутациями в генах *fks* [18]. В таблице 4 представлены результаты нашего исследования в сравнении с зарубежными данными, полученными в рамках SENTRY [7]. Как видно из таблицы 4, по нашим данным (РОНЦ) профиль резистентности *C. albicans* и *C. glabrata* значительно отличается от SENTRY в отношении всех протестированных триазолов. Для *C. parapsilosis* такое же положение в отношении каспофунгина и флуконазола. Для *C. tropicalis* доля резистентных штаммов значительно выше в РОНЦ в отношении вориконазола и позаконазола. Для *C. krusei* данные по вориконазолу и каспофунгину значительно различаются (в РОНЦ резистентность выше). В остальных случаях отмечаются несущественные отличия или сходные результаты, и доля резистентных штаммов в обоих исследованиях либо 0%, либо незначительна. Следует отметить отличия не только по уровню резистентности к триазолам, но и по прогнозу клинической эффективности антифунгальной терапии. Если по данным SENTRY наблю-

дается снижение активности к позаконазолу только у *C. krusei* (15,2%), *C. tropicalis* (5,3%) и *C. albicans* (4,4%), то по нашим данным, за исключением *C. parapsilosis* (3,4%), отмечается значительно более выраженное снижение активности позаконазола в отношении всех остальных основных видов. По данным SENTRY, необходим постоянный мониторинг чувствительности *C. glabrata* к АФС. Изменение ККТ для эхинокандинов и триазолов против *C. glabrata* связано с ростом неудач терапии этими препаратами, поэтому точность и воспроизводимость тестов на чувствительность *C. glabrata* к антимикотикам имеет существенное значение для клинической практики [18, 19, 20]. По данным зарубежных авторов [17, 22, 23], Е-тест имеет высокую категорию соответствия референс-методу (метод разведений в бульоне CLSI), включая и *C. glabrata*, однако степень соответствия между этими

методами при оценке ЭПЗ требует изучения. По данным Ben-Ami R. et al [21], для *C. glabrata* соответствие между Е-тестом и CLSI снижено в отношении вориконазола и каспофунгина. Следует заметить, что в настоящее время для *C. glabrata* в отношении каспофунгина ККТ >0,25 оценивается как резистентность, и таких штаммов в нашем исследовании не зарегистрировано. Ввиду отсутствия рекомендованных ККТ для оценки резистентности *C. glabrata* к вориконазолу мы оценивали ЭПЗ (> 0,5 мкг/мл), и доля таких штаммов в нашем исследовании (44,4%) более чем в 4 раза выше по сравнению с SENTRY (10,5%). И в нашем исследовании, и по результатам SENTRY выявлена низкая резистентность к каспофунгину, микафунгину и анидулафунгину у всех видов кандид, за исключением *C. parapsilosis* в отношении каспофунгина.

Таблица 4

**Сравнение данных исследования в рамках международной программы наблюдения за антимикробной резистентностью (SENTRY, обобщенные данные по 4 регионам) [7] с данными (РОНЦ по 5 основным видам *Candida*)**

Candida spp.	Антифунгальный препарат	% резистентных штаммов	
		РОНЦ Е-тест	SENTRY
<i>C. albicans</i>	Каспофунгин	4,2	0,2
	Микафунгин	1,4	0,1
	Анидулафунгин	2,1	0,0
	Флуконазол	42,9	0,4
	Вориконазол	40,0	0,4
	Позаконазол*	56,4	4,4
<i>C. glabrata</i>	Каспофунгин	0,0	1,6
	Микафунгин	2,6	1,2
	Анидулафунгин	0,0	1,8
	Флуконазол	62,5	8,8
	Вориконазол*	44,4	10,5
	Позаконазол*	84,6	3,5
<i>C. parapsilosis</i>	Каспофунгин	32,2	0,0
	Микафунгин	1,7	0,0
	Анидулафунгин	3,4	0,5
	Флуконазол	61,5	2,1
	вориконазол	0,0	0,2
	Позаконазол*	3,4	2,3
<i>C. tropicalis</i>	Каспофунгин	0,0	0,0
	Микафунгин	0,0	0,0
	Анидулафунгин	0,0	0,0
	Флуконазол	0,0	1,3
	вориконазол	25,0	0,3
	Позаконазол*	36,0	5,3
<i>C. krusei</i>	Каспофунгин	11,1	0,0
	Микафунгин	0,0	0,0
	Анидулафунгин	0,0	0,0
	вориконазол	50,0	1,3
	Позаконазол*	22,2	15,2

\* – МИК>ЭПЗ.

## Заключение

В соответствии с полученными *in vitro* данными по резистентности для терапии ИК, обусловленных *S. albicans*, наиболее подходящими для этиотропной терапии АФС являются эхинокандины; для *S. parapsilosis* — позаконазол, эхинокандины; для *S. glabrata* — эхинокандины; для *S. tropicalis* — представители всех групп изученных АФС; для *S. krusei* — позаконазол и эхинокандины. Следует особо подчеркнуть значение мониторинга по выявлению штаммов с потенциальной резистентностью (ЭПЗ>МИК), чтобы прогнозировать снижение чувствительности к АФС. Полученные нами данные обозначили проблему выбора препарата для этиотропной терапии ИК, обусловленных *S. glabrata*. Сходная ситуация для *S. parapsilosis*, *S. tropicalis* и *S. krusei*. В целом, наиболее высокий потенциал резистентности у кандид выявлен в отношении вориконазола (35,9%), позаконазола (46%) и каспофунгина (52%).

Будущие исследования следует планировать с обязательным включением молекулярного анализа механизмов резистентности для штаммов с МИК>ЭПЗ, чтобы эффективнее отслеживать клиническое значение штаммов со сниженной чувствительностью к АФС.

## Литература

1. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts—third edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
2. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 3rd informational supplement. CLSI M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
3. ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2008. EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. Clin. Microbiol. Infect. 14:398 – 405
4. O. A. Cornely, M. Bassetti, T. Calandra, J. Garbino, B. J. Kullberg, O. Lortholary, W. Meersseman, M. Akova, Arendrup, S. Arikan-Akdogan, J. Bille, Castagnola, M. Cuenca-Estrella, J. P. Donnelly, A. H. Groll, R. Herbrecht, W. W. Hope, H. E. Jensen, C. Lass-Floerl, G. Petrikos, M. D. Richardson, E. Roilides, P. E. Verweij, C. Viscoli and A. J. Ullmann for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 (7): 19 – 37.
5. Maiken Cavling Arendrup. Candida and Candidemia. Susceptibility and Epidemiology. Dan Med J 2013; 60(11): B4698.
6. Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement, M27-S4. 2012
7. Pfaller M.A., Shawn A. Messer, Leah N. Woosley, Ronald N. Jones, Mariana Castanheira. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance. J. Clin. Microbiol. August 2013 Vol. 51 № 8: 2571 – 2581
8. Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, Brown SD, Chaturvedi V, Fowler CL, Ghannoum MA, Johnson EM, Knapp CC, Motyl MR, Ostrosky-Zeichner L, Walsh TJ. Clinical breakpoints for voriconazole and Candida spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 70: 330 – 343
9. Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D, CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and Candida: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. Drug Resist. Updat. 2010; 13:180 – 195
10. Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for Candida spp., Cryptococcus neoformans, and Aspergillus fumigatus: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2011; 69:45 – 50
11. Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of Candida spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. J. Clin. Microbiol. 2012; 50:2846 – 2856
12. Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of Candida glabrata. J. Clin. Microbiol. 2012; 50:1199 – 1203
13. Pfaller MA, Woosley LN, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Significance of molecular identification and antifungal susceptibility of clinically significant yeasts and moulds in a global antifungal surveillance programme. Mycopathologia 2012; 174:259 – 271
14. Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and Candida revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. Drug Resist Updat 2011, doi:10.1016/j.drup.2011.01.004
15. Багирова, Н.С. *In vitro* активность флуконазола и вориконазола против дрожжевых грибов, выделенных у онкологических больных / Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева, В.А. Качатурова // Сопроводительная терапия в онкологии. — 2007. — № 1-2. — С. 73 – 81.
16. Arendrup M. C., G. Garcia-Effron, C. Lass-Floerl, A. Gomez Lopez, J. Luis Rodriguez-Tudela, M. Cuenca-Estrella, and D.S. Perlin. Echinocandin Susceptibility Testing of Candida Species: Comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, Disk Diffusion, and Agar Dilution Methods with RPMI and IsoSensitest Media. Antimicrob. Agents and Chemother., Jan. 2010; 54 (1): 426 – 439
17. Cuesta Isabel, Concha Bielza, Manuel Cuenca-Estrella, Pedro Larranaga, and Juan L. Rodriguez-Tudela. Evaluation by Data Mining Techniques of Fluconazole Breakpoints Established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and Comparison with Those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Antimicrob. Agents and Chemother., Apr. 2010; 54(4): 1541 – 1546
18. Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D., Jimenes-Ortigosa C., Canania J., Booker R., et al. Increasing echinocandin resistance in Candida glabrata: clinical failure correlates

with presence of FKS mutation and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56:1724-32

19. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: diagnosis procedures. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18(7): 9-18

20. Shields R.K., Nguyen M.N., Press E.G., Updike C.L., Clancy C.J. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with *Candida glabrata* invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2013; 57: 3528-35

21. Ben-Ami R., Y. Hilerowicz, A. Novikov, M. Giladi. The impact of new epidemiological cutoff values on *Candida glabrata* resistance rates and concordance between testing methods. *Diagnostic Microbiol. And Infect Dis.* 2014; 79: 209-213

22. Cuenca-Estrella M., A. Gomez-Lopez, A. Alastruey-Izquierdo, L. Bernal-Martinez, I. Cuesta, M.J. Buitrago, and J.L. Rodriguez-Tudela. Comparison of the VITEK 2 Antifungal Susceptibility System with the CLSI and the EUCAST Broth Microdilution Reference methods and with the Sensititre Yeast-One and the Etest Techniques for the Detection in Vitro of Antifungal Resistance in Yeasts. *J. Clin. Microbiol.*, May 2010 ; 48 (5): 1782 – 1786

23. Pfaller M.A., L. Boyken, R. J. Hollis, J. Kroeger, S. A. Messer, S. Tendolkar, and D. J. Diekema. Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Posaconazole and Voriconazole and *Candida* spp. as Determined by 24-Hour CLSI Broth Microdilution. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49(2): 630 – 637

## References

- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts—third edition. CLSI document M27-A3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
- Clinical and Laboratory Standards Institute. 2008. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 3rd informational supplement. CLSI M27-S3. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA
- ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). 2008. EUCAST definitive document EDef 7.1: method for the determination of broth dilution MICs of antifungal agents for fermentative yeasts. *Clin. Microbiol. Infect.* 14:398 – 405
- O. A. Cornely, M. Bassetti, T. Calandra, J. Garbino, B. J. Kullberg, O. Lortholary, W. Meersseman, M. Akova, Arendrup, S. Arikan-Akdagli, J. Bille, Castagnola, M. Cuenca-Estrella, J. P. Donnelly, A. H. Groll, R. Herbrecht, W. W. Hope, H.E. Jensen, C. Lass-Floerl, G. Petrikos, M. D. Richardson, E. Roilides, P. E. Verweij, C. Viscoli and A. J. Ullmann for the ESCMID Fungal Infection Study Group (EFISG). ESCMID\* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (7): 19 – 37.
- Maiken Cavling Arendrup. *Candida* and *Candidaemia*. *Susceptibility and Epidemiology.* *Dan Med J* 2013; 60(11): B4698.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Fourth Informational Supplement, M27-S4. 2012
- Pfaller M.A., Shawn A. Messer, Leah N. Woosley, Ronald N. Jones, Mariana Castanheira. Echinocandin and Triazole Antifungal Susceptibility Profiles for Clinical Opportunistic Yeast and Mold Isolates Collected from 2010 to 2011: Application of New CLSI Clinical Breakpoints and Epidemiological Cutoff Values for Characterization of Geographic and Temporal Trends of Antifungal Resistance. *J. Clin. Microbiol.* August 2013 . – Vol. 51 № 8: 2571 – 2581
- Pfaller MA, Andes D, Arendrup MC, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Alexander BD, Brown SD, Chaturvedi V, Fowler CL, Ghannoum MA, Johnson EM, Knapp CC, Motyl MR, Ostrosky-Zeichner L, Walsh TJ.. Clinical breakpoints for voriconazole and *Candida* spp. revisited: review of microbiologic, molecular, pharmacodynamic, and clinical data as they pertain to the development of species-specific interpretive criteria. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 70: 330 – 343
- Pfaller MA, Andes D, Diekema DJ, Espinel-Ingroff A, Sheehan D, CLSI Subcommittee for Antifungal Susceptibility Testing. Wild-type MIC distributions, epidemiological cutoff values and species-specific clinical breakpoints for fluconazole and *Candida*: time for harmonization of CLSI and EUCAST broth microdilution methods. *Drug Resist. Updat.* 2010; 13:180 – 195
- Pfaller MA, Castanheira M, Messer SA, Moet GJ, Jones RN. Echinocandin and triazole antifungal susceptibility profiles for *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, and *Aspergillus fumigatus*: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiologic cutoff values to characterize resistance in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2009). *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2011; 69:45 – 50
- Pfaller MA, Diekema DJ. Progress in antifungal susceptibility testing of *Candida* spp. by use of Clinical and Laboratory Standards Institute broth microdilution methods, 2010 to 2012. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50:2846 – 2856
- Pfaller MA, Castanheira M, Lockhart SR, Ahlquist AM, Messer SA, Jones RN. Frequency of decreased susceptibility and resistance to echinocandins among fluconazole-resistant bloodstream isolates of *Candida glabrata*. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50:1199 – 1203
- Pfaller MA, Woosley LN, Messer SA, Jones RN, Castanheira M. Significance of molecular identification and antifungal susceptibility of clinically significant yeasts and moulds in a global antifungal surveillance programme. *Mycopathologia* 2012; 174:259 – 271
- Pfaller MA, Diekema DJ, Andes D, Arendrup MC, Brown SD, Lockhart SR, et al. Clinical breakpoints for the echinocandins and *Candida* revisited: integration of molecular, clinical, and microbiological data to arrive at species-specific interpretive criteria. *Drug Resist Updat* 2011, doi:10.1016/j.drup.2011.01.004
- Bagirova N.S., Dmitrieva N.V, Hachaturova V.A. In vitro aktivnost' flukonazola i vorikonazola protiv drozhzhevnyh gribov, vydelennyh u onkologicheskikh bol'nyh. *Soprovoditel'naja terapija v onkologii*, 2007; № 1-2. С. 73-81
- Arendrup M. C., G.Garcia-Effron, C. Lass-Floerl, A. Gomez Lopez, J. Luis Rodriguez-Tudela, M. Cuenca-Estrella, and D.S. Perlin. Echinocandin Susceptibility Testing of *Candida* Species: Comparison of EUCAST EDef 7.1, CLSI M27-A3, Etest, Disk Diffusion, and Agar Dilution Methods with RPMI and IsoSensitest Media. *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Jan. 2010; 54 (1): 426 – 439
- Cuesta Isabel, Concha Bielza, Manuel Cuenca-Estrella, Pedro Larranaga, and Juan L. Rodriguez-Tudela. Evaluation by Data Mining Techniques of Fluconazole Breakpoints Established by the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) and Comparison with Those of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). *Antimicrob. Agents and Chemother.*, Apr. 2010; 54(4): 1541 – 1546
- Alexander B.D., Johnson M.D., Pfeiffer C.D., Jimenes-Ortigosa C., Canania J., Booker R., et al. Increasing echinocandin resistance in *Candida glabrata*: clinical failure correlates with presence of FKS mutation and elevated minimum inhibitory concentrations. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56:1724-32

19. Cuenca-Estrella M., Verweij P.E., Arendrup M.C., Arikan-Akdagli S., Bille J., Donnelly J.P. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: diagnosis procedures. Clin. Microbiol. Infect. 2012; 18(7): 9-18

20. Shields R.K., Nguyen M.N., Press E.G., Updike C.L., Clancy C.J. Caspofungin MICs correlate with treatment outcomes among patients with Candida glabrata invasive candidiasis and prior echinocandin exposure. Antimicrob. Agents Chemother. 2013; 57: 3528-35

21. Ben-Ami R., Y. Hilerowicz, A. Novikov, M. Giladi. The impact of new epidemiological cutoff values on Candida glabrata resistance rates and concordance between testing methods. Diagnostic Microbiol. And Infect Dis. 2014; 79: 209-213

22. Cuenca-Estrella M., A. Gomez-Lopez, A. Alastruey-Izquierdo, L. Bernal-Martinez, I. Cuesta, M.J. Buitrago, and J.L. Rodriguez-Tudela. Comparison of the VITEK 2 Antifungal Susceptibility System with the CLSI and the EUCAST Broth Microdilution Reference methods and with the Sensititre Yeast-One and the Etest Techniques for the Detection in Vitro of Antifungal Resistance in Yeasts. J. Clin. Microbiol., May 2010 ; 48 (5): 1782 – 1786

23. Pfaller M.A, L. Boyken, R. J. Hollis, J. Kroeger, S. A. Messer, S. Tendolkar, and D. J. Diekema. Wild-Type MIC Distributions and Epidemiological Cutoff Values for Posaconazole and Voriconazole and Candida spp. as Determined by 24-Hour CLSI Broth Microdilution. J. Clin. Microbiol. 2011; 49(2): 630 – 637

---

*Авторский коллектив:*

*Багирова Наталья Сергеевна* – ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н.; тел.: +7-916-247-17-69, e-mail: nbagirova@mail.ru

*Дмитриева Наталья Владимировна* – заведующая лабораторией микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, д.м.н., профессор; тел. +7-985-070-75-44, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

## ЭПИЗОТИЧЕСКИЙ ОЧАГ КОКЛЮША У ОБЕЗЬЯН ВИДА PAPIO GAMADRYAS

А.Ю. Медкова<sup>1</sup>, Г.И. Каратаев<sup>1</sup>, З.В. Шевцова<sup>2</sup>, А.З. Матуа<sup>2</sup>, Е.Г. Семин<sup>1</sup>, А.А. Амичба<sup>2</sup>,  
Л.Н. Синяшина<sup>1</sup>, И.Г. Конджария<sup>2</sup>, В.С. Баркая<sup>2</sup>, З.Я. Миквабия<sup>2</sup>, А.Л. Гинцбург<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
им. Н.Ф. Гамалеи, Москва, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт экспериментальной патологии и терапии  
Академии наук Абхазии, Сухум, Абхазия

### Epizootic pertussis focus of hamadryad baboons

A.Yu. Medkova<sup>1</sup>, G.I. Karataev<sup>1</sup>, Z.V. Shevtsova<sup>2</sup>, A.Z. Matua<sup>2</sup>, E.G. Semin<sup>1</sup>, A.A. Amichba<sup>2</sup>, L.N. Sinyashina<sup>1</sup>,  
I.G. Kondzariya<sup>2</sup>, V.S. Barkaya<sup>2</sup>, Z.Ya. Mikvabia<sup>2</sup>, A.L. Gintsburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Science Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Science Research Institute of Experimental Pathology and Therapy of Abkhazian Academy of Sciences, Sukhum, Abkhazia

### Резюме

*Введение.* Изучение патогенеза и иммунитета при коклюше затруднено в связи с отсутствием адекватной экспериментальной модели. Описанный нами ранее экспериментальный коклюш у половозрелых обезьян Старого Света сопровождался развитием характерных клинико-лабораторных признаков коклюша при отсутствии кашля. В процессе отбора обезьян для дальнейшей работы по совершенствованию экспериментальной модели для изучения коклюша у неполовозрелых павианов гамагрилов неожиданно были обнаружены специфические противокклюшные антитела.

*Цель.* Выявление источника бактерий *B. pertussis* и пути их передачи павианам гамагрилам, а также изучение реакции организма серопозитивных неполовозрелых павианов на вторичный контакт с возбудителем коклюша при экспериментальном заражении.

*Результаты.* 18 обследованных павианов гамагрилов разного пола, размещённые в двух соседних вольерных клетках, находились в состоянии соматического здоровья. В сыворотке крови всех животных и одного из сотрудников по уходу за животными были выявлены специфические антитела класса IgG и IgM к возбудителю коклюша. Методом ПЦР в режиме реального времени из материала назофарингеальных мазков зарегистрированы единичные геном-эквиваленты *B. pertussis* у рабочего по уходу за животными и трёх павианов гамагрилов в возрасте 7–9 месяцев. Серопозитивные неполовозрелые павианы гамагрилы были экспериментально заражены вирулентными бактериями *B. pertussis* 475. Результаты определения количества геном-эквивалентов *B. pertussis* и относительного количества специфических IgG и IgM у неполовозрелых павианов гамагрилов после экспериментального заражения были сопоставимы с таковыми у взрослых, дважды инфицированных обезьян. Гуморальный иммунный ответ характеризовался бустерным эффектом с быстрой элиминацией возбудителя.

*Заключение.* Зарегистрирован случай передачи бактерий *B. pertussis* павианам гамагрилам естественным

### Abstract

*The absence of an adequate experimental animal model makes difficult study of immunity against whooping cough and its pathogenesis. Experimental whooping cough reported by us earlier in pubescent non-human primates of the Old World was accompanied by specific clinical and laboratory marks in the absence of cough. The possibility of pertussis modelling while experimental whooping cough in impuberal hamadryad baboons was investigated. In the process of selection of monkeys for the further studies for perfecting of experimental model for pertussis research unexpectedly were detected specific pertussis antibodies in impuberal hamadryad baboons.*

*The aim of the study: revealing of source of infection and transmission of pertussis to hamadryad baboons and investigation of response of antibody-positive impuberal hamadryad baboons to secondary contagion by *B. pertussis* bacteria while experimental infection.*

*Results.* 18 veterinary checked, somatically healthy hamadryad baboons of various gender managed in two neighboring cages. Specific pertussis IgM and IgG antibodies were found in blood serum of all the animals and one of the monkey keepers. By real-time PCR in nasopharyngeal swabs of the monkey keeper and three 7- and 9-month-old hamadryad baboons were registered single *B. pertussis* genom equivalents. Seropositive impuberal hamadryad baboons were experimentally challenged by virulent *B. pertussis* 475 strain. Quantity of *B. pertussis* genom equivalents and percentage of IgM and IgG antibodies in impuberal hamadryad baboons after experimental infection were detected. These results were comparable with such received after secondary experimental challenge of monkeys by *B. pertussis*. Humoral immune response was characterized by booster effect and rapid *B. pertussis* elimination.

*Conclusion.* The case of transmission of *B. pertussis* bacteria to hamadryad baboons by natural contagion and epizootic focus of pertussis in apery conditions were registered. In dynamics of immune response and level of bacterial load in experimentally infected impuberal and pubescent hama-

путем и эпизоотический очаг коклюша в условиях питомника. Не выявлено значимых различий в динамике развития иммунного ответа и бактериальной нагрузки у экспериментально инфицированных неполовозрелых и половозрелых павианов гамадрилов. Показана возможность передачи бактерий *B. pertussis* без характерного коклюшного кашля от человека к обезьяне и от обезьяны к обезьяне. Описаны перспективы изучения коклюша на экспериментальной модели обезьян Старого Света.

**Ключевые слова:** коклюш, бактерии *B. pertussis*, передача возбудителя инфекции, эпизоотия, экспериментальное заражение, обезьяны Старого Света, геном-эквивалент, иммуноглобулины.

## Введение

Коклюш — антропонозное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями *Bordetella pertussis*, передающееся в естественных условиях воздушно-капельным путем. Индекс контагиозности 70–100%. Современный коклюш отличается разнообразными формами клинического течения. Типичные формы коклюша с пароксизмальным кашлем встречаются все реже. Атипичные формы коклюша протекают без характерных для этого заболевания симптомов и чаще у подростков и взрослых, а также у вакцинированных детей. Ведущую роль в диагностике коклюша занимают лабораторные показатели инфекции. В последние десятилетия достигнуты значительные успехи в изучении патогенеза заболевания и специфической профилактики, однако многие вопросы так и остаются открытыми. Отсутствие адекватной экспериментальной модели коклюша усложняет изучение механизмов и типов иммунного ответа при заболевании и после вакцинации, при персистенции возбудителя и бактерионосительстве. Выживание *B. pertussis* в окружающей среде крайне ограничено. Источником распространения коклюша считаются кашляющие больные. Сведения о распространении *B. pertussis* бессимптомными носителями ограничены. Возбудитель коклюша патогенен для человека, и нет никаких данных о животных — переносчиках возбудителя или резервуаре инфекции. Попытки использования для изучения коклюша лабораторных животных — мышей, морских свинок, крыс, поросят, обезьян — с разным успехом предпринимаются с начала прошлого века [1–5]. На моделях животных невозможно оценить кашель. Наиболее распространенная «мышинная модель» не позволяет экстраполировать результаты экспериментов непосредственно на людей. Для изучения заболеваний человека более близкой и адекватной экспериментальной моделью являются обезьяны [6]. Лабораторно-клиническое изучение показателей экспериментального коклюша описано нами у половозрелых обезьян Старого Света [3]. Интраназальное

*dryad baboons were not revealed significant differences. The possibility of asymptomatic *B. pertussis* transmission from man to monkey and from monkey to man without definitive spasmodic cough was reviewed. Pertussis research perspectives using experimental model of non-human primates of the Old World were marked.*

**Key words:** pertussis, *Bordetella pertussis* bacteria, natural contagion, transmission of pertussis infection, epizootic focus, experimental challenge, non-human primates of the Old World, genom equivalent, pertussis antibodies.

заражение бактериями *B. pertussis* макак резусов, макак яванских, макак японских и павианов гамадрилов в возрасте от 3 до 5 лет сопровождалось развитием характерных клинико-лабораторных признаков коклюша при отсутствии пароксизмального кашля. Полученные результаты позволили нам использовать обезьян этого возраста в качестве модели экспериментального коклюша для изучения сроков персистенции возбудителя и выработки специфических антител. С целью совершенствования нашей модели было запланировано заражение вирулентными бактериями *B. pertussis* неполовозрелых детенышей павианов гамадрилов, у которых, по аналогии с новорожденными павианами анубис, интратрахеальное инфицирование могло сопровождаться спазматическим кашлем [4]. При фоновом обследовании, проводимом до начала экспериментального заражения, у троих из пяти детенышей павианов гамадрилов, к нашему удивлению, были обнаружены в сыворотке крови специфические антитела к бактериям *B. pertussis*. Серопозитивные детеныши павианов гамадрилов могли быть инфицированы возбудителем коклюша только естественным путем. Возможность естественного заражения коклюшем обезьян была описана у высших человекообразных приматов в открытых вольерах зоопарка в Швеции в 1990 г. [7]. Для подтверждения факта естественного инфицирования обезьян и характеристики очага необходимо было выявить источник возбудителя и изучить распространённость коклюша среди других обезьян. Для этого необходимо было проведение лабораторно-клинического обследования неполовозрелых павианов гамадрилов, их сородичей и соседей по вольерным клеткам, а также рабочих по уходу за животными. Косвенное подтверждение инфицированности бактериями *B. pertussis* серопозитивных павианов гамадрилов было возможно также при изучении ответной реакции организма обезьян на вторичный контакт с возбудителем коклюша после экспериментального заражения. Сопоставление защитной реакции организма обезьян, инфицированных бактериями

*B. pertussis* естественным и экспериментальным путем, представляет дополнительный интерес для оптимизации модели коклюша.

**Цель исследования** — выявление источника бактерий *B. pertussis* и пути их передачи павианам гамадрилам, а также изучение реакции организма серопозитивных неполовозрелых павианов на вторичный контакт с возбудителем коклюша после экспериментального заражения.

### Материалы и методы

Исследования проводили на базе Сухумского питомника обезьян НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии. Всего было обследовано 18 павианов гамадрилов в возрасте от 7 месяцев до 18 лет из двух разных семей, проживающих в отдельных соседних вольерных клетках. Кроме того, проведено лабораторно-клиническое обследование и сбор анамнеза у сотрудников питомника, ухаживающих за животными (рабочих по уходу за животными).

Для общей анестезии обезьян применяли Золетил 50/100 мг в концентрации 10 мг/мл (0,03 — 0,04 мл). Каждому животному проводили премедикацию ксилазингидрохлоридом в дозе 20 мг/мл. Серопозитивным павианам в возрасте 7, 8 и 9 месяцев (идентификационные номера 31033, 31037 и 31040) интратрахеально вводили вирулентные бактерии *B. pertussis* 475 в количестве 10<sup>9</sup> в 1 мл раствора фосфатного буфера (рН 7,0 — 7,2).

Лабораторно-клиническое обследование включало: визуальный осмотр носоглотки, измерение температуры тела, определение общего клинического и биохимического анализа крови, идентификацию возбудителя коклюша и определение титра специфических антител.

Материал для выявления колонизации верхних дыхательных путей обезьян бактериями *B. pertussis* и персистенции возбудителя коклюша получали с задней стенки глотки с помощью назофарингеальных тампонов.

Бактериологический посев проводили на селективной среде КУА (казеиново-угольный агар) с добавлением ампицилина 25 мг/мл с идентификацией выросших колоний путем микроскопии после окраски по Граму и в реакции агглютинации со специфическими противокклюшными сыворотками к агглютиногенам 1, 2 и 3 *B. pertussis* («Медгамал» ФГБУ ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России).

Для выделения ДНК смывы с назофарингеальных тампонов центрифугировали 10 мин при 12000 об/мин (центрифуга «Eppendorf», Германия), осадок ресуспендировали в 100 мкл раствора фосфатного буфера. Суспензию обрабатывали раствором гуанидинтиоцианата с последующей

сорбцией ДНК на магнитном сорбенте фирмы «Promega» США [8]. Выявление ДНК бактерий *B. pertussis* проводили методом ПЦР в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с помощью разработанной нами тест-системы [8].

Общий анализ крови и содержание глюкозы определяли на анализаторах — Particle Counter Model PCE -21 и Biochem SA (Германия).

Специфические антитела IgG и IgM к коклюшному токсину (КТ) и филаментозному гемагглютинину (ФГА) определяли в реакции ИФА Ridascreen (Германия).

Наблюдение за обезьянами вели круглосуточно в течение 14 дней после заражения с помощью видеорегистратора Datakam (Тайвань) и веб-камеры.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2007 и методов статистического анализа, принятых в биологии и медицине [9]. Для каждого исследуемого параметра определяли среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения величин использовали параметрический t-критерий Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

#### *Обследование павианов гамадрилов и обслуживающего персонала для выявления лабораторно-клинических признаков коклюша*

На момент обследованная три неполовозрелых павиана (31033, 31037 и 31040) и 15 павианов гамадрилов разного возраста и пола — сородичи и соседи по клеткам 3 детенышей — находились в состоянии соматического здоровья. Поведение животных, поедаемость корма, температура тела и общеклинические показатели крови соответствовали норме. Не было зарегистрировано увеличения общего количества лейкоцитов и уровня глюкозы в крови, характерных для начала развития коклюшной инфекции. Клинических признаков и лабораторных показателей коклюша не было выявлено и при амбулаторном обследовании сотрудников питомника. В анамнезе сотрудников на протяжении двух предшествующих обследованию месяцев респираторных инфекций, длительного кашля и контактов с больными коклюшем не было.

В сыворотке крови у всех обследованных обезьян и у одного из рабочих по уходу за животными были выявлены специфические антитела к возбудителю коклюша класса IgG и IgM в разных концентрациях. Максимальное количество IgG было обнаружено у рабочего по уходу за животными и двух павианов гамадрилов: 9-месячного детеныша 31033 и его матери 31835 (табл.).

Относительное количество IgG у остальных животных составляло 0,11 — 0,30. Максимальное количество IgM обнаружено у обезьян в возрасте 4 и 16 лет (31918 и 31565), находившихся в разных

**Результаты лабораторного обследования павианов гамадрила, размещённых в двух клетках, и рабочего по уходу за животными**

Клетка	№ обезьяны	Возраст	Относительное значение IgG*	Относительное значение IgM*	ГЭ** в 5 мкл образца
Клетка 1	31565	16 лет	0,55±0,03	0,40±0,02	н. о.
	31835	6 лет	0,81±0,05	0,14±0,02	н. о.
	32038	1 год	0,30±0,02	0,01±0,01	н. о.
	31556	18 лет	0,30±0,02	0,30±0,02	н. о.
	32017	11 лет	0,28±0,02	0,23±0,02	н. о.
	32004	1,8 лет	0,20±0,02	0,23±0,01	н. о.
	32005	1,8 лет	0,13±0,01	0,19±0,01	н. о.
	31961	3 года	0,19±0,01	0,10±0,01	н. о.
	32042	9 мес.	0,22±0,02	0,03±0,01	н. о.
	31952	3 года	0,22±0,01	0,50±0,03	н. о.
	32037	9 мес	0,48±0,02	0,14±0,01	2–3
Клетка 2	31918	4 года	0,15±0,02	0,49±0,02	н. о.
	31959	3 года	0,25±0,02	0,15±0,02	н. о.
	31960	3 года	0,11±0,01	0,14±0,02	н. о.
	31551	3 года	0,27±0,01	0,26±0,03	н. о.
	31919	4 года	0,19±0,02	0,19±0,02	н. о.
	32040	7 мес	0,30±0,02	0,02±0,01	1–2
	32033	9 мес	0,48±0,05	0,14±0,02	2–3
Рабочий по уходу за животными		50 лет	0,91±0,06	0,13±0,01	2–3

\*Относительное значение специфических антител к возбудителю коклюша определено из соотношения ОПi/ОПК+, где ОПi – оптическая плотность i-го образца, ОПК+ – оптическая плотность К+ (по двум повторам).

ГЭ\*\* в 5 мкл образца количество геном-эквивалентов *B. pertussis* в 5 мкл образца (материалы и методы).

Н.о. – не определяли.

клетках. У других обезьян антитела IgM не выявили. У рабочего по уходу за животными уровень IgM был ниже 11 МЕ/мл, что, по классификации фирм-изготовителя тест-системы, интерпретируется как отрицательный результат.

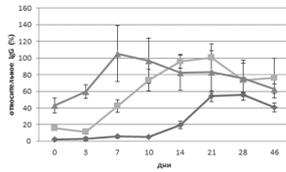
Для определения уровня специфических иммуноглобулинов в сыворотках крови обезьян нами использованы тест-системы Ridascreen (Германия), предназначенные для анализа сыворотки крови человека. Тестирование этих тест-систем на панели сывороток обезьян макак резусов и павианов гамадрилов показало, что значения оптической плотности (ОП) образцов сыворотки животных, не имевших контакта с возбудителем коклюша, как правило, в несколько раз ниже значений ОП сыворотки человека (К-), входящей в набор. Поэтому, с нашей точки зрения, ОП в тесте ИФА исследуемых образцов больше 0,1 (относительное количество в наших экспериментах больше 0,13) может указывать на контакт животного с возбудителем коклюша. В пользу сделанного допущения указывали результаты исследования сывороток крови от 3 павианов гамадрилов из клетки 2, пере-

саженных за 6,5 месяцев до описанных экспериментов в другие клетки. Значение ОП образцов этих сывороток, измеренные при определении IgG и IgM, так же, как и нескольких десятков протестированных ранее отрицательных сывороток, в 3 и более раз оказались ниже соответствующих значений К-сыворотки человека.

Наличие специфических противокклюшных IgG и IgM у большинства из 15 взрослых павианов гамадрилов, размещённых в тех же клетках, что и серопозитивные неполовозрелые павианы (32033, 32037 и 32040), указывало на их инфицированность возбудителем коклюша. Высокий титр IgG у рабочего по уходу за животными говорил о том, что, вероятнее всего, он и был источником инфекции для начала эпизоотического процесса. Развитие эпизоотического очага наблюдается, как правило, при наличии цепи непрерывной передачи возбудителя, поэтому заражение всех животных от одного рабочего по уходу за животными представляется маловероятным.

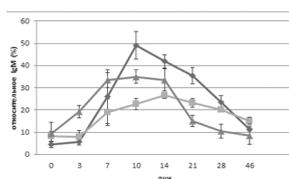
Высокий уровень IgG (рис. 1) в сыворотке крови у половозрелых обезьян Старого Света после

повторного экспериментального инфицирования сохранялся до 18 месяцев [3], тогда как после первого заражения количество IgG, как правило, не превышало (10 – 20% К+) через 2 – 3 месяца [3] (рис. 1).



**Рис. 1.** Динамика изменения относительного количества IgG в сыворотке крови после экспериментальной инфекции половозрелых и неполовозрелых павианов гамадрилов. Ромбы — точки на графике, соответствующие первой экспериментальной инфекции трёх половозрелых павианов гамадрилов вирулентными бактериями *V. pertussis* 475. Квадраты — повторная инфекция половозрелых павианов. Треугольники — экспериментальная интратрахеальная инфекция неполовозрелых павианов гамадрилов. По оси абсцисс — сроки наблюдения (дни), на оси ординат — относительное количество IgG в %, определенное из соотношения  $\frac{ОП_i}{ОПК+}$ , где ОП<sub>i</sub> — средняя по двум измерениям и трём обезьянам оптическая плотность *i*-го образца, ОПК+ — оптическая плотность К+ (по двум измерениям)

Значения специфических иммуноглобулинов IgM у обезьян в наших экспериментах достигали максимума к 7–20-му дню и снижались до близких к фоновому значению к 50-му дню (рис. 2).



**Рис. 2.** Динамика изменения относительного количества IgM в сыворотке крови после экспериментальной инфекции половозрелых и неполовозрелых павианов гамадрилов. Ромбы — точки на графике, соответствующие первой экспериментальной инфекции трёх половозрелых павианов гамадрилов вирулентными бактериями *V. pertussis* 475. Квадраты — повторная инфекция половозрелых павианов. Треугольники — экспериментальная интратрахеальная инфекция неполовозрелых павианов гамадрилов. По оси абсцисс — сроки наблюдения (дни), на оси ординат — относительное количество IgM в %, определенное из соотношения  $\frac{ОП_i}{ОПК+}$ , где ОП<sub>i</sub> — средняя по двум измерениям и трём обезьянам оптическая плотность *i*-го образца, ОПК+ — оптическая плотность К+ (по двум измерениям)

По некоторым данным, у людей, перенесших коклюш, сроки выработки защитных антител от начала манифестного периода составляют в среднем 3–5 недель для IgM и IgG соответственно [10, 11], что в пересчёте на возможные сроки заражения составляет 4–5 недель для IgM и 6–7 недель для IgG. Выявленные отличия сроков выработки противокклюшных антител у человека и обезьян могут быть связаны с особенностью использованной лабораторной модели и с большей инфицирующей дозой при экспериментальном заражении животных.

Оценив значения временных параметров динамики накопления специфических иммуноглобулинов, мы провели ориентировочный анализ возможной картины инфицирования обследованных павианов гамадрилов. Обезьяна 31918, имевшая в крови высокий уровень IgM (0,49) и низкий уровень IgG (0,15), могла быть инфицирована позже остальных — менее 30 дней до взятия крови. Обезьяна с высоким уровнем IgG (0,81) и низким уровнем IgM (0,14) была инфицирована, вероятно, ранее 30 дней до обследования, 1,5–2 месяца назад. Таким образом, серопозитивные детеныши павианов гамадрилов 32033, 32037 и 32040 были инфицированы за 2 или более месяцев до контрольного анализа крови. Высокий уровень IgG (0,91) и низкий уровень IgM (0,14) у рабочего по уходу за животными указывал на то, что коклюш в атипичной форме он перенес около 1,5–2 месяцев назад, но, возможно, это случай бактерионосительства при коклюше, встречающегося у взрослых людей и подростков [8].

Методом ПЦР-РВ в 5 мкл образца ДНК у 3 неполовозрелых павианов гамадрилов в возрасте 7, 8 и 9 месяцев и рабочего по уходу за животными также было зарегистрировано несколько копий геном-эквивалентов бактерий *V. pertussis* (см. табл.), что подтвердило присутствие возбудителя коклюша в верхних дыхательных путях обследуемых. Результаты бактериологического посева смывов с назофарингеальных тампонов на селективную среду КУА с кровью были отрицательными.

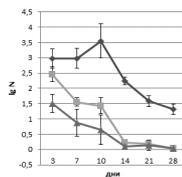
#### *Реакция организма серопозитивных неполовозрелых павианов гамадрилов на контакт с возбудителем коклюша при экспериментальном заражении*

Для экспериментальной инфекции из 18 животных были выбраны три неполовозрелых павиана гамадрила в возрасте 7, 8 и 9 месяцев, у которых при обследовании в носоглотке обнаружили ДНК бактерий *V. pertussis* и в сыворотке крови специфические IgG и IgM антитела к ФГА и КТ *V. pertussis*. Обезьянам интратрахеально инокулировали вирулентные бактерии *V. pertussis* 475. При развитии экспериментального коклюша у обезьян оценивали изменение

визуальных и лабораторных показателей: наличие катаральных явлений, вязкой слизи в верхних дыхательных путях, изменение температуры тела, количества лейкоцитов, уровня глюкозы в крови, выявление бактерий *V. pertussis* в носоглотке (геном-эквивалентов *V. pertussis* в ПЦР-РВ) и уровня специфических IgG и IgM антител. С целью детекции приступов кашля за обезьянами наблюдали круглосуточно с помощью видеорегистратора и веб-камеры.

За время наблюдения не было выявлено внешних признаков нарушения общего состояния здоровья, катаральных явлений в верхних дыхательных путях и образования мокроты, температура тела животных оставалась в обычных для них пределах (37,5–39°C). Не было зарегистрировано кашля. Общее количество лейкоцитов ( $6-8 \times 10^3/\text{мкл}$ ) и глюкозы в периферической крови ( $5-6 \text{ ммоль/л}$ ) не отличалось от значений  $6,7 \pm 0,8 \times 10^3/\text{мкл}$  и  $5,1 \pm 0,6 \text{ ммоль/л}$  соответственно, наблюдаемых в норме у павианов гамадрилов этого возраста, обитающих в Сухумском питомнике [12].

Результаты определения количества геном-эквивалентов (ГЭ) *V. pertussis* у неполовозрелых и половозрелых павианов гамадрилов представлены на рисунке 3.



**Рис. 3.** Динамика изменения количества ГЭ *V. pertussis* 475 после экспериментальной инфекции половозрелых и неполовозрелых павианов гамадрилов. Ромбы — точки на графике, соответствующие первой экспериментальной инфекции трёх половозрелых павианов гамадрилов вирулентными бактериями *V. pertussis* 475. Квадраты — повторная инфекция половозрелых павианов. Треугольники — экспериментальная интранатрахеальная инфекция неполовозрелых павианов гамадрилов. По оси абсцисс — сроки наблюдения (дни), на оси ординат — lg N. N — количество геном-эквивалентов *V. pertussis* в 5 мкл раствора ДНК, выделенной из смывов назофарингеальных тампонов.

При первой экспериментальной инфекции взрослых павианов гамадрилов в течение 7–14 дней наблюдалось размножение бактерий с последующей элиминацией возбудителя в течение 1,5–2 месяцев. Единичные ГЭ регистрировали в носоглотке половозрелых обезьян через 3 месяца и позже [3]. Экспериментальная инфекция серопозитивных павианов гамадрилов развивалась иначе. Размножения бактерий в носоглотке не наблюдали, происходила их полная элиминация к 28-му дню. Кривая колонизации верхних дыхательных путей детёнышей павианов

бактериями *V. pertussis* близка к таковой у взрослых обезьян, дважды зараженных вирулентными бактериями. Несколько меньшее число бактерий *V. pertussis*, регистрируемых в носоглотке молодых павианов гамадрилов на протяжении первых 10 дней, могло быть связано со способом инокуляции (см. рис. 3). Вероятно, при интраназальном введении половозрелым обезьянам в носоглотке адгезируется большее количество бактерий, чем при интранатрахеальном.

При бактериологическом посеве рост коклюшных бактерий на селективной среде наблюдали в течение 2–3 недель (максимум в течение 28 дней) после первого экспериментального инфицирования и 7–10 дней — после второго. Аналогичные результаты были получены нами при обнаружении возбудителя коклюша в лёгких мышей после интраназального заражения [13]. Возможно, это связано с переходом бактерий *V. pertussis* в некультивируемое состояние или с низкой чувствительностью бактериологического метода, которая, по данным разных источников, составляет от 10 до 30% при типичных формах коклюша [11, 14].

С 3-го по 7-й день после повторного инфицирования половозрелых павианов гамадрилов и экспериментально инфицированных серопозитивных неполовозрелых павианов гамадрилов 32033, 32037 и 32040 наблюдали нарастание количества IgG в сыворотках крови (см. рис. 1), достигавших значений, превышающих К+ положительной сыворотки. Количество IgG антител в сыворотках крови однократно инфицированных половозрелых павианов увеличивалось, начиная с 10-го дня и достигало меньших величин, чем при повторном заражении ( $p < 0,001$ ).

Динамика изменения количества IgM антител у взрослых павианов гамадрилов после первого и повторного инфицирования и у экспериментально зараженных вирулентными бактериями *V. pertussis* серопозитивных детёнышей павианов гамадрилов представлены на рисунке 2. В отличие от соответствующих графиков для IgG антител, кривые не имеют выраженных отличий. Не позднее 1,5 месяцев после первого инфицирования наблюдали снижение уровня IgM до значения К-. Следует отметить, что за время наблюдения уровень IgM, в отличие от IgG, не превышал 50% от значений IgM (К+). Пониженный уровень IgM у обезьян, по сравнению с человеком, возможно, связан с недостаточной эффективностью тест-системы Ridascreen (Германия), предназначенной для исследования сывороток человека, а не обезьян.

Динамика изменения количества ГЭ *V. pertussis* и специфических IgG антител у неполовозрелых серопозитивных павианов гамадрилов и взрослых обезьян, дважды инфицированных вирулент-

ными бактериями *B. pertussis*, была качественно идентичной. Значительное отличие измеренных параметров после первого и второго экспериментального заражения выявлено у взрослых обезьян. Повторное инфицирование сопровождалось нарастанием IgG антител и быстрой элиминацией возбудителя. Это позволило нам заключить, что для неполовозрелых павианов гамадрилов экспериментальное заражение бактериями *B. pertussis* было повторным контактом с возбудителем коклюша. Этот вывод подтверждали отсутствие клинических симптомов и изменения лабораторных показателей у серопозитивных детёнышей павианов при инфицировании бактериями *B. pertussis* интактных обезьян.

Следовательно, серопозитивные неполовозрелые павианы гамадрилы 32033, 32037 и 32040 были инфицированы возбудителем коклюша естественным путём, по крайней мере, за 1,5–2 месяца до взятия контрольных (фоновых) анализов крови. Результаты обследования 15 павианов гамадрилов из двух смежных вольерных клеток подтвердили передачу возбудителя коклюша от обезьяны к обезьяне естественным путем, что указывает на возникновение эпизоотического очага.

Независимо от возраста павианов гамадрилов, при естественном пути заражения коклюш, по видимому, протекал без характерного кашля, поскольку не был замечен сотрудниками питомника. Экспериментальный коклюш у других видов обезьян Старого Света в наших опытах также протекал без кашля [3]. Тем не менее, J.M. Warfel et al. при интратрахеальном заражении *B. pertussis* D420 7–9-месячных павианов анубис, близких родственников павианов гамадрилов, у некоторых из них зарегистрировали характерный для типичных форм коклюша спазматический кашель. Однако у макак резусов, так же, как и в наших экспериментах, выявить кашель им не удалось.

Возможно, микробиота верхних дыхательных путей взрослых павианов гамадрилов, макак резусов, макак яванских и макак японских препятствует развитию кашля при экспериментальном заражении *B. pertussis*. Выживаемость и адгезивность вирулентных бактерий *B. pertussis* в лёгких в зависимости от состава микрофлоры показана на мышинной модели. Обработка мышей антибиотиками широкого спектра действия приводила к снижению заражающей дозы, необходимой для развития экспериментальной инфекции в среднем в 100 раз [15].

### Заключение

На момент обследования все обезьяны, обитающие в соседних вольерных клетках Сухумского питомника обезьян НИИ экспериментальной патологии и терапии АНА, находились в состоянии

соматического здоровья и не проявляли признаков заболевания коклюшем. В результате проведенного исследования специфические антитела к возбудителю коклюша были выявлены у большей части павианов гамадрилов. Более детально обследованы три неполовозрелых павиана гамадрила в возрасте 7, 8 и 9 месяцев до и после экспериментального инфицирования вирулентными бактериями *B. pertussis*. Динамика изменения количества ГЭ *B. pertussis* в верхних дыхательных путях неполовозрелых павианов гамадрилов после экспериментального инфицирования, изменение уровня IgG антител в сыворотке крови характеризовались выраженным бустерным эффектом и соответствовали картине, наблюдаемой при двукратном экспериментальном инфицировании взрослых обезьян. Эти результаты, а также отсутствие лабораторных и клинических признаков коклюша после экспериментального заражения неполовозрелых серопозитивных павианов гамадрилов подтвердили факт их естественного заражения коклюшем за 1,5–2 месяца до начала фонового обследования.

Проведенное нами исследование выявило возможность естественного пути передачи бактерий *B. pertussis* павианам гамадрилам от человека, перенесшего коклюш в атипичной форме (без кашля) или (и) являющегося бессимптомным носителем возбудителя инфекции. Заболевание распространялось в процессе передачи бактерий *B. pertussis* от обезьяны к обезьяне, в результате чего значительная часть животных в клетках была инфицирована. Образовался эпизоотический очаг коклюша у павианов гамадрилов. Независимо от возраста обезьян, течение заболевания в результате естественного инфицирования не сопровождалось пароксизмальным кашлем. Таким образом, передача бактерий *B. pertussis* от человека к обезьяне и от обезьяны к обезьяне произошла при отсутствии кашля. Этот факт подтвердил передачу бактерий *B. pertussis* возбудителя коклюша у людей от бактерионосителей и больных коклюшем в атипичных формах. Полученные нами данные позволили предположить, что человек, возможно, не единственный естественный резервуар возбудителя коклюша. Отсутствие отличий в течение экспериментального коклюша у половозрелых и неполовозрелых павианов гамадрилов, инфицированных бактериями *B. pertussis* естественным путем, позволяет использовать для экспериментального моделирования коклюша как неполовозрелых, так и взрослых обезьян Старого Света. Таким образом, экспериментальная модель коклюша у обезьян перспективна для изучения прогностического уровня специфических противокклюшных IgM, IgG и IgA антител, продуцируемых на разных стадиях заболевания, гуморального и клеточного ответа после вакцинации и при персистенции бактерий *B. pertussis* и других параметров

пато- и иммуногенеза, что позволяет формулировать новые подходы к диагностике, лечению и профилактике коклюша.

### Благодарности

Работа финансировалась в рамках Госзадания Минздрава России по теме «Организация геномов и механизмы регуляции генов патогенных микроорганизмов» и Государственного контракта № 13411.1008799.13.152 Минпромторга России «Доклинические исследования живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша». Шифр «2.1 Вакцина коклюш 2013» по теме: «Доклинические исследования живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша».

Авторы выражают глубокую признательность за техническую помощь лаборанту-исследователю ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России Г.М. Корольковой и сотрудникам НИИ экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии И.Н. Дочия и С.Ш. Эмир-оглы за помощь в работе с животными, заведующей отделением анестезиологии и реанимации при Республиканской больнице г. Сухум Н.А. Харчилава — за помощь при внутритрахеальном заражении обезьян.

### Литература

1. Elahi S, Holmstrom J, Gerdt V. The benefits of using diverse animal models for studying pertussis. *Trends. Microbiol.* 2007, 15(10):462-8.
2. Gerdt V. *J. Infect. Dis.* Mouse and pig models for studies of natural and vaccine-induced immunity to *Bordetella pertussis*. 2014, 1; 209 Suppl 1:S16-9.
3. Кубрава, Д.Т. Экспериментальный коклюш у обезьян / Д.Т. Кубрава [и др.] // Вестник РАМН. — 2013. — Вып. 8. — С. 4–8.
4. Warfel JM, Beren J, Kelly VK, Lee G, Merkel TJ. Nonhuman primate model of *Bordetella pertussis*. *Infect. Immun.* 2012, 80(4):1530-6.
5. Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(6): 902-6.
6. Моделирование инфекционных заболеваний человека на лабораторных приматах / Б.А. Лапин [и др.]. — Сочи: Изд-во ООО «Стерх», 2011. — 225 с.
7. Gustavsson OE, Röken BO, Serrander R. An epizootic of whooping cough among chimpanzees in a zoo. *Folia Primatol (Basel).* 1990; 55(1):45-50.
8. Медкова, А.Ю. Выявление инсерционных авирулентных bvg- мутантов *Bordetella pertussis* у больных коклюшем, острой респираторной вирусной инфекцией и практически здоровых людей / А.Ю. Медкова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2010. — № 4. — С. 9–13.
9. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
10. Зайцев, Е.М. Изотипы противокклюшных антител у больных коклюшем на разных сроках заболевания / Е.М. Зайцев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2011. — № 3. — С. 53–56.
11. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко. — М.: Комментарии, 2014. — 176 с.
12. Матуа, А.З. Сравнительно возрастные аспекты иммунного статуса низших обезьян (макак резусов и павианов гамадрилов) : дис. ... к-та биол. наук / А.З. Матуа. — СПб., 2010. — 18 с.
13. Медкова, А.Ю. Накопление авирулентных инсерционных bvg- мутантов *Bordetella pertussis* при экспериментальной инфекции лабораторных мышей / А.Ю. Медкова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2013. — № 4. — С. 22–25.
14. Vestreheim DF, Steinbakk M, Bjørnstad ML, et al. Recovery of *Bordetella pertussis* from PCR-positive nasopharyngeal samples is dependent on bacterial load. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(12):4114-15.
15. Weyrich LS, Feaga HA, Park J, et al. Resident microbiota affect *Bordetella pertussis* infectious dose and host specificity. *J. Infect Dis.* 2014; 209(6):913-21.

### References

1. Elahi S, Holmstrom J, Gerdt V. The benefits of using diverse animal models for studying pertussis. *Trends. Microbiol.* 2007, 15(10):462-8.
2. Gerdt V. *J. Infect. Dis.* Mouse and pig models for studies of natural and vaccine-induced immunity to *Bordetella pertussis*. 2014, Apr 1;209 Suppl 1:S16-9.
3. Kubrava D.T., Medkova A.Yu., Sinyashina L.N., Shevtsova Z.V., et al. Jeksperimental'nyj kokljush u obez'jan. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk.* 2013; 8:28-33 (in Russian).
4. Warfel J.M., Beren J., Kelly V.K., Lee G., et al. Nonhuman primate model of *Bordetella pertussis*. *Infect. Immun.* 2012, vol.80, no.4. pp.1530-1536.
5. Warfel J.M., Beren J., Merkel T.J. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J. Infect. Dis.* 2012, vol. 206, no.6, pp. 902-906.
6. Lapin B.A., Dzhikidze Je.K., Shevcova Z.V., Stasilevich Z.K. Modelirovanie infekcionnyh zabojevanij cheloveka na laboratornyh primatah: Sochi; 2011 (in Russian).
7. Gustavsson O.E., Röken B.O., Serrander R. An epizootic of whooping cough among chimpanzees in a zoo. *Folia Primatol (Basel).* 1990, vol.55, no.1, pp. 45-50.
8. Medkova A.Yu., Alyapkina Yu.S., Sinyashina L.N., Amelina I.P., et al. Vyjavlenie insercionnyh avirulentnyh bvg- mутантов *Bordetella pertussis* u bol'nyh kokljushem, ostroj respiratornoj virusnoj infekciej i prakticheski zdorovyh ljudej. *Children infections.* 2010; 4:19-22 (in Russian).
9. Glantz S.A. // *Mediko-biologičeskaja statistika — Moscow: Praktika, 1999/ 459 C.* (in Russian).
10. Zaytsev E.M., Krasnoproshina L.I., Mazurova I.K., Petrova M.S., et al. // *Izotypy protivokokljushnyh antitel u bol'nyh kokljushem na raznyh srokah zabojevanija.* *J. Microbiol. Epidemiol. Immunol.* 2011 no. 3. pp. 53-56. (in Russian).
11. Babachenco I.V. *Kokljush u detej.* Moscow; 2014 (in Russian).
12. Matua A.Z. Sravnitel'no vozrastnye aspekty immunnogo statusa nizshih obez'jan (makak rezusov i pavianov gamadrilov). *Avt. Ref. Diss. Saint-Petersburg,* 2010. 18 p (in Russian).
13. Medkova A.Ju., Sinjashina L.N., Rumjanceva Ju.P., Voronina O.L., et al. Nakoplenie avirulentnyh insercionnyh bvg- mутантов *Bordetella pertussis* pri jeksperimental'noj infekcii laboratornyh myshej. *Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija.* 2013; 4:22-26 (in Russian).
14. Vestreheim D.F., Steinbakk M., Bjørnstad M.L., Moghadam A., et al. Recovery of *Bordetella pertussis* from PCR-positive nasopharyngeal samples is dependent on bacterial load. *J Clin Microbiol.* 2012; 50(12):4114-15.
15. Weyrich L.S., Feaga H.A., Park J., Muse S.J., et al. *J. Infect Dis.* Resident microbiota affect *Bordetella pertussis* infectious dose and host specificity. 2014; 209(6):913-21.

*Авторский коллектив:*

*Медкова Алиса Юрьевна* — научный сотрудник Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: baburida@yandex.ru

*Каратаев Геннадий Иванович* — ведущий научный сотрудник Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, руководитель лаборатории генетики бактерий, д.б.н.; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: karataevgi@rambler.ru

*Шевцова Зинаида Всеволодовна* — заведующая лабораторией иммунологии и вирусологии Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, д.м.н., профессор, академик РАЕН; тел.: +7-840-226-77-52, e-mail: niiepit@rambler.ru

*Матуа Алиса Зауровна* — старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, к.б.н., доцент; тел./факс: +7-840-226-77-52, +7-840-226-45-17, e-mail: azmatua76@mail.ru

*Семян Евгений Григорьевич* — младший научный сотрудник лаборатории генетики бактерий Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: recitar@mail.ru

*Амицба Астанда Арнольдовна* — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии и лаборатории экспериментальной гематологии Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии; тел.: +7-840-226-77-52, +7-840-226-77-52, e-mail: niiepit@rambler.ru

*Синяшина Людмила Николаевна* — старший научный сотрудник Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, к.м.н.; тел.: 8(499)193-61-90, e-mail: karataevgi@rambler.ru

*Конджария Ирина Георгиевна* — старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, к.б.н., доцент; тел.: +7-840-226-77-52, +7-840-226-77-52, e-mail: niiepit@rambler.ru

*Баркая Владимир Спиридонович* — заместитель директора по науке, заведующий отделом патофизиологии Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, профессор, член-корреспондент РАЕН, тел.: +7-840-226-77-52, e-mail: niiepit@rambler.ru

*Миквабия Зураб Ясонович* — директор Научно-исследовательского института экспериментальной патологии и терапии Академии наук Абхазии, д.м.н., член-корреспондент РАЕН; тел.: +7-940-777-24-66, e-mail: niiepit@rambler.ru

*Гинцбург Александр Леонидович* — директор Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, д.б.н., профессор, академик РАН; тел.: +7(499)193-61-90, e-mail: www.gamaleya.ru

## МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРЕПТОКОККОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА ВО ВЬЕТНАМЕ

А.Г. Носик<sup>1,2</sup>, Ю.Ю. Ильясов<sup>1</sup>, Ф.К. Линь<sup>2</sup>, А.В. Дмитриев<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Институт тропической медицины, Ханой, Вьетнам

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

### The molecular epidemiological characteristics of streptococci isolated from primary school children in Vietnam

A.G. Nosik<sup>1,2</sup>, Yu.Yu. Ilyasov<sup>1</sup>, F.K. Linh<sup>2</sup>, A.V. Dmitriev<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Institute of Tropical Medicine, Ha Noi, Vietnam

<sup>3</sup> Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

**Цель.** Выделение стрептококков групп А, С, G у детей младшего школьного возраста и их характеристика с использованием методов молекулярной эпидемиологии.

**Материалы и методы.** Изоляты стрептококков групп А, С и G выделяли с поверхности миндалин и задней стенки глотки у 1359 детей младшего школьного возраста во Вьетнаме в 2012–2014 гг. Видовую принадлежность стрептококков групп С и G выявляли с помощью экспресс-метода дифференциальной ПЦР-диагностики и секвенирования гена *hnrB*. Наличие генов вирулентности *scpA*, *lmb*, *nga*, *slo* у штаммов *S. anginosus* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* анализировали с использованием ПЦР. *emm*-типирование штаммов *S. pyogenes* проводили согласно методике, опубликованной на сайте Centers for Disease Control and Prevention ([http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/M-ProteinGene\\_typing.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/M-ProteinGene_typing.htm)). Спектр антибиотикорезистентности штаммов определяли диско-диффузионным методом.

**Результаты.** В результате микробиологического исследования материала с миндалин и задней стенки глотки были выделены и идентифицированы 49 штаммов стрептококков группы А (*S. pyogenes*), 8 штаммов стрептококков группы С (4 штамма – *S. anginosus*, по 1 штамму – *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S. parasanguinis*, *S. gordonii*, *S. constellatus*) и 75 штаммов стрептококков группы G (55 штаммов – *S. anginosus*, 8 штаммов – *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, 4 штамма – *S. sanguinis*, 3 штамма – *S. parasanguinis*, 2 – штамма *S. australis*, 2 штамма – *S. constellatus*, 1 штамм – *S. mitis*). Среди 47 штаммов *S. pyogenes* было выявлено 15 *emm*-подтипов, относящихся к 11 *emm*-типам. Доминирующими оказались редко встречающиеся генотипы *emm104.0* и *emm109.1*. Выявлен геномный полиморфизм штаммов *S. anginosus* по наличию генов вирулентности. Все исследованные штаммы были чувствительны к цефалоспорином и ванкомицину и устойчивы к амикацину. 70% штаммов *S. pyogenes* были устойчивы к тетрациклину и 52,5% – к эритромицину.

**Ключевые слова:** патогенные стрептококки, тропический климат, *emm*-типирование, гены вирулентности, антибиотикорезистентность.

#### Abstract

**Objectives.** The goal of the study was to isolate group A, C, and G streptococci from children and characterize them by the methods of molecular epidemiology.

**Materials and methods.** Group A, C, and G streptococci were isolated from tonsils and back wall of pharynx of Vietnamese children during 2012–2014. *cpn60* gene based PCR approach and *rnpB* gene sequencing were used to identify streptococcal species belonging to group C and G streptococci. The presence of *scpA*, *lmb*, *nga*, *slo* virulence genes was analyzed in *S. anginosus* and *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* strain. *S. emm*-typing of *S. pyogenes* was done as published ([http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/M-ProteinGene\\_typing.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/M-ProteinGene_typing.htm)). Antibiotic resistance of the strains was tested by the disk diffusion method.

**Results.** A total of 1359 children were examined. Group A streptococci (*S. pyogenes*) were isolated from 49 children, group C streptococci – from 8 children (4 stains – *S. anginosus*, 1 strain – *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, 1 strain – *S. parasanguinis*, 1 strain – *S. gordonii*, 1 strain – *S. constellatus*), and group G streptococci – from 75 children (55 stains – *S. anginosus*, 8 stains – *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, 4 stains – *S. sanguinis*, 3 stains – *S. parasanguinis*, 2 stains – *S. australis*, 2 stains – *S. constellatus*, 1 stain – *S. mitis*). *emm*-typing of 47 *S. pyogenes* strains revealed 15 different *emm*-subtypes belonging to 11 different *emm*-type. The subtypes *emm104.0* and *emm109.1* were found to be predominant. *S. anginosus* strains under study were genetically heterogeneous for the presence of virulence genes. All tested strains were susceptible to cephalosporins and vancomycin, and resistant to amikacin. A total of 70% and 52,5% of *S. pyogenes* were resistant to tetracycline and erythromycin, respectively.

**Key words:** pathogenic streptococci, tropical climate, *emm*-typing, virulence genes, antibiotic resistance.

## Введение

Стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes*, СГА) являются наиболее частыми возбудителями заболеваний детей различных возрастных групп, а также взрослых. Эти микроорганизмы поражают слизистые оболочки, миндалины, кожу и более глубокие слои тканей, вызывая лимфангит и лимфаденит, фарингиты, скарлатину, пиодермию, рожистое воспаление, целлюлит, некротический фасциит, синдром токсического шока и др. Однако в последние годы было отмечено, что все чаще эти заболевания стали вызывать филогенетически близкие стрептококкам группы А стрептококки групп С и G (СГС и СGG), которые долгое время считались условно-патогенными [1]. Из большого числа видов, относящихся к стрептококкам групп С и G, наибольшее медицинское значение имеют представители трех видов — *Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis*, *Streptococcus anginosus* и *Streptococcus constellatus*. Факторы патогенности, присутствующие у *S. pyogenes*, были обнаружены и среди СГС и СGG, а высокая степень гомологии нуклеотидных последовательностей генов вирулентности и ассоциация этих генов с мобильными генетическими элементами подтвердили гипотезу о существовании горизонтального переноса генов вирулентности между этими видами стрептококков.

В последнее время в литературе все чаще появляются данные об особенностях эпидемиологии стрептококковых заболеваний в тропиках. Были выявлены отличия в частоте выделения патогенных СГА по сравнению с частотой выделения условно-патогенных стрептококков групп С и G (СГС/СGG) у населения, обнаружены отличия в спектре вызываемых заболеваний и местах локализации, выделены новые emm-типы и т.д. Эти данные о генетической гетерогенности возбудителей стрептококковых инфекций в различных географических регионах являются принципиально важными для разработки методики и обоснования применения конкретных вакцинных препаратов.

За исключением небольшого исследования, проводившегося в 1999 г., эпидемиологические данные о стрептококковых заболеваниях во Вьетнаме отсутствуют [2]. Доступность пеницилина и других антибиотиков частично решила проблему высокого уровня заболеваний стрептококковой этиологии и развития таких постстрептококковых осложнений, как ревматическая лихорадка, ревмокардит и гломерулонефрит. Однако широкое необоснованное применение антибиотиков привело к появлению резистентных штаммов, которые являются угрозой для населения Вьетнама, Азии и всего мира.

**Цель исследования** — анализ большой коллекции штаммов стрептококков групп А, С и G, выделенных у детей младшего школьного возраста во Вьетнаме. Работа позволяет сделать заключение об эпидемиологии стрептококковых инфекций верхних дыхательных путей и целесообразности применения во Вьетнаме конкретных антибактериальных препаратов для их предупреждения и лечения.

## Материалы и методы

Во время 6 научных экспедиций в провинции Куанг Чи, Хай Фонг, Тхай Нгуен, Хоа Бинь, Нячанг, Тай Нинь (Вьетнам) в 2012–2014 гг. проведено анкетирование 1359 детей в возрасте 7–10 лет, осуществлен осмотр ротовой полости и верхних дыхательных путей. Материал для исследования забирали стерильным сухим тампоном с поверхности миндалин и задней стенки глотки и немедленно производили посев на агаризованные среды.

Штаммы стрептококков культивировали на плотной питательной среде Columbia Base Agar (HiMedia, Индия) с добавлением 4% лошадиной сыворотки и 3% человеческой эритроцитарной массы или в жидкой питательной среде Todd-Hewitt Broth (HiMedia) при 37°C. Всего было выделено 132 штамма стрептококков различных серологических групп. Серогруппу стрептококков определяли с использованием диагностического набора фирмы «Аквапаст» (Санкт-Петербург) согласно инструкции производителя.

Геномную ДНК выделяли фенол-хлороформенной экстракцией. Видовую принадлежность стрептококков групп С и G определяли с помощью разработанного ранее экспресс-метода дифференциальной ПЦР-диагностики трёх стрептококковых видов (*S. anginosus*, *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* и *S. constellatus*) [3], основанного на использовании видоспецифических праймеров на ген *srpB0*.

emm-тип *S. pyogenes* определяли по методике, опубликованной на сайте Centers for Disease Control and Prevention ([www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol\\_emm-type.htm](http://www.cdc.gov/ncidod/biotech/strep/protocol_emm-type.htm)). Амплифицированные фрагменты ДНК выделяли из агарозного геля с использованием набора «Ахурпреп DNA gel extraction kit» (Ахуген, США). Секвенирование ДНК проводили на секвенаторе CEQTM 8000 (Beckman Coulter, США).

Штаммы *S. anginosus* и *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* анализировали на наличие генов *scpA*, *lmb*, *nga*, *slo*, кодирующих факторы патогенности *S. pyogenes*, распространенность которых среди *S. anginosus* и *S. dysgalactiae subsp. equisimilis* изучена недостаточно [4, 5]. Амплификацию фрагментов ДНК проводили с использованием праймеров

(табл. 1) в следующем режиме: первичная денатурация ДНК – 3 мин при 95°C; 30 циклов амплификации – 15 с при 95°C, 1 мин при температуре отжига праймеров, 1 мин при 72°C; окончательная достройка – 10 мин при 72°C. Электрофорез ПЦР продуктов проводили в 1% агарозном геле, и ДНК визуализировали при помощи бромистого этидия в проходящем УФ-свете.

Оценку чувствительности штаммов к антибактериальным препаратам осуществляли диско-диффузионным методом согласно соответствующим методическим указаниям (МУК 4.12.1890-04). У исследуемых микроорганизмов определяли чувствительность к 10 наиболее часто используемым антибактериальным препаратам: ципрофлоксацину, норфлоксациму, тетрациклину, доксициклину, эритромицину, амикацину, ванкомицину, цефотаксиму, цефепиму и цефтазидиму.

### Результаты и обсуждение

В ходе осмотра ротовой полости и верхних дыхательных путей у детей младшего школьного возраста было обнаружено, что более 15% из них имели признаки поражений органов и тканей верхних дыхательных путей и ротовой полости в виде гиперемии, отёчности, рубцовых изменений слизистых оболочек и увеличения миндалин. Это могло быть связано как с ранее перенесенными инфекциями и/или носительством патогенной и условно-патогенной микрофлоры, так и с острым инфекционным процессом. Наиболее частыми диагнозами явились острый фарингит и острый тонзиллит.

В результате микробиологического исследования материала с миндалин и задней стенки глотки от анкетированных детей, а также дифференциальной ПЦР-диагностики на основании гена *srp60* были выделены и идентифицированы 49 штаммов стрептококков группы А (*S. pyogenes*), 8 штаммов стрептококков группы С (4 штамма – *S. anginosus*, 1 штамм – *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, 3 штамма – видовой принадлежности не определена) и 75 штаммов стрептококков группы G (55 штаммов – *S. anginosus*, 8 штаммов – *S. dysgalactiae*

subsp. *equisimilis*, 12 штаммов – видовой принадлежности не определена).

Штаммы, вид которых не удалось установить методом дифференциальной ПЦР-диагностики на основании гена *srp60*, были охарактеризованы методом секвенирования гена *grpB*, кодирующего РНК-субъединицу эндорибонуклеазы Р, что позволяет выявить видовую принадлежность штаммов [6]. В результате анализа данных секвенирования были получены следующие результаты:

– среди штаммов стрептококков группы С, видовой принадлежности которых была не определена, выявлены штаммы с последовательностями *grpB*, гомологичными таковым *S. parasanguinis* (99%), *S. gordonii* (99%), *S. constellatus* (95%);

– среди штаммов стрептококков группы G, видовой принадлежности которых была не определена, выявлены штаммы с последовательностями *grpB*, гомологичными таковым *S. sanguinis* (99%), *S. parasanguinis* (99%), *S. mitis* (99%) *S. constellatus* (95%), *S. australis* (99%).

С целью выявления доминирующих на территории Вьетнама генотипов *S. pyogenes* был использован метод *emm*-типирования. В результате среди 47 отобранных штаммов *S. pyogenes* было выявлено 15 *emm*-подтипов, относящихся к 11 *emm*-типам, такие как *emm104.0* (8 штаммов), *emm109.1* (6 штаммов), *emm4.0* (4 штамма), *emm12.0* (10 штаммов), *emm12.22* (3 штамма), *emm44.0* (6 штаммов), *emm170.0* (2 штамма), а также *emm170.1*, *emm170.2*, *emm22.0*, *emm75.1*, *emm89.24*, *emm109.0*, *emm8.0*, *emm58* (по 1 штамму каждый). Интересным представляется тот факт, что редко встречающиеся генотипы *S. pyogenes* *emm104.0* и *emm109.1* были широко распространены в популяции вьетнамских штаммов.

У 54 штаммов *S. anginosus* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (группы С и G), выделенных во Вьетнаме, было проанализировано наличие генов *scpA*, *lmb*, *nga*, *slo*, кодирующих факторы патогенности *S. pyogenes* (С5а пептидаза, белок, связывающий ламинин, NAD-гликогидролаза, стрептолизин О соответственно), поскольку данные

Таблица 1

### Праймеры, использованные в работе

Ген	Прямой праймер, 5'→3'	Обратный праймер, 5'→3'
<i>scpA</i>	ACAATGGAAGGCTCTACTGTTTC ( <i>scpA_f</i> )	ACCTGGTGTTTGACCTGAACTA ( <i>scpA_r</i> )
<i>lmb</i>	TTATCATCCAGCGCCTCCTAG ( <i>lmb_f</i> )	GTGGTGATAACTGACTTCTTGGA ( <i>lmb_r</i> )
<i>nga</i>	CACCTACATAAAAAACCGCATCA ( <i>nga_f</i> )	CAAAAGTGACCTCTGACAAGGCTAA ( <i>nga_r</i> )
<i>slo</i>	CTGGTGGTAATACGCTTCCTG ( <i>slo_f</i> )	TCATATTGAGCAACATACGCG ( <i>slo_r</i> )
<i>mpB</i>	YGTGCAATTTTGGATAAT ( <i>mpB_f</i> )	TTCTATAAGCCATGTTTTGT ( <i>mpB_r</i> )

об их распространенности среди *S. anginosus* и *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* крайне ограничены [4, 5, 7, 8]. Как видно из таблицы 2, гены *scrA*, *lmb*, *nga*, *slo* присутствовали у всех проанализированных штаммов *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, тогда как среди 45 штаммов *S. anginosus* было обнаружено 2 генетических варианта (табл. 2).

Устойчивость к антибактериальным препаратам была исследована диско-диффузионным методом у 40 штаммов *S. pyogenes* (группа

А), 6 штаммов *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и 21 штамма *S. anginosus*, относящихся к группам С и G. В результате исследования было выявлено, что все штаммы были чувствительны к цефалоспорином и ванкомицину, что соответствует данным других авторов [9] (табл. 3), в то время как к амикацину все штаммы были устойчивы. При оценке чувствительности к фторхинолонам было обнаружено, что 12 (30,0%) из 40 штаммов СГА и 5 (18,5%) из 27 штаммов СГС/СГГ были устойчивы

Таблица 2

Наличие генов вирулентности у штаммов *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и *S. anginosus*

Вид	Количество штаммов	<i>scrA</i>	<i>lmb</i>	<i>nga</i>	<i>slo</i>
<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>	9 штаммов	+	+	+	+
<i>S. anginosus</i>	17 штаммов	–	–	–	–
	28 штаммов	–	+	–	–

Символы «+» и «-» обозначают наличие и отсутствие гена соответственно.

Таблица 3

## Чувствительность стрептококков групп А, С и G, выделенных во Вьетнаме, к антибактериальным препаратам

Антибиотик	<i>S. pyogenes</i> (40 штаммов, СГА)			<i>S. dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> (6 штаммов, СГС/СГГ)			<i>S. anginosus</i> (21 штамм, СГС/СГГ)		
	Ч (%)	П (%)	У (%)	Ч (%)	П (%)	У (%)	Ч (%)	П (%)	У (%)
<b>Фторхинолоны</b>									
Ципрофлоксацин	24 (60,0)	4 (10,0)	12 (30,0)	3 (50,0)	1 (16,7)	2 (33,3)	18 (85,7)	0 (0)	3 (14,3)
Норфлоксацин	24 (60,0)	2 (5,0)	14 (35,0)	4 (66,6)	1 (16,7)	1 (16,7)	11 (52,4)	3 (14,3)	7 (33,3)
Энрофлоксацин	21 (52,5)	4 (10,0)	15 (37,5)	3 (50)	1 (16,7)	2 (33,3)	15 (71,4)	2 (9,5)	4 (19,1)
<b>Тетрациклины</b>									
Тетрациклин	11 (27,5)	1 (2,5)	28 (70,0)	3 (50,0)	0 (0)	3 (50,0)	11 (52,4)	1 (4,7)	9 (42,9)
Доксициклин	10 (25,0)	0 (0)	30 (75,0)	2 (33,3)	1 (16,7)	3 (50,0)	14 (66,7)	1 (4,7)	6 (28,6)
<b>Макролиды</b>									
Эритромицин	18 (45,0)	1 (2,5)	21 (52,5)	1 (16,7)	0 (0)	5 (83,3)	14 (66,7)	1 (4,7)	6 (28,6)
<b>Аминогликозиды</b>									
Амикацин	0 (0)	0 (0)	40 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)
<b>Цефалоспорины</b>									
Цефтазидим	40 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	0 (0)
Цефепим	40 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	0 (0)
Цефотаксим	40 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	0 (0)
<b>Других групп</b>									
Ванкомицин	40 (100)	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	0 (0)	21 (100)	0 (0)	0 (0)

Ч – чувствительные штаммы, П – штаммы с промежуточной устойчивостью, У – устойчивые штаммы.

к ципрофлоксацину, 14 (35,0%) из 40 штаммов СГА и 8 (29,6%) из 27 штаммов СГС/СГГ — устойчивы к норфлоксацину, и 15 (37,5%) из 40 штаммов СГА и 6 (22,2%) из 27 штаммов СГС/СГГ — устойчивы к энрофлоксацину. Активность препаратов тетрациклинового ряда находилась на достаточно низком уровне: к тетрациклину оказались устойчивыми 28 (70,0%), а к доксициклину — 30 (75,0%) из 40 штаммов СГА. В отношении стрептококков групп С и G также отмечена низкая активность тетрациклинов: 12 из 27 (44,4%) штаммов были устойчивы к действию тетрациклина и 9 из 27 (33,3%) штаммов — к действию доксициклина. 21 штамм (52,5%) СГА и 11 штаммов (40,7%) СГС/СГГ оказались устойчивыми к действию эритромицина.

В данном исследовании выявлен высокий уровень носительства стрептококков групп С и G (6,1%) в носоглотке детей младшего школьного возраста. Интересным представляется тот факт, что распространенность СГС/СГГ среди детей младшего школьного возраста во Вьетнаме в 1,5 раза превышает таковую СГА. Такая тенденция характерна и для Индии, где распространенность СГС/СГГ среди школьников в 8 раз превышает таковую СГА [10]. Таким образом, несмотря на то, что фарингиты по-прежнему значительно реже ассоциированы с СГС/СГГ, чем с СГА, высокий уровень колонизации носоглотки СГС/СГГ указывает на значимость данных возбудителей в патогенезе заболеваний верхних дыхательных путей [1].

Распространенность emm-типов *S. pyogenes*, выделенных на территории Вьетнама, отличалась от таковых в других регионах. В частности, при сравнении 11 emm-типов, выявленных в данном исследовании, с 51 emm-типом, выявленным в ходе исследования в США в 2000–2005 г. [11], только 6 типов оказались общими, при этом к 5 emm-типам, специфичным для Вьетнама, относился 61% штаммов.

В странах с тропическим климатом обнаруживается большое разнообразие emm-типов *S. pyogenes* без ярко выраженного доминирующего типа [12], что согласуется с результатами данной работы. Лишь 4 (emm12, emm4, emm22, emm89) из 8 emm-типов, обнаруженных на Тайване, были обнаружены и во Вьетнаме: к ним принадлежали 40,5% вьетнамских штаммов [13]. Общими для Эфиопии и Вьетнама оказались типы emm12, emm22 и emm75.1: к ним принадлежали 25,5% вьетнамских штаммов [14]. Лишь 2 из 46 emm-подтипов (emm44.0 и emm58.0), выделенных в 2005–2007 гг. на Фиджи, были обнаружены во Вьетнаме [12]. В целом, в популяции вьетнамских штаммов доминировали редко встречающиеся подтипы *S. pyogenes* emm104.0 и emm109.1, а сама популяция характеризова-

лась большим разнообразием emm-подтипов (15 emm-подтипов среди 47 штаммов).

Полученные данные имеют большое значение для выбора и применения вакцинных препаратов. Известно, что многие вакцины эффективны в отношении конкретных emm-типов *S. pyogenes*. Учитывая этот факт, можно предположить, что 26-валентная вакцина [15] будет эффективна лишь в отношении 18% вьетнамских изолятов *S. pyogenes*, а 30-валентная вакцина [16] — в отношении 43% изолятов. Принимая во внимание отсутствие выраженного доминирования определенных emm-типов во Вьетнаме, логично ожидать, что наибольшими преимуществами будет обладать вакцина, разработанная на основании консервативного эпитопа, такая как вакцина J8 [12, 17].

Распространенность генов вирулентности в штаммах *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* оказалась сходной с таковой в штаммах *S. pyogenes* — все четыре анализируемых гена (*scrA*, *lmb*, *nga*, *slo*) присутствовали во всех штаммах.

Ген *lmb* обнаружен у 62% штаммов *S. anginosus* (см. табл. 2), что согласуется с данными литературы о наличии его у *S. anginosus* [5]. В то же время ген *lmb* не был обнаружен среди изолятов *S. anginosus*, выделенных на Тайване в 2007–2011 гг. [8]. Учитывая, что как у *S. pyogenes*, так и у *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* гены *lmb* и *scrA* являются сцепленными, а *scrA* не встречается среди *S. anginosus*, остается открытым вопрос о механизме приобретения гена *lmb* штаммами *S. anginosus*.

В настоящее время отмечено возрастание значений минимальных подавляющих концентраций пенициллина и других антибиотиков для *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis* и *S. pyogenes*, свидетельствуя об изменениях в популяции стрептококков и указывая на необходимость постоянного проведения мониторинга резистентности [9, 18]. Устойчивость СГС и СГГ к эритромицину широко распространена во многих странах и достигает 19% в США, 24% — в Гонконге, более 50% — в Тайване и Японии, но остается пока невысокой в Индии (8%), Германии (5,7%) и Англии (12%) [18–21]. По данным нашего исследования, устойчивость штаммов СГС/СГГ к эритромицину составила 40,7%.

Уровень устойчивости вьетнамских изолятов *S. pyogenes* к эритромицину оказался необычно высоким (52,5% штаммов), в то время как в России он составляет лишь 8% [9]. По-видимому, как эритромицин, так и тетрациклин, к которому оказались устойчивы 70% вьетнамских изолятов, целесообразно использовать в качестве препаратов выбора для эмпирического лечения стрептококковых заболеваний во Вьетнаме ввиду отмечающейся высокой к ним устойчивости.

В Северной Америке, Европе, Индии и России уровень устойчивости к фторхинолонам среди СГА и СГС/СГГ остается низким (менее 1%) [9, 18]. Однако иногда появляются сообщения об устойчивых к фторхинолонам штаммах СГА [22]. В настоящей работе у фторхинолонов была отмечена низкая активность в отношении СГА, резистентность к ципрофлоксацину составила 30%, к норфлоксацину — 35%, к энрофлоксацину — 37,5%, что не позволяет их рекомендовать в качестве средств адекватной терапии в данном регионе. По отношению к СГС/СГГ, выделенным во Вьетнаме, фторхинолоны проявили большую активность.

Настоящее исследование показало, что цефалоспорины III (цефотаксим, цефтазидим) и IV (цефепим) поколения и ванкомицин являются наиболее активными препаратами *in vitro* в отношении протестированных штаммов (см. табл. 3). Именно данные препараты следует считать основными препаратами для лечения заболеваний человека, вызванных стрептококками групп А, С и G. При этом применять ванкомицин, учитывая особенности его действия и спектр воздействия на представителей нормальной микрофлоры, следует лишь при тяжелых, генерализованных формах стрептококковых инфекций.

В целом, данная работа позволила охарактеризовать штаммы стрептококков групп А, С и G, выделенные от детей младшего школьного возраста во Вьетнаме, выявить гетерогенность видов *S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*, *S. anginosus* и *S. pyogenes* и обосновать целесообразность применения антибактериальных препаратов для лечения стрептококковых инфекций.

#### Литература

- Lindbaek M, Hoiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *British Journal of General Practice*. 2005 Aug;55(517):615-9.
- Finger R, Ho SH, Ngo TT, Ritchie CD, Nguyen TN. Rapid streptococcal testing in Vietnamese children with pharyngitis. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 1999;11(1):26-9.
- Ильясов, Ю.Ю. Метод дифференциальной ПЦР-идентификации стрептококков групп С и G / Ю.Ю. Ильясов [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2011. — № 2. — С. 40—43.
- Franken C, Haase G, Brandt C, et al. Horizontal gene transfer and host specificity of beta-haemolytic streptococci: the role of a putative composite transposon containing *scpB* and *lmb*. *Molecular Microbiology*. 2001 Aug;41(4):925-35.
- Asam D, Spellerberg B. Molecular pathogenicity of *Streptococcus anginosus*. *Molecular Oral Microbiology*. 2014 Aug;29(4):145-55.
- Tapp J, Thollesson M, Herrmann B. Phylogenetic relationships and genotyping of the genus *Streptococcus* by sequence determination of the RNase P RNA gene, *rnpB*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2003 Nov;53:1861-71.
- Geyer A, Schmidt KH. Genetic organisation of the M protein region in human isolates of group C and G streptococci: two types of multigene regulator-like (*mgrC*) region. *Molecular and General Genetics*. 2000 Jan;262(6):965-76.
- Chang YC, Lo HH. Identification, clinical aspects, susceptibility pattern, and molecular epidemiology of beta-haemolytic group G *Streptococcus anginosus* group isolates from central Taiwan. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013 Jul;76(3):262-5.
- Козлов, Р.С. Антибиотикорезистентность *S. pyogenes* в России / Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2005. — Т. 7, № 2. — С. 154—166.
- Bramhachari PV, Kaul SY, McMillan DJ, Shaila MS, Karmarkar MG, Sriprakash KS. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* (group G and C streptococcus) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *Journal of Medical Microbiology*. 2010 Feb;59(2):220-3.
- Shulman ST, Tanz RR, Kabat W, et al. Group A streptococcal pharyngitis serotype surveillance in North America, 2000-2002. *Clinical Infectious Disease*. 2004 Aug;39(3):325-32.
- Steer AC, Magor G, Jenney AWJ, et al. e-m and C-Repeat Region Molecular Typing of Beta-Hemolytic Streptococci in a Tropical Country: Implications for Vaccine Development. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009 Aug;47(8):2502-9.
- Wu PC, Lo WT, Chen SJ, Wang CC. Molecular characterization of Group A streptococcal isolates causing scarlet fever and pharyngitis among young children: A retrospective study from a northern Taiwan medical center. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 2014 Aug;47(4):304-10.
- Tewodros W, Kronvall G. M protein gene (emm type) analysis of group A beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique pattern. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005 Sep;43(9):4369-76.
- Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infection and Immunity*. 2002 Apr;70(4):2171-7.
- Dale JB, Penfound TA, Tamboura B, et al. Potential coverage of a multivalent M protein-based group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013 Mar;31(12):1576-81.
- Vohra H, Dey N, Gupta S, et al. M protein conserved region antibodies opsonise multiple strains of *Streptococcus pyogenes* with sequence variations in C-repeat. *Research in Microbiology*. 2005 May;156(4):575-82.
- Behera B, Mathur P, Bhardwaj N, et al. Antibiotic susceptibilities, streptococcal pyrogenic exotoxin gene profiles among clinical isolates of group C or G *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis* & of group G *S. anginosus* group at a tertiary care centre. *Indian Journal of Medical Research*. 2014 Mar;139:438-45.
- Asmah N, Eberspaecher B, Regnath T, Arvand M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* group in Germany. *Journal of Medical Microbiology*. 2009 Feb;58(2):222-7.
- Ip M, Lyon DJ, Leung T, Cheng AFB. Macrolide resistance and distribution of *erm* and *mef* genes among beta-haemolytic streptococci in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Disease*. 2002 Mar;21(3):238-40.
- Brown DFJ, Hope R, Livermore DM, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008 Nov;62:II75-85.
- Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic

*Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2006 Jun;55(2):119-27.

#### References

- Lindbaek M, Hoiby EA, Lermark G, Steinsholt IM, Hjortdahl P. Clinical symptoms and signs in sore throat patients with large colony variant beta-haemolytic streptococci groups C or G versus group A. *British Journal of General Practice*. 2005 Aug;55(517):615-9.
- Finger R, Ho SH, Ngo TT, Ritchie CD, Nguyen TN. Rapid streptococcal testing in Vietnamese children with pharyngitis. *Asia-Pacific journal of public health / Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health*. 1999;11(1):26-9.
- Ильясов Ю. Clinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2011;2:40-3 (in Russian).
- Franken C, Haase G, Brandt C, et al. Horizontal gene transfer and host specificity of beta-haemolytic streptococci: the role of a putative composite transposon containing *scpB* and *lmb*. *Molecular Microbiology*. 2001 Aug;41(4):925-35.
- Asam D, Spellerberg B. Molecular pathogenicity of *Streptococcus anginosus*S. *Molecular Oral Microbiology*. 2014 Aug;29(4):145-55.
- Tapp J, Thollesson M, Herrmann B. Phylogenetic relationships and genotyping of the genus *Streptococcus* by sequence determination of the RNase P RNA gene, *mpb*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2003 Nov;53:1861-71.
- Geyer A, Schmidt KH. Genetic organisation of the M protein region in human isolates of group C and G streptococci: two types of multigene regulator-like (*mgrC*) regionS. *Molecular and General GeneticS*. 2000 Jan;262(6):965-76.
- Chang YC, Lo HH. Identification, clinical aspects, susceptibility pattern, and molecular epidemiology of beta-haemolytic group G *Streptococcus anginosus* group isolates from central Taiwan. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2013 Jul;76(3):262-5.
- Kozlov R.S. Clinicheskaya microbiologiya i antimicrobnaya himioterapiya. — 2005; 7(2):154-66 (in Russian).
- Bramhachari PV, Kaul SY, McMillan DJ, Shaila MS, Karmarkar MG, Sriprakash KS. Disease burden due to *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* (group G and C streptococcus) is higher than that due to *Streptococcus pyogenes* among Mumbai school children. *Journal of Medical Microbiology*. 2010 Feb;59(2):220-3.
- Shulman ST, Tanz RR, Kabat W, et al. Group A streptococcal pharyngitis serotype surveillance in North America, 2000-2002. *Clinical Infectious DiseaseS*. 2004 Aug;39(3):325-32.
- Steer AC, Magor G, Jenney AWJ, et al. emm and C-Repeat Region Molecular Typing of Beta-Hemolytic Streptococci in a Tropical Country: Implications for Vaccine Development. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009 Aug;47(8):2502-9.
- Wu PC, Lo WT, Chen SJ, Wang CC. Molecular characterization of Group A streptococcal isolates causing scarlet fever and pharyngitis among young children: A retrospective study from a northern Taiwan medical center. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*. 2014 Aug;47(4):304-10.
- Tewodros W, Kronvall G. M protein gene (emm type) analysis of group a beta-hemolytic streptococci from Ethiopia reveals unique patternS. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005 Sep;43(9):4369-76.
- Hu MC, Walls MA, Stroop SD, Reddish MA, Beall B, Dale JB. Immunogenicity of a 26-valent group A streptococcal vaccine. *Infection and Immunity*. 2002 Apr;70(4):2171-7.
- Dale JB, Penfound TA, Tamboura B, et al. Potential coverage of a multivalent M protein-based group A streptococcal vaccine. *Vaccine*. 2013 Mar;31(12):1576-81.
- Vohra H, Dey N, Gupta S, et al. M protein conserved region antibodies opsonise multiple strains of *Streptococcus pyogenes* with sequence variations in C-repeatS. *Research in Microbiology*. 2005 May;156(4):575-82.
- Behera B, Mathur P, Bhardwaj N, et al. Antibiotic susceptibilities, streptococcal pyrogenic exotoxin gene profiles among clinical isolates of group C or G *Streptococcus dysgalactiae* subsp *equisimilis* & of group G *S. anginosus* group at a tertiary care centre. *Indian Journal of Medical Research*. 2014 Mar;139:438-45.
- Asmah N, Eberspaecher B, Regnath T, Arvand M. Prevalence of erythromycin and clindamycin resistance among clinical isolates of the *Streptococcus anginosus* group in Germany. *Journal of Medical Microbiology*. 2009 Feb;58(2):222-7.
- Ip M, Lyon DJ, Leung T, Cheng AFB. Macrolide resistance and distribution of *erm* and *mef* genes among beta-haemolytic streptococci in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious DiseaseS*. 2002 Mar;21(3):238-40.
- Brown DFJ, Hope R, Livermore DM, et al. Non-susceptibility trends among enterococci and non-pneumococcal streptococci from bacteraemias in the UK and Ireland, 2001-06. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2008 Nov;62:II75-85.
- Biedenbach DJ, Toleman MA, Walsh TR, Jones RN. Characterization of fluoroquinolone-resistant beta-hemolytic *Streptococcus* spp. isolated in North America and Europe including the first report of fluoroquinolone-resistant *Streptococcus dysgalactiae* subspecies *equisimilis*: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2004). *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2006 Jun;55(2):119-27.

#### Авторский коллектив:

Носик Александра Геннадьевна — научный сотрудник Института экспериментальной медицины, тел 8-981-746-76-24, e-mail: nosik276@gmail.com

Ильясов Юрий Юрьевич — научный сотрудник Института экспериментальной медицины; тел.: 8(812)234-93-19, e-mail: kolpino@hotmail.com

Линь Фам Кхак — научный сотрудник Института тропической медицины, e-mail: bslnhndvn@gmail.com

Дмитриев Александр Валентинович — заместитель директора Института экспериментальной медицины по научной работе; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, д.б.н.; тел.: 8(812)234-68057, e-mail: admirtiev10@yandex.ru

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДЕЛЬТА-СОЧЕТАННОЙ И МНОЖЕСТВЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

В.В. Нечаев<sup>1</sup>, И.П. Федуняк<sup>1,2</sup>, М.Н. Погромская<sup>1,2</sup>, Л.Л. Щербак<sup>2</sup>, Л.Н. Пожидаева<sup>3</sup>,  
В.В. Диевская<sup>2</sup>, А.Ф. Гренберг<sup>2</sup>, И.А. Хмелькова<sup>2</sup>, Ю.М. Шкварок<sup>2</sup>, А.К. Иванов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Управление Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

### Epidemiological features Delta together multiple infection in Saint-Petersburg

V.V. Nechaev<sup>1</sup>, I.P. Fedunyak<sup>1,2</sup>, M.N. Pogromskaja<sup>1,2</sup>, L.L. Scherbak<sup>2</sup>, L.N. Pozhidaeva<sup>3</sup>, V.V. Dievskaya<sup>2</sup>,  
A.F. Gronberg<sup>2</sup>, I.A. Hmelkova<sup>2</sup>, Yu.M. Schkvarok<sup>2</sup>, A.K. Ivanov<sup>4</sup>

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

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

<sup>3</sup>Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance in Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Изучены эпидемиологические особенности дельта-гепатита как сочетанной инфекции в Санкт-Петербурге за 14-летний период (2002–2014 гг.) и клинико-лабораторные данные 232 пациентов (ВГВ+ВГД – первая группа, ВГВ+ВГС+ВГД – вторая группа, ВГВ+ВГС+ВГД+ВИЧ-инфекция – третья группа), госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу им С.П. Боткина в этот период. Выявлен 2-кратный рост суммарных показателей сочетанной инфекции к 2014 г. за счет пациентов первой группы. У 49,6 % больных диагностированы хронические и реже острые формы ВГВ в сочетании с дельта-инфекцией, в 24,5 % случаев дельта инфекция ассоциировалась с хроническими формами гепатита В и С, в 25,9 % случаев имела место множественная инфекция (ХГВ+ХГС+ВГД+ВИЧ). У 75,8 % пациентов определена дельта суперинфекция, у 24,2 % – ко-инфекция. Отмеченный рост сочетаний дельта-гепатита с другими гепатитами в последние годы обусловлен как накоплением эпидемического потенциала хронических гепатитов В и С в популяции, так и увеличением численности «завозных» случаев мигрантами в мегаполис (с 8,8 % до 37,2 %). Цитолитический компонент, характеризующий частотой повышенных показателей активности АлАт в момент госпитализации, был наиболее выражен в первой группе и минимален в третьей группе. Однако средние значения активности АлАт у пациентов 1-й группы при обострениях процесса были в 2 раза ниже, чем во второй и третьей. При острой дельта-инфекции средние значения АлАт и АсАт снижались от 1-й группы к третьей. АсАт в группах имела такие же тенденции, как и АлАт. У пациентов 3-й группы отмечена более высокая летальность по сравнению с другими группами.

**Ключевые слова:** дельта-сочетанная инфекция, эпидемиологические особенности.

### Abstract

Studied the epidemiological features of the delta as a co-infection of hepatitis B in Saint-Petersburg for 14-year period (2002–2014). Clinical and laboratory data of 232 patients admitted to Botkin CIB them during this period. Revealed a 2-fold increase in performance of co-infection (Br + + IOP HIV) by 2014. In 49,6 % of patients (group 1) were diagnosed less often chronic and acute forms of HBV in combination with delta infection. In 24,5 % of cases (group 2) delta infection is associated with chronic hepatitis B and C. In the remaining 25,9 % of the cases (B group) occurred multiple infection (HBV + HCV + HIV + IOP). Based on the clinical and epidemiological and laboratory data in 75,8 % of patients defined delta superinfection, at 24,2 % – co-infection. The marked increase in co-delta infection in recent years due to the accumulation of the potential epidemic of chronic hepatitis B in the population and the increase in the number of imported cases from 8,8 % to 37,2 % of migrants in the city. Cytolytic components, characterized by higher rates of ALT activity was most pronounced in the first group and the third group is minimal. However, the mean activity values for patients of the 3rd group were higher than in the first. ACAT groups had the same tendency as AIAt. Patients third group was a higher mortality, compared with other groups.

**Key words:** delta co-infection, epidemiological features.

## Введение

Дельта-гепатит (ГД) — остро и хронически протекающее инфекционное заболевание, вызываемое дефектным РНК-содержащим дельта-вирусом, возникающее только при наличии репликации в организме вируса гепатита В и осложняющее течение этого заболевания. Исследования последних 20 лет показали, что значительная часть заболеваний печени, ранее считавшихся результатом заражения HBV, на самом деле оказываются следствием одновременного инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита дельта (ВГД). Вакцинация против ВГВ в индустриальных странах привела к снижению циркуляции как одного, так и другого вируса и, как следствие, — к уменьшению заболеваемости сочетанной инфекцией [1, 2]. В связи с этим специалисты из Южной Европы выразили мнение, что дельта-гепатит стал представлять меньшую медицинскую проблему [3]. Однако в последние годы в странах Западной Европы дельта-гепатит стал рассматриваться как возвращающаяся болезнь («emerging disease»), обусловленная увеличением численности мигрантов, особенно в Италии, Франции, Великобритании и Германии [4, 5, 6, 15].

Дельта-гепатит существует в нескольких формах, которые отличаются по частоте возникновения заболевания, его исходам, клиническим проявлениям. Вирус может вызывать состояния, неотличимые от острого вирусного гепатита (ОВГ), а также типичные формы хронического гепатита (ХГ) и цирроза печени (ЦП). Имеются указания о возможности бессимптомного носительства HDV. Дельта-гепатит способствует более тяжелому течению ВГВ, вызывает прогрессирование цирроза печени, приводит к ранней декомпенсации функции печени [7, 11]. Заболевание характеризуется большой тяжестью и высокой летальностью [4, 14]. Вирусный гепатит Д быстро прогрессирует в цирроз печени [1, 8, 9, 11, 16].

В конце 1980-х гг. было определено, что из 350—400 млн хронических носителей HBsAg около 5% (15—20 млн) имеют дельта-гепатит [10]. Считается, что в мире существует 20—25 млн лиц, у которых присутствует ВГД в сочетании с ВГВ [12].

При изучении эпидемиологического статуса и клинических проявлений дельта-гепатита рядом авторов было показано [3, 4], что первичный контакт организма с вирусом дельта может протекать в двух формах: ко-инфекции (одновременное заражение ВГД и ВГВ) и суперинфекции, то есть заражения ВГД хронических носителей HBsAg или пациентов с другими формами хронической HBV-инфекции (хронический гепатит В, ЦП, гепатокарцинома печени). В обоих случаях после инфицирования возникает кратковременная вирусемия.

Возбудитель очень быстро проникает в ядра гепатоцитов, а в крови появляются антитела к антигенам дельта (anti-D-Ab).

Несмотря на большой период с момента открытия дельта-вируса классическая эпидемиология заболевания изучена недостаточно. Санкт-Петербург считается территорией с низким уровнем распространенности ВГВ + дельта-гепатита. В Московском регионе доля сочетанной инфекции, включающей ВГВ + ВГД + ВГС, составила 22,5% [13].

**Цель исследования** — выявление эпидемиологических особенностей дельта-гепатита у больных с различными сочетаниями с вирусных гепатитов В, С и ВИЧ-инфекцией.

## Материалы и методы

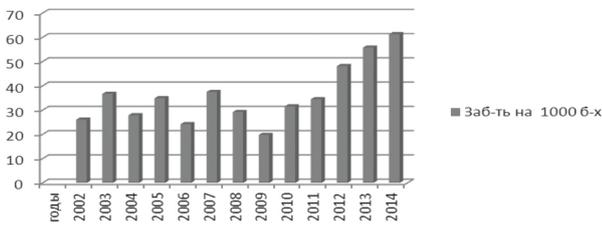
Проведен эпидемиологический анализ регистрационных данных о впервые выявленных заболеваниях дельта-гепатитом в Санкт-Петербурге в различных сочетаниях с вирусными гепатитами, ВИЧ-инфекцией по материалам программы «САУ-инфекция» за 2002—2014 гг. Указанная программа позволяет выявлять сочетанные заболевания при их отдельной регистрации в большом массиве моноинфекций. Всего было зарегистрировано 586 случаев Д-гепатита, подтвержденного обнаружением в крови анти-дельта или дельта-антигена. Проанализированы сведения о 232 больных, госпитализированных в Клиническую инфекционную больницу (КИБ) им С.П. Боткина в 2009—2014 гг. на основании выкопировки клинико-лабораторных и эпидемиологических данных. Изучались основные клинико-лабораторные показатели сочетанной инфекции, оценивался прогноз и исходы заболевания. Выделены три группы больных. Первая группа лиц (121 больной) имела вирусный гепатит В и Д, вторая группа состояла из 53 больных с сочетанием Д-гепатита и вирусных гепатитов В + С. Третья группа (58 человек) включала множественные сочетания Д-гепатита с вирусными гепатитами В и С и ВИЧ. Таким образом, в структуре изученных заболеваний в 49,6% случаев превалировала первая группа, оставшиеся группы были примерно равными (24,5 и 25,9% соответственно). В сравнительном плане (по группам) был изучен социальный портрет больных.

В работе использован эпидемиологический анализ, в который внесены некоторые изменения. Так, расчет показателей распространенности сочетанного дельта-гепатита осуществлялся на 1000 больных хроническим вирусным гепатитом В, пролеченных в стационаре в указанный период.

Статистическая обработка материала проведена традиционными методами.

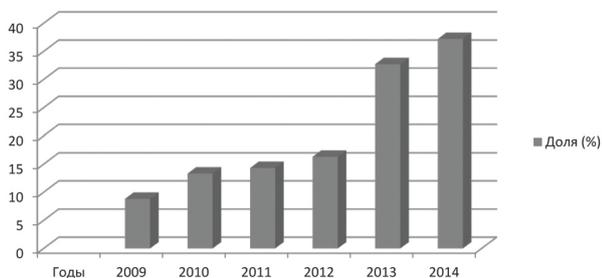
## Результаты и обсуждение

Динамика заболеваемости Д-гепатитом в Санкт-Петербурге представлена на рисунке 1.



**Рис. 1.** Заболеваемость дельта-гепатитом в Санкт-Петербурге в 2002 – 2014 гг. по материалам КИБ (показатели на 1000 больных хроническим вирусным гепатитом В)

До 2010 г. показатели заболеваемости колебались в пределах 19,8 – 37,5 на 1000 больных преимущественно хроническими формами гепатита В. После 2010 г. четко проявилась тенденция к росту заболеваемости с 31,6 до 61,3 на 1000. Увеличение показателей Д-гепатита можно объяснить, с одной стороны, накоплением эпидемического потенциала за счет хронических и бессимптомных («носительства») форм гепатита В, а также истинным увеличением количества таких больных в городе. Это связано с ростом числа больных мигрантов и приезжих из других регионов России для лечения (рис. 2).



**Рис. 2.** Доля мигрантов и приезжих (в%) в структуре больных СИ (ВГ + Д гепатит) в Санкт-Петербурге по материалам КИБ им С.П. Боткина в 2009 – 2014 гг.

Следует отметить, что число заболеваний СИ в Санкт-Петербурге в 18,4% случаев связано с мигрантами и приезжими лицами из других регионов РФ, доля которых в структуре больных увеличилась с 8,8% в 2009 г. до 37,2% в 2013 г. В Санкт-Петербурге как крупном мегаполисе России повторилась ситуация, наблюдавшаяся в Великобритании, Испании (Лондон, Барселона), во Франции и других странах Европы [4, 6, 16, 17].

В структуре больных Д-гепатитом, в целом, преобладали мужчины (59,8%), а в возрасте 20 – 39 лет их доля составила 71,8%, в то время как доля женщин этого возраста была существенно ниже ( $p < 0,001$ ). В возрастных группах 40 – 49 и 50 – 59 лет доли мужчин и женщин практически не отличались между собой (табл. 1).

Установлено снижение доли мужчин и рост доли женщин с гепатитом В + дельта с увеличением их возраста. Средний возраст мужчин 1-й группы 45 лет, женщин – 54 года. Во второй группе пациенты мужского и женского пола были существенно моложе по сравнению с первой: 31,2 года и 33,4 года соответственно. Возрастно-половые характеристики больных третьей группы практически совпадали с таковыми второй.

При анализе удельного веса мужчин и женщин в 1-й группе пациентов, у которых диагностированы острые и хронические формы ВГВ и Д-гепатита, доля их была практически одинаковой (47,9% против 52,1%). Доля мужчин во 2-й и 3-й группах превышала таковую женщин (81,1 – 81,0% против 18,9 – 19,0%) с высокой степенью достоверности различий показателей ( $p < 0,01$  и  $0,001$ ). Отсутствие различий между группами мужчин и женщин 1-й группы в целом обусловлено преобладанием в ней женщин старшего и пожилого возраста (40 – 49, 50 – 59, 60 лет и старше). Наоборот, во 2-й и 3-й группах доля мужчин существенно превышала таковую женщин и обусловлена наличием у мужчин дополнительных факторов риска заражения дельта-вирусом.

Таблица 1

### Распределение больных Д-гепатитом по полу и возрасту в Санкт-Петербурге (суммарно за 2009–2014 гг.)

Возраст	Мужчины		Женщины		Итого	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
До 30 лет	38	25,0	17	16,6	55	22,0
30 – 39 лет	55	37,2	19	18,6	74	29,6
40 – 49 лет	24	16,2	12	11,7	36	14,4
50 – 59 лет	16	10,8	19	18,6	35	14,0
60 лет и старше	15	10,1	35	34,3	50	20,0
Итого	148	100,0	102	100,0	250	100,0

Изучение социального статуса больных в 3 группах с различной структурой диагнозов показало, что такие ведущие социальные факторы риска, как употребление наркотиков, пребывание в местах лишения свободы (МЛС) и нарушения режима при лечении в больнице, присущи прежде всего пациентам из 3-й группы. Частота употребления наркотиков нарастала с 2,5 до 87,9%, пребывания в местах лишения свободы (МЛС) — с 1,6 до 36,2%, нарушений режима — с 4,1 до 29,3% (табл. 2).

Следовательно, наркомания как социальное явление была распространена чаще во 2-й и 3-й группах и явилась причиной заражения не только вирусами гепатитов, но и ВИЧ.

Эпидемиологические исследования на данном контингенте установили отсутствие больных туберкулезом в первой и второй группах. Только в третьей группе выявлено 5 больных туберкулезом в сочетании с ХГ (8,62%) и с ВИЧ-инфекцией 4Б — 4В стадии.

У больных с множественной вирусной инфекцией (ХГВ + ХГС + ВИЧ) риск активизации туберкулезного процесса существенно выше из-за нарастающего влияния иммунодефицита на сочетанный патологический процесс, а реактивация туберкулеза у лиц с ВИЧ приводит к возникновению заболевания от 5 до 30% случаев инфицированных [18].

В доступной отечественной научной литературе о дельта-гепатите при туберкулезе упоминается лишь в единичных работах [19, 20]. На рубеже 1970-х — конца 1980-х гг. антитела к дельта-вирусу были обнаружены у 25,7% больных туберкулезом в сочетании с ВГВ [19]. В более поздней работе 1999 г. [20] было показано, что при первичной серодиагностике методом ИФА пораженность больных туберкулезом вирусом гепатита Д составила 1,3%. В зарубежной литературе мы не нашли работ, посвященных детальному изучению сочетания туберкулеза и дельта-гепатита.

Следует отметить, что в анализируемые отечественными специалистами годы у больных туберкулезом реализовался парентеральный путь передачи вирусов В и дельта во время их интенсивно-

го лечения. Роль парентерального заражения на фоне внедрения противоэпидемического режима в медицинских учреждениях с годами стала уменьшаться, однако распространение наркомании с середины 1990-х гг. привело к росту инфицирования наркоманов не только ВИЧ-инфекцией, но и вирусными гепатитами В и С.

Нарастающая частота выявления ХГВ и ХГВ + ХГС в сочетании с туберкулезом в Санкт-Петербурге [21] позволяет прогнозировать и рост дельта-гепатита в ассоциации с ВИЧ. Из 12 565 зарегистрированных случаев ХГВ, ХГВ + ХГС в 2009 — 2013 гг. в Санкт-Петербурге дельта-гепатит выявлен у 214 больных (1,7%), в том числе только у 1 пациента (0,46%) диагностирован туберкулез. Таким образом, рост дельта-инфекции в мегаполисе может быть ассоциирован так же, как и туберкулез с множественной инфекцией, вызываемой вирусами гепатитов и ВИЧ. При наличии патогенетической связи ВИЧ-инфекции и туберкулеза становится понятным, что основным аккумулятором активизации туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией является иммунодефицит. Дополнительным фактором риска развития активного туберкулеза может быть наркомания [22].

Важно отметить, что максимальная доля госпитализированных с Д-гепатитом больных (33,2%) приходится на март — май, а 63,3% летальных исходов — на зимне-весенние месяцы. Наибольшая (28,1%) частота повторных госпитализаций больных наблюдалась в 1 группе, средняя (18,9%) — во 2-й группе и низкая (13,8%) — в 3-й группе. Она варьировала от 2 до 5 раз. Статистически значимые различия получены между показателями 1-й и 3-й групп ( $P < 0,05$ ).

Средняя продолжительность госпитализации больных за период с 2009 по 2014 г. в первой и третьей группах была одинаковой и составила — 20,4 — 20,9 дня соответственно. При этом она была выше, чем во второй группе (14,7 дня). Необходимо отметить, что имело место некоторое повышение продолжительности лечения пациентов в первой группе с 15,0 — 16,7 дня в 2009 — 2011 гг. до 22,2 — 28,1 дня в 2012 — 2014 гг.

Таблица 2

### Социальная характеристика больных СИ различных групп

Группы больных	Употребление наркотиков		Пребывание в МЛС		Нарушение режима	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
1. Больные острыми и хроническими формами ВГВ в сочетании с дельта-гепатитом	3	2,5	2	1,6	5	4,1
2. Больные острыми и хроническими формами ВГВ и ВГС в сочетании с дельта-гепатитом	20	37,7	2	3,8	10	18,8
3. Больные острыми и хроническими формами ВГВ, ВГС, ВГД в сочетании с ВИЧ-инфекцией	51	87,9	21	36,2	17	29,3

Анализ частоты повышенной активности аламин- и аспаргатаминотрансферазы в сравниваемых группах при поступлении больных в стационар показал, что этот показатель был самым высоким ( $88,6 \pm 2,97\%$ ) в 1-й группе и более низким ( $73,6 \pm 6,0\%$ ) в 3-й группе, свидетельствуя о выраженном цитолитическом компоненте ( $p < 0,05$ ). Частота острых форм ВГД в первой группе составила 7% от общего количества больных этой группы. Во 2-й группе при сочетании ХГВ + ХГС и ВГД острые формы встречались у 22,5% больных, в 3-й полиэтиологичной группе — 17,0%. Активность АсАт оказалась повышенной у 99,1% больных 1-й, у 86,1% второй и у 81,4% пациентов 3-й группы. Различия между показателями в 1-й, 2-й и 3-й группах статистически значимы.

Средние значения активности АлАт и АсАт в группах имели разнонаправленные тенденции (табл. 3).

Средние значения активности АлАт у больных 1-й группы были в 2 раза ниже, чем у пациентов 2-й и 3-й групп за счет обострений заболевания. При острых формах дельта-гепатита средние показатели активности АлАт были наиболее высокими в первой и существенно ниже — во второй и третьей группах. В отношении средних значений АсАт выявлены аналогичные тенденции.

Особое значение для клинко-эпидемиологической характеристики больных с Д-гепатитом имеет показатель летальности. Суммарная летальность в среднем за 2009–2014 гг. составила  $12,5 \pm 2,2\%$ . Летальность в сравниваемых группах была различной. Так, в 1-й группе показатель составил  $12,4 \pm 3,0\%$ , во 2-й —  $5,66 \pm 3,16\%$ , а в 3-й —  $18,96 \pm 5,1\%$ . Выявлены статистически значимые различия в показателях летальности больных в третьей группе с ВИЧ-инфекцией по сравнению со второй ( $P < 0,05$ ). Все больные умирали на стадии 4В или СПИД. При этом показатели летальности мужчин и женщин не отличались между собой.

### Заключение

Проведенный анализ ряда эпидемиологических данных больных дельта-сочетанной инфекцией в Санкт-Петербурге показал:

- наличие роста интенсивных показателей сочетанной дельта-инфекции в городе в последние годы, обусловленного как накоплением эпидемиологического потенциала хронического гепатита В в популяции, так и увеличением численности мигрантов в мегаполисе;

- сочетанный дельта-гепатит чаще встречается у мужчин, чем у женщин, однако выявлено снижение доли мужчин и рост доли женщин с увеличением возраста;

- социальный портрет больных, страдающих полиэтиологичной сочетанной инфекцией (ВГВ + ВГС + ВГД и ВГВ + ВГС + ВГД + ВИЧ-инфекция), характеризуется выраженной наркозависимостью, сформированной как в прошлом, так и в последние годы, пребыванием в местах лишения свободы, склонностью к нарушению больными режима поведения, лечения и реабилитации и повышенной летальностью. Частота этих факторов риска нарастает с увеличением числа этиологических компонентов в диагнозе;

- по частоте выявления повышенной активности АлАт при поступлении больных в стационар цитолитический компонент был наиболее выражен в 1-й группе и менее — в 3-й группе. Средние значения активности АлАт, наоборот, увеличивались от группы к группе, свидетельствуя о более тяжелом поражении паренхимы печени при множественной инфекции. При острой форме дельта-гепатита наблюдалось снижение средних значений активности фермента от первой к третьей группе. Активность АсАт в группах имела такие же тенденции, как и АлАт.

- неблагоприятные исходы сочетанной инфекции наиболее часто наблюдались у больных с множественной этиологией гепатитов в сочетании с ВИЧ и многочисленными факторами социального и поведенческого риска.

Таблица 3

**Средние значения активности АлАт и АсАт при поступлении больных в стационар в зависимости от диагнозов и формы течения болезни (2009–2013 гг.)**

Группы	Средние значения АлАт и ее колебания, ед/л			Средние значения АсАт и ее колебания, ед/л		
	Общая средняя	При обострении	При острой форме	Общая средняя	При обострении	При острой форме
1 — средняя колебания	289,5 14–9180	94,1 14–483	3102,0 391–9180	234,6 16–7140	106,3 16–757	2223,7 189–7140
2 — средняя колебания	558,1 13–3748	164,3 13–781	2002,1 861–3748	498,6 21–5067	135,6 21–749	1990,7 713–5067
3 — средняя колебания	564,7 9–3372	206,5 9–924	1917,8 875–3372	564,7 16–4037	226,7 16–901	1804,2 463–4037

Дельта-гепатит остается приоритетной медицинской проблемой как результат глобализации эпидемического процесса. Контроль за инфекцией возможен путем проведения вакцинации против гепатита В с целью уменьшения потенциала хронической инфекции, выявления больных среди мигрантов и приезжих из неблагополучных регионов.

#### Литература

1. Farci P. Delta Hepatitis: an update. *J. Hepatology* 2003; 39: s212-s219.
2. Stroffolini T., Almasio P.L., Sagnelli E. et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicenter Italian study. *J. Med Virol.* 2009;81. 1999-2006.
3. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicenter study. *Hepatology* 2000;32: 824–827
4. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta in Italy. A long-term follow-up study. *J. Viral Hepat.*, 2011;18, 434-442.
5. Rizzetto M. and Ciancio A. Epidemiology of Hepatitis D. *Seminar Liver Dis.* 2012: 32.211-219.
6. Servant-Delmas A., Le Gal F., Gallian P. et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*, 2014;59.126-128.
7. Есмембетов, К.И. Риск прогрессирования и причины летального исхода при хроническом вирусном микст-гепатите / К.И.Есмембетов [и др.] // *Росс. Журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* — 2013. — Т. 23, № 3. — С. 49–55.
8. Максимов, С.А. Клиническое течение, исходы и лечение вирусных гепатитов у больных ВИЧ-инфекцией: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.А. Максимов. — М., 2010. — 45 с.
9. Rizzetto M. and Alavian S.M. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin. Liver Dis.* 2013; 17: 475-487.
10. Rizzetto M. Hepatitis D virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2015;5, 28July, a021576.
11. Абдурахманов, Д.Т. Хронический гепатит В и D / Д.Т. Абдурахманов. — М.: Гэотар-медиа, 2010. — 296 с.
12. Ziace M., Azarkar Gh. Prevalence of Hepatitis D virus Infection among Patients with chronic Hepatitis B attending Birjand Hepatitis Clinic (East of Iran), in 2012. *Hepatitis Monthly.* 2013; 13 (8): e.11168.
13. Чуланов, В.П. Вирусные гепатиты сочетанной этиологии / В.П.Чуланов [и др.] // *Гастропортал сегодня.* — [www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru).
14. Hajiani E., Masjedizadeh R., Hashemi J.[ et al]. Seroepidemiology of hepatitis B in Khuzestan province, Southwest Iran// *Hepatitis Monthly.* 2009; 9: 34-38.
15. Niro G.A., Casey J.L., Gravinese E. et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J. Hepatology.* 1999; 30: 564-569.
16. Brancaccio G, Giuberti T, Verucchi G, et al. Epidemiological evolution of chronic hepatitis delta in Italy. An analysis of the master-B cohort. *Dig Liv Dis*, 2014; 46: e12–e13.
17. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, . 2008. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in south London. *J Med Virol.*2008; 80: 277–282.
18. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. *Bull WHO.* 2013; 91:154-156.
19. Жаворонок, С.В. Гепатит В и дельта-инфекция у больных туберкулезом / С.В. Жаворонок [и др.] // *Проблемы туберкулеза.* — 1991. — № 10. — С. 34–36.
20. Галицкий, Л.А. Вирусный гепатит В во фтизиатрической практике / Л.А. Галицкий, Б.В. Зарецкий, А.И. Лебединец // *Большой Целевой Журнал о туберкулезе.* — 1999. — № 4. — С. 1–5.
21. 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.
22. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. *J. Infect Dis.* 2003; 188: 1146-1155.

#### References

1. Farci P. Delta Hepatitis: an update. *J. Hepatology* 2003; 39: s212-s219.
2. Stroffolini T., Almasio P.L., Sagnelli E. et al. Evolving clinical landscape of chronic hepatitis B: a multicenter Italian study// *J. Med Virol* 2009;81. P 1999-2006.
3. Gaeta GB, Stroffolini T, Chiaramonte M, et al. Chronic hepatitis D: A vanishing disease? An Italian multicenter study// *Hepatology* 2000;32: P. 824–827
4. Buti M., Homs M., Rodriguez-Frias F. et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta in Italy. A long-term follow-up study. *J. Viral Hepat.*, 2011;18, P. 434-442.
5. Rizzetto M. and Ciancio A. Epidemiology of Hepatitis D/ *Seminar Liver Dis.*, 2012: 32., P.211-219.
6. Servant-Delmas A., Le Gal F., Gallian P. et al. Increasing prevalence of HDV/HBV infection over 15 years in France. *J Clin Virol*, 2014;59. P. 126-128.
7. Isembetov K.I., Abdurakhimov D.T., Odinzov A.V., Muchin N.A. Risk progressirovanija i prichini letalnogo ishoda pri chronicheskom virusnom hepatite // *Ross. Zhurnal Gastroenterologii, hepatologii, koloproctologii.* — 2013. — Т. 23. — №3. — S 49-55.
8. Maximov S.L. Klinicheskoe techenie, ischodi i lechenie virusnih hepatitov u bolnih VICH infectiei. Avtoref. diss. ... doctora meditsinskih nauk. — Moslwa. — 2010. — 45 s.
9. Rizzetto M. and Alavian S.M. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin. Liver Dis.* 2013; 17. 475-487.
10. Rizzetto M. Hepatitis D virus: Introduction and Epidemiology// *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2015;5, 28July, a021576.
11. Abdurakhimov D.T. Chronicheskii hepatit B i D. M.: Gэotар-медиа, 2010. — 296 s.
12. Ziace M., Azarkar Gh. Prevalence of Hepatitis D virus Infection among Patients with chronic Hepatitis B attending Birjand Hepatitis Clinic (East of Iran), in 2012. *Hepatitis Monthly.* 2013. 13 (8): e.11168.
13. Chulanov V.P., Shipulina O.Y., Shipulin I.V. I drugie. Virusnie hepatiti sochetannoi etiologii. *Gastroportal segodny.* - [www.gastroportal.ru](http://www.gastroportal.ru).
14. Hajiani E., Masjedizadeh R., Hashemi J.[ et al]. Seroepidemiology of hepatitis B in Khuzestan province, Southwest Iran. *Hepatitis Monthly.*2009. 9: 34-38.
15. Niro G.A., Casey J.L., Gravinese E. et al. Intrafamilial transmission of hepatitis delta virus: molecular evidence. *J. Hepatology.*1999. 30: 564-569.
16. Brancaccio G, Giuberti T, Verucchi G. et al. Epidemiological evolution of chronic hepatitis delta in Italy. An analysis of the master-B cohort. *Dig Liv Dis* 2014. 46: e12–e13.
17. Cross TJ, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in south London. *J Med Virol.* 2008. 80: 277–282.

18. Getahun H, Baddeley A, Raviglione M. Managing tuberculosis in people who use and inject illicit drugs. Bull WHO. 2013. 91:154-156.

19. Zhavoronok S.V., Romanovskii R.V., Pavlovich G.L. et al. Hepatitis B and delta infections in patients with tuberculosis. Probl Tuberk, 1991. N 10, P. 34-36.

20. Galizkii L.A., Zarezkii B.V., Lebedinez A.I. Virusnii hepatitis B vo wtiziatricheskoi praktike / Bolshoi zelevoi zhurnal o tuberculose. 1999. №4. — С.1-5.

21. Nazarov V.Yu., Nechaev V.V., Ivanov A.K. et al. Viral hepatitis as co-infection. Of the past to the present and future. J infectology. 2013. T. 5 (2). — S. 90-95.

22. Toossi Z. Virological and immunological impact of tuberculosis on human immunodeficiency virus type 1 disease. J. Infect Dis. 2003; 188: 1146-1155.

*Авторский коллектив:*

*Нечаев Виталий Владимирович* — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-953-345-14-48, e-mail: nechaev-tropica@mail.ru

*Федуняк Иван Павлович* — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, 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

*Погромская Маргарита Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: oms.botkin30@mail.ru

*Щербак Людмила Леонидовна* — врач-эпидемиолог, заведующая отделом эвакуации и госпитализации Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-028-23-37, e-mail: hosp30h@il.ru

*Пожидаева Любовь Николаевна* — заведующая отделом учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Управления Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу; тел.: +7-921-300-15-75, e-mail: ln.pozhidaeva@yandex.ru

*Диевская Вероника Викторовна* — врач-эпидемиолог отдела эвакуации и госпитализации Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)717-89-50, e-mail: hosp30h@mail.ru

*Гренберг Александр Федорович* — врач-эпидемиолог отдела эвакуации и госпитализации Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: 8(812)717-89-50, e-mail: hosp30h@mail.ru

*Хмелькова Ирина Анатольевна* — заведующая отделением № 7 Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-905-235-08-58

*Шкварок Юлия Мирославовна* — заведующая отделением № 8 Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, тел.: +7-921-328-26-53

*Иванов Александр Константинович* — профессор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-826-80-48, e-mail: pargolovo@list.ru

## ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.А. Старшинова<sup>1</sup>, А.М. Пантелеев<sup>2,3</sup>, Е.В. Васильева<sup>4</sup>, В.В. Манина<sup>1</sup>, М.В. Павлова<sup>1</sup>, Н.В. Сапожникова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

### Application of modern immunological methods in the diagnosis of tuberculosis in HIV-infected patients

A.A. Starshinova<sup>1</sup>, A.M. Panteleev<sup>2,3</sup>, E.V. Vasil'eva<sup>4</sup>, V.V. Manina<sup>1</sup>, M.V. Pavlova<sup>1</sup>, N.V. Sapozhnikova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Tuberculosis Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции продолжает оставаться самой актуальной проблемой сегодняшнего дня, что связано не только с неуклонным ростом ВИЧ-инфекции, но и с трудностями диагностики туберкулеза. Рентгенографические изменения в легких часто имеют нетипичный характер, клиническая симптоматика появляется при тяжелых и распространенных процессах. В то же время в мировой практике применение IGRA-тестов, к которым относят T-SPOT.TB-тест и QuantiFERON®-TB Gold-тест, уделяют большое значение, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В исследовании получены данные при обследовании 41 пациента с туберкулезом органов дыхания, 56 ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом органов дыхания и 58 здоровых доноров. При активном туберкулезе IGRA-тесты и проба с Диаскинтестом показывают сравнительно одинаковые результаты. На фоне ВИЧ кожные пробы (проба Манту с 2 ТЕ и проба с Диаскинтестом) продемонстрировали прямую зависимость от уровня иммуносупрессии в отличие от IGRA-тестов, что позволяет проводить данные исследования в условиях, когда стандартные кожные пробы не работают.

**Ключевые слова:** ВИЧ, диагностика, иммунологические методы, кожные пробы, туберкулез, IGRA-тесты.

### Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться важнейшей медицинской проблемой [1 – 3]. В настоящее время известна высокая частота генерализованных форм туберкулеза (ТБ) в сочетании с ВИЧ-

### Abstract

Combination of TB and HIV-infection is still the most nowadays important problem, and it connects not only with steady growth of HIV infection, but with difficulties in TB diagnosis. X-ray lung studies often have unusual nature, clinical symptomatology appears when process are hard and spread. At the same time in global practice IGRA-tests applying, to which they belong to SPOT.TB test and QuantiFERON®-TB Gold test, they pay great attention to it, particularly among patients with HIV-infection. In study there were data when 41 patients with lung TB were examined, 56 HIV-positive patients with lung TB and 58 healthy donors. When active TB IGRA-test and test with Diaskin test show comparable same results. Against the backdrop of HIV skin tests (Mantoux test with 2 TE and tests with Diaskin test) it was demonstrated direct dependence of level immunosuppression in contrast to IGRA – tests, that allows to carry out these researches in conditions when standard skin tests do not work.

**Key words:** HIV, diagnosis, immunologic methods, skin tests, TB, IGRA-tests.

инфекцией в стадии СПИД. ВИЧ и микобактерия туберкулёза (МБТ) являются синергистами, и их сочетание приводит к трудностям диагностики и лечения туберкулеза, тем самым увеличивая риск смертности в 2 раза [4].

В 1999 г. в РФ было выявлено 515 пациентов с ВИЧ/ТБ, а в 2008 г. — уже 16 813. Число пациентов в 1999 г. увеличилось в 21,9 раза. В 2012 г. общее число больных с ВИЧ-инфекцией в стране составило 613 243. Вероятность развития туберкулезного процесса у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 8 раз выше по сравнению с ВИЧ-негативными пациентами. Число новых случаев туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, выросло в 45,5 раз и составило 29 708 [2].

Подходы к диагностике туберкулеза остались классическими и в настоящее время претерпели очень незначительные изменения [5]. Диагностика туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией основана на оценке клинической симптоматики, рентгенодиагностике, туберкулинодиагностике и поиске МБТ [1, 5, 6, 7]. Рентгенографические проявления туберкулеза легких у них часто имеют нетипичный характер в связи с первичным туберкулезом (38%) и без рентгенологических изменений — 8,5% [7].

Следует отметить, что при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции в связи с малой специфичностью клинических и рентгенологических данных в современных условиях, особенно при сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции, всё большее значение придаётся молекулярно-биологической диагностике [8]. Вместе с тем, во многих случаях, как при легочном, так и при внелегочном туберкулезе клинический диагноз в значительной степени базируется на результатах морфологического исследования [9, 10, 11, 12].

Бактериовыделение среди пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией зафиксировано лишь в 48,8% случаев (в 53,3% — методом микроскопии, в 26,6% — методом посева и лишь в 0,1% — с применением молекулярно-генетических методов). Смертность пациентов с ВИЧ-инфекцией обусловлена в 50% случаев наличием туберкулезной инфекции, при этом выявление данного контингента пациентов в 61,8% случаев происходит по жалобам [6].

В последние годы в диагностике туберкулезной инфекции в мировой практике применяются IGRA-тесты (interferon gamma release assay) (Enzim linked immune SPOT (ELISPOT) и QuantiFERON®-TB Gold тест) [11, 12], в Российской Федерации — проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) [13–16]. Применению IGRA-тестов уделяют большое внимание, в особенности у пациентов с ВИЧ-инфекцией. В России сравнительных исследований по изучению эффективности применения данных IGRA-тестов в диагностике туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией крайне мало. Также не проводилось сравнение диагностической значимости тестов *in vitro* и *in vivo* (пробы Манту с 2 ТЕ и АТР) в диагностике туберкулезной инфекции.

**Цель исследования** — повысить эффективность ранней диагностики туберкулезной инфекции у пациентов с ВИЧ-инфекцией на фоне высокого уровня иммуносупрессии с применением иммунологических методов *in vitro* и *in vivo*.

### Материалы и методы

За период с 2014 по 2015 г. было проведено сравнительное проспективное исследование пациентов ( $n=155$ ) с туберкулезом органов дыхания, ВИЧ-позитивных пациентов с туберкулезом органов дыхания и здоровых доноров. Пациенты были распределены на три группы: I группа ( $n=41$ ) составили пациенты с туберкулезом органов дыхания; II ( $n=56$ ) — с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Из исследования исключались лица, у которых по результатам бактериологического обследования был выявлен рост нетуберкулезных микобактерий. III группу сравнения составили здоровые лица ( $n=58$ ).

Пациенты с ВИЧ-инфекцией были распределены на четыре подгруппы по уровню CD4-лимфоцитов: менее 100 кл/мкл, от 100 до 199 кл/мкл, от 200 до 350 кл/мкл и более 350 кл/мкл.

Комплекс диагностики включал оценку клинических проявлений заболевания, проведение иммунологических тестов (пробы Манту с 2ТЕ, пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР), QuantiFERON®-TB Gold (QFT), Enzim linked immune SPOT (ELISPOT)). Всем участникам исследования было проведено рентгенологическое обследование (обзорная рентгенограмма грудной клетки, многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), исследование респираторного материала на наличие МБТ (промывных вод бронхов, мокроты) с использованием микробиологических методов (бактероскопии, посева на плотные питательные среды (Левенштейна — Йенсена, Финна 2), на жидкую питательную среду ВАСТЕС MGIT 960), ПЦР реального времени с использованием системы амплитуд- RW («Синтол», Россия).

Обработка материала проводилась с использованием программы SPSS 16.0. Применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Различия считались значимыми при  $p<0,05$ . Проводился расчет показателей диагностической значимости: диагностической чувствительности (ДЧ), диагностической специфичности (ДС), диагностической информативности (ДИ), расчет фактора риска (RR), прогностической значимости положительного (ПЗПР) и отрицательного результата (ПЗОР).

### Результаты и обсуждение

Согласно представленным в таблице 1 данным, в I группе больных туберкулезом частота положительных результатов пробы Манту с 2 ТЕ (tuberculin skin test (TST), АТР, QuantiFERON®-TB Gold (QFT) теста и ELISPOT достоверно не различалась.

Таблица 1

## Результаты иммунологических методов в исследуемых группах

Группы	Проба Манту с 2ТЕ (TST)		АТР		QuantiFERON®-TB Gold теста (QFT)		ELISPOT	
	–	+	–	+	–	+	–	+
I (ТБ) n = 41	9,8 (4)	90,2 (37)	21,9 (9)	78,1 (32)	25,0 (10)	75,0* (31)	7,4 (3)	92,6* (38)
II (ТБ + ВИЧ) n = 56	80,4 (47)	19,6 (9)	82,6 (46)	17,4 (10)	37,5 (21)	62,5 (35)	30,2 (17)	69,8 (39)
III (здоровые) n = 58	8,7 (5)	91,3 (53)	87,9 (51)	12,1 (7)	86,5 (50)	13,5 (8)	89,2 (52)	10,8 (6)

\* $p < 0,001$  при сравнении результатов тестов в I и III группах.

Во всех случаях частота положительно реагирующих была достоверно выше частоты отрицательного результата.

При сравнении результатов иммунологических тестов в II группе у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией положительные результаты QFT определялись достоверно чаще в сравнении как с TST (62,5% против 19,6%,  $t = 5,73$ ,  $p < 0,001$ ), так и с ДСТ (62,5% против 17,4%,  $t = 6,03$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты ELISPOT также были достоверно чаще положительными по сравнению с TST (69,8% против 19,6%,  $t = 5,75$ ,  $p < 0,001$ ) и АТР (69,8% против 17,4%,  $t = 6,04$ ,  $p < 0,001$ ). Результаты ELISPOT и QFT коррелировали между собой ( $r = 0,498$ ,  $p < 0,01$ ).

В III группе здоровых лиц частоты положительных реакций на ELISPOT и QFT коррелировали между собой ( $r = 0,708$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как результаты TST и АТР между собой отличались достоверно (91,3 и 12,1% соответственно,  $t = 7,02$ ,  $p < 0,001$ ).

Сравнение результатов TST в группах продемонстрировало отсутствие разницы между положительными результатами в I и III группе (90,2% и 91,3% соответственно). У больных туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией выявлены значимые различия (90,2% и 19,6% соответственно), т.е. на фоне ВИЧ-инфекции не развивается реакция гиперчувствительности замедленного типа при введении туберкулина. Максимально высокую частоту положительных результатов отмечали в группе здоровых (91,3%), которая сопоставима с результатами пробы Манту с 2 ТЕ у больных ТБ (90,2%).

Полученные результаты позволили рассчитать показатели диагностической значимости тестов (табл. 2).

Наиболее высокие показатели диагностической значимости имеет ELISPOT. Сопоставимые показатели выявлены у АТР и QFT. При этом проба Манту с 2 ТЕ показала диагностическую эффективность в два раза ниже, чем остальные тесты.

Положительные результаты QFT достоверно чаще встречались в группах больных туберкулезом, чем в группах лиц без туберкулеза ( $p < 0,05$ ).

При сравнении результатов тестов у больных ТБ + ВИЧ с различным уровнем CD4+ лимфоцитов выявили, что у самой сложной категории пациентов (уровень CD4+ лимфоцитов менее 100 кл/мкл) TST и АТР во всех случаях не показали ни одного положительного результата (табл. 3).

Положительные результаты QFT и ELISPOT регистрировали у 52,9 и 58,8% пациентов с максимальной иммуносупрессией. Достоверных различий между частотой положительных результатов этих тестов найдено не было. Число положительных результатов QFT было достоверно выше, чем результаты пробы Манту с 2ТЕ ( $t = 3,92$ ,  $p < 0,05$ ) и АТР ( $t = 3,17$ ,  $p < 0,05$ ). Аналогичные результаты были получены при сравнении T-SPOT и кожных проб ( $t = 5,2$ ,  $t = 4,2$  соответственно,  $p < 0,05$ ).

В подгруппе больных с уровнем CD4-лимфоцитов от 101 до 200 кл/мкл по кожным пробам были получены идентичные результаты, также с низким процентом положительного результата (8,3% в обеих подгруппах). Результаты

Таблица 2

## Сравнение показателей диагностической значимости иммунологических тестов

Метод	ДЧ (%)	ДС (%)	ДЭ (%)	ПЗПР (%)	ПЗОП (%)
ELISPOT	92,6	89,7	91,2	84,6	89,7
QFT	75,6	86,2	80,6	79,5	83,3
АТР	78,1	87,9	83,0	82,1	85,0
TST	90,2	8,6	49,4	39,7	15,3

**Результаты иммунологических методов у пациентов с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (II группа) при различном уровне CD4+-лимфоцитов**

Подгруппы	TST		ATP		QFT		ELISPOT	
	–	+	–	+	–	+	–	+
CD4+ менее 100 кл/мкл (n = 17)	100,0 (17)	0	100,0 (17)	0 (0)	47,1 (8)	52,9 (9)	41,2 (7)	58,8 (10)
CD4+ 101 – 200 кл/мкл (n = 12)	91,7 (11)	8,3 (1)	91,7 (11)	8,3 (1)	33,3 (5)	66,7 (7)	45,5 (5)	58,4 (7)
CD4+ 201 – 350 кл/мкл (n = 13)	76,9 (10)	23,1 (3)	92,3 (12)	7,7 (1)	38,4 (5)	61,6 (8)	38,4 (5)	61,6 (8)
CD4+ более 350 кл/мкл (n = 17)	70,6 (12)	29,4 (5)	82,4 (14)	17,6 (3)	29,4 (5)	70,6 (12)	23,5 (4)	76,5 (13)

QFT и ELISPOT были достоверно более высокими (66,7 и 58,4% соответственно,  $p < 0,05$ ). Так же, как в подгруппе с максимальной иммуносупрессией, результаты IGRA-тестов у пациентов с уровнем CD4+ -лимфоцитов от 101 до 200 кл/мкл достоверно между собой не различались ( $p < 0,05$ ), тогда как различия между ними и кожными пробами (ATP и TST) были достоверными.

У пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов от 201 до 350 кл/мкл достоверных различий между частотой положительных реакций на ATP и TST не было выявлено. Также результаты IGRA-тестов между собой не различались. Различия между TST и ELISPOT, ATP и ELISPOT оставались достоверными ( $p < 0,05$ ), а при сопоставлении положительных результатов QFT и TST различия оказались недостоверными.

У больных с максимально высоким иммунным статусом (выше 350 кл/мкл) частота положительно реагирующих на TST была выше, чем на ATP (29,4% и 17,6% соответственно). Положительные результаты ELISPOT были получены чаще (76,5%), чем QFT (70,6%).

При сопоставлении частоты положительных результатов ELISPOT в подгруппах больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 кл/мкл и более 350 кл/мкл достоверных различий выявлено не было. Аналогичные результаты были получены при анализе QFT.

### Заключение

Таким образом, положительные результаты IGRA-тестов (QFT и T-SPOT) и пробы с ДСТ регистрировались чаще в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ в группах больных активным туберкулезом в сравнении с пробой Манту с 2 ТЕ. При этом результаты кожных туберкулиновых проб (ДСТ и TST) продемонстрировали зависимость от уровня иммуносупрессии у пациентов с ВИЧ-инфекцией, так как при её наличии эти диагностические методы были отрицательными.

Наряду с этим, важным аспектом является отсутствие зависимости IGRA-тестов от степени снижения показателей CD4-лимфоцитов у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что позволяет проводить данные исследования в условиях значительной иммуносупрессии, когда стандартные кожные туберкулиновые пробы не работают.

Ограничением настоящего исследования была малая выборка больных, оказывавшая влияние на полученные результаты, а также невозможность оценки чувствительности и специфичности данных методов у лиц без туберкулеза в связи с отсутствием референтного метода (во всех случаях стандартные туберкулиновые кожные пробы были отрицательными).

### Литература

1. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение / В.В. Покровский [и др.]. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2003. – 488 с.
2. Нечаева, О.Б. Целевые индикаторы и показатели государственной программы развития здравоохранения России до 2020 г. / О.Б. Нечаева, С.А. Стерликов, Н.Б. Хуриева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 12. – С. 25–34.
3. Яблонский, П.К. Российская фтизиатрия сегодня – выбор пути развития / П.К. Яблонский // Медицинский альянс. – 2013. – № 3. – С. 5–24.
4. Вирус иммунодефицита человека – медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2010. – 752 с.
5. Молекулярно-генетические технологии в этиологической диагностике диссеминированного туберкулеза легких / В.Ю. Журавлев [и др.] // Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиологии. – 2010. – № 3. – С. 77–81.
6. Алексеева, Л.П. Особенности выявления, клинического течения и лечения больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией : автореф. дис. ... к.м.н. / Л.П. Алексеева. – М., 2008. – 22 с.
7. Профилактика туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимица [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.
8. Характеристика летальных исходов от туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Рахманова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 120–123.

9. Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезного поражения / В.Ю. Журавлев [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2009. — № 4. — С. 68–75.

10. Цинзерлинг, В.А. Туберкулёз в сочетании с ВИЧ-инфекцией: клинико-морфологические аспекты / В.А. Цинзерлинг, В.В. Свистунов // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 56–60.

11. Применение T-spot у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 9. — С. 52–53.

12. Яблонский, П.К. Значение современных иммунологических тестов в диагностике туберкулеза у детей / П.К. Яблонский [и др.] // Медицинская иммунология. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.

13. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика) : дис..... д-ра мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб., 2013. — 200 с.

14. Новый кожный тест для диагностики туберкулезной инфекции / В.И. Литвинов [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2009. — № 1. — С. 1–4.

15. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева, И.Ф. Довгальук // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 170–171.

16. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике саркоидоза и туберкулеза органов дыхания / М.А. Белокуров [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.

#### References

1. VICH-infektsiya: klinika, diagnostika, lechenie / V.V. Pokrovskiy [i dr.]. — M.: GEOTAR - Media, 2003. — 488 s.

2. Nechaeva, O.B. Tselevye indikatory i pokazateli gosudarstvennoy programy razvitiya zdravookhraneniya Rossii do 2020 g. / O.B. Nechaeva, S.A. Sterlikov, N.B. Khurieva // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 12. — S. 25–34.

3. Yablonskiy, P.K. Rossiyskaya ftiziatriya segodnya - vybor puti razvitiya // Meditsinskiy al'yans. — 2013. — № 3. — S. 5–24.

4. Virus immunodefitsita cheloveka — meditsina / pod. red. N.A. Belyakova i A.G. Rakhmanovoy. — SPb: Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr, 2010. — 752 s.

5. Molekulyarno-geneticheskie tekhnologii v etiologicheskoy diagnostike disseminirovannogo tuberkuleza legkikh / V.Yu. Zhuravlev [i dr.] // Zhurn. mikrobiol. epidemiol. i immunobiologii. — 2010. — №3. — S.77-81.

6. Alekseeva, L.P. Osobennosti vyyavleniya, klinicheskogo techeniya i lecheniya bol'nykh tuberkulezom i VICH-infektsiy : avtoref. dis. ... k.m.n. / L.P. Alekseeva. — M., 2008. — 22 s.

7. Profilaktika tuberkuleza u bol'nykh VICH-infektsiy / V.N. Zimina [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2013. — № 10. — S. 3–8.

8. Kharakteristika letal'nykh iskhodov ot tuberkuleza u bol'nykh s VICH-infektsiy / A.G. Rakhmanova [i dr.] // VICH-infektsiya i immunosupressii. — 2012. — Т. 4, №2. — S. 120–123.

9. Innovatsionnye tekhnologii v diagnostike i lechenii tuberkuleznogo porazheniya / V.Yu. Zhuravlev [i dr.] // Meditsinskiy akademicheskii zhurnal. — 2009. — № 4. — S. 68–75.

10. Tsinerling, V.A. Tuberkulez v sochetanii s VICH-infektsiy: kliniko-morfologicheskie aspekty / V.A. Tsinerling, V.V. Svistunov // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 6. — S. 56–60.

11. Primenenie T-spot u bol'nykh VICH-infektsiy / A.M. Panteleev [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2014. — № 9. — S.52-53.

12. Yablonskiy, P.K. Znachenie sovremennykh immunologicheskikh testov v diagnostike tuberkuleza u detey / P.K. Yablonskiy [i dr.] // Meditsinskaya immunologiya. — 2013. — Т. 15, № 1. — С. 37–44.

13. Starshinova, A.A. Tuberkulez u detey iz semeynogo ochaga infektsii (diagnostika, klinicheskoe techenie i profilaktika) : dis..... d-ra med. nauk / A.A. Starshinova. — SPb., 2013. — 200 s.

14. Novyy kozhnyy test dlya diagnostiki tuberkuleznoy infektsii / V.I. Litvinov [i dr.] // Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. — 2009. — № 1. — С. 1–4.

15. Starshinova, A.A. Sovremennyye immunologicheskie testy v diagnostike tuberkuleza vnutrigrudnykh limfaticeskikh uzlov u detey / A.A. Starshinova, N.V. Korneva, I.F. Dovyalyuk // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2011. — № 5. — S. 170–171.

16. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differentsial'noy diagnostike sarkoidoza i tuberkuleza organov dykhaniya / M.A. Belokurov [i dr.] // Zhurnal infektologii. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 98–104.

#### Авторский коллектив:

*Старшинова Анна Ангреевна* — руководитель отдела фтизиопульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)297-22-63, факс: 8(812) 579-25-73, e-mail: starshinova\_777@mail.ru

*Пантелеев Александр Михайлович* — руководитель отделения по лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных Городской туберкулезной больницы № 2, профессор кафедры социально значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)293-54-22; факс: 8(812)554-16-91, e-mail: alpanteleev@gmail.com

*Васильева Елена Викторовна* — председатель совета молодых ученых Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)232-80-35, e-mail: ev\_vasilyeva@pasteurorg.ru

*Манина Вера Владимировна* — аспирант Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)297-22-63, факс: 8(812) 579-25-73; e-mail: manivera@yandex.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, факс: 8(812)579-25-73; e-mail: spbniif\_all@mail.ru

*Сапожникова Надежда Валентиновна* — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, факс: 8(812)579-25-73; e-mail: spbniif\_all@mail.ru

## ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ПАВЛОВИЧА КАЗАНЦЕВА

На 95-м году жизни 16 сентября 2015 г. скончался ветеран Великой Отечественной войны, ветеран Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова профессор инфекционист Александр Павлович Казанцев.

Александр Павлович родился 26 ноября 1920 г. в Оренбургской губернии. Учился в Свердловском медицинском институте, откуда в 1942 г. после ускоренного курса обучения был откомандирован на фронт на должность командира медико-санитарной роты, а затем — старшего врача полка. Доучивался в Военно-медицинской академии, которую окончил с отличием в 1950 г. После окончания академии стал адъюнктом на кафедре инфекционных болезней. Работал на преподавательских должностях.

Доктор медицинских наук с 1961 г. Тема докторской диссертации: «Изменение нервной системы у больных дизентерией и значение этих изменений в патогенезе дизентерии». С 1967 г. профессор кафедры инфекционных болезней. Полковник медицинской службы с 1966 г.

Основные направления научной работы посвящены проблемам орнитоза, микоплазмоза, токсоплазмоза, эпидемического паротита, внутриутробных инфекций, лечения вирусных инфекций, диагностики и дифференциальной диагностики инфекционных болезней. Им опубликовано более 250 научных работ, в том числе 17 монографий и руководств, он является соавтором 3 учебников, автором справочника по инфекционным болезням, который переиздавался 5 раз. Под руководством профессора А.П. Казанцева защищено 5 докторских и 24 кандидатских диссертаций. Награждён четырьмя правительственными орденами и многочисленными медалями.

Александр Павлович Казанцев принадлежит к той замечательной когорте людей, на которых всегда будет стоять русская наука. Это был человек высочайшей культуры, богато одарённый, с никогда не ослабевающим интересом к людям. Он ценил жизнь во всех проявлениях: каждый год всей душой радовался приходу весны с её букетом света, воды, зелени. Последние годы работал дома — жил на даче, где всё тёплое время года росли цветы.

В чём же заключалось обаяние этой личности? На наш взгляд, прежде всего в исключительной человечности. Многие бывшие больные токсоплаз-

мозом женщины боготворили профессора А.П. Казанцева; именно он помог им стать матерями, вылечив от токсоплазмоза. Человечность его питалась глубиной интеллигентностью и доброжелательностью к людям.

Д о б р ы е чувства восторга от его эрудиции испытывали к нему не только студенты и курсанты, что само по себе показательно, но и коллеги — инфекционисты, акушеры-гинекологи, терапевты-пульмонологи, да и многие другие. Его боготворили издательства медицинской литературы за прекрасные монографии. Природа наделила А.П. Казанцева не только способностью мудрого видения, но и талантом просто говорить о сложном, особенно во время чтения лекций. Развивая новые классические направления в медицине, он улавливал новое там, где большинству из нас — его коллег — всё казалось предельно ясным и изученным. Очень много времени Александр Павлович уделял созданию оригинальных книг, основу которых составляли собственные исследования.

Постоянная напряжённая работа велась А.П. Казанцевым до последних лет и дней. Профессор А.П. Казанцев с 1967 г. — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней, а после увольнения из ВС по возрасту он был избран профессором кафедры.

Читая и перечитывая труды А.П. Казанцева, слышишь его голос, его реплики. Вроде бы, как и прежде, участвуешь вместе с ним в раздумьях о многообразии жизни. И трудно поверить, что его удивительная жизнь уже относится к истории.

*Подготовили Ю.П. Финогеев, Ю.А. Винакмен*



## «ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКОЙ КАРДИОХИРУРГИИ»

*(Рецензия на монографию Ю.Л. Шевченко «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии»)*

Выход в свет монографии академика Ю.Л. Шевченко «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии» стало целым событием для врачебной и научной общественности не только России. Презентация этой книги прошла в форме научного симпозиума в рамках VII Ежегодного Российского конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Это заседание провел патриарх отечественной эпидемиологии академик Покровский В.И. Столь пристальное внимание самого широкого спектра специалистов в области медицины и других отраслях науки к, казалось бы на первый взгляд, весьма узкоспециализированной проблеме было сполна вознаграждено поистине энциклопедическим содержанием монографии. Все участники симпозиума получили из рук автора только что изданную книгу.

Примечательно, что свой уникальный научный труд, ставший плодом многолетней напряженной и кропотливой научно-исследовательской и лечебной работы автор посвятил своей Alma Mater — Российской Военно-медицинской академии и своим «благородным, мудрым и доброжелательным учителями и наставникам». Данное посвящение — яркий пример следования общепринятой аксиоме с античных времен: «Почитай своих учителей наравне с родителями».

Содержание монографии предваряет странное повествование от издательства: «Взгляд на медицинскую проблему сквозь призму событий и фактов из жизни ученых», подготовленное Б.С. Кагановым, членом-корреспондентом РАН, председателем научно-экспертного совета издательства «Династия». Его, есть для этого все основания, следует воспринимать как самостоятельный историко-философский трактат. Обилие исключительно редких иллюстраций и малоизвестных исторических фактов вызывает самый живой интерес у всех, кто интересуется историей медицины и науки.

Предисловие к этому изданию написал известный ученый в области инфектологии академик Лобзин Юрий Владимирович.

В своем авторском предисловии Ю.Л. Шевченко дал емкий анализ тем кардинальным изменени-

ям, которые произошли за последние два десятилетия не только в медицинской науке, здравоохранении, но и в самом мировоззрении врачебного сообщества по отношению к проблеме внутрисердечной инфекции.

Монография состоит из 17 глав. Первые восемь глав можно определенно объединить в раздел «общая гнойно-септическая кардиохирургия», тогда оставшиеся девять глав следовало бы назвать «частная гнойно-септическая кардиохирургия». Причем последняя XVII глава: «Хирургия инфекционного эндокардита: что дальше?» воспринимается как авторский научный манифест. Несмотря на очевидные достижения в изучении внутрисердечной инфекции, в лечении ранее обреченных пациентов, гнойно-септическая кардиохирургия отличается особым динамизмом своего развития. И автор щедро делится своим видением направлений этого развития.

Первая глава посвящена истории хирургии инфекционного эндокардита. Автор справедливо отметил вклад в изучение этой проблемы самого широкого круга исследователей: хирурги, интернисты, патоморфологи, патологи, бактериологи, патофизиологи, экспериментаторы и многие другие.

Вот почему учение о внутрисердечной инфекции сложилось в результате особого синтеза достижений необыкновенно разнородных по научным интересам и объектам исследований специалистов. И дальнейший прогресс в этой области возможен при самом тесном контакте и взаимодействии клиницистов, физиологов, микробиологов, фармакологов, специалистов в области лучевой диагностики и организации здравоохранения и многих других. Невольно вспоминается библейское изречение: «Время собирать камни».

Вторая глава раскрывает патогенез инфекционного эндокардита, как особой формы ангиогенного сепсиса. Логика автора при изложении материала не только не вызывает сомнений, но и воспринимается как учебно-методическое пособие. Ценность этой главы будет несомненна при обучении студентов.

Третья глава дает развернутую характеристику внутрисердечного септического очага, его особенностям и возможности оперативной санации. В ее

основу положены многолетние многочисленные экспериментальные исследования. Автор впервые для химической санации применил первомур, доказав его эффективность и безопасность оригинальными экспериментами.

Основу четвертой главы составила хирургическая классификация инфекционного эндокардита. Авторская концепция весьма далека от умозрительного академизма, а, напротив, вооружает практического врача конкретной лечебно-диагностической тактикой.

Пятая и шестая главы монографии посвящены клинике и диагностике современных форм внутрисердечной инфекции.

В седьмой главе автор формулирует показания к хирургическому лечению внутрисердечной инфекции.

В восьмой главе Ю.Л.Шевченко излагает особенности операций на сердце в условиях внутрисердечной инфекции. Несмотря на то, что инфекционный эндокардит — уникальная и, в то же время, классическая модель для неконтагиозной инфектологии, хирургическое вмешательство при этой патологии имеет существенные особенности. Автор обосновал необходимость щадящего оперативного доступа. Им разработана и внедрена комплексная санация камер сердца. Особо хотелось бы остановиться на авторской концепции санирующего эффекта искусственного кровообращения. Очевидная мысль, что даже самая тщательная санация септического очага в сердце не способна санировать весь организм при ангиогенном сепсисе, сподвигла Ю.Л. Шевченко разработать особый санирующий режим искусственного кровообращения. И это было им сделано за много лет до появления экстракорпоральных методов детоксикации (коррекции нарушений гомеостаза).

Следующие семь глав посвящены частным вопросам гнойно-септической кардиохирургии. Написаны они классическим монографическим стилем эффективным литературным языком. В основу их содержания положен личный многолетний хирургический (врачебный) опыт автора. Поэтому они насыщены уникальными многочисленными иллюстрациями и не менее уникальными авторскими рисунками и схемами. Это предельно облегчает восприятие содержания монографии неспециалистами.

Шестнадцатая глава содержит детальный анализ результатов хирургического лечения больных инфекционным эндокардитом. Оценивая собственный хирургический опыт, Ю.Л. Шевченко остается предельно верным пиаровским традициям: объективная информация и достоверность, доскональный анализ трудностей и осложнений во благо будущих пациентов.

Апофеозом этого уникального литературного труда является заключительная семнадцатая глава. Авторские результаты и размышления ряд ли оставят равнодушными читателей.

С выходом в свет монографии академика Шевченко Юрия Леонидовича специалисты обрели не только руководство для врачей, написанное в объеме энциклопедии блестящим литературным языком и украшенное огромным количеством замечательных иллюстраций, но и уникальный путеводитель в мир науки. Уверен, что знакомство с монографией Ю.Л. Шевченко не только не оставит равнодушным каждого читателя, но и поставит перед ним множество интереснейших научных вопросов и проблем.

*Заведующий кафедрой хирургических инфекций  
Института усовершенствования врачей  
Пироговского Центра  
лауреат Государственной премии РФ, профессор  
С.А. Матвеев*

### **Междисциплинарный симпозиум «Инфекционный эндокардит, как междисциплинарная проблема хирургии и инфектологии»**

31 марта 2015 года в рамках проведения VII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням состоялся симпозиум «Инфекционный эндокардит, как междисциплинарная проблема хирургии и инфектологии». Со вступительным словом к аудитории обратились академики В.И. Покровский и Ю.Л. Шевченко. Ярчайшим событием мероприятия стала презентация новой книги Ю.Л. Шевченко «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии», которую провел член-корреспондент РАН Б.С. Каганов.

В монографии отражены исторические и современные сведения о патогенезе инфекционного эндокардита, его клинических проявлениях, о методах диагностики и показаниях к оперативному лечению. Подробно анализируются результаты хирургического лечения пациентов этим грозным, в прогностическом отношении заболеванием, как в ближайших, так и в отдаленных периодах.

В книге обобщен опыт лечения более 3500 пациентов с инфекционным эндокардитом, накопленный автором и его соратниками более чем за 30 лет работы.

Монография вызвала широкий интерес у присутствующих: ученых, практических врачей, организаторов здравоохранения, студентов медицинских вузов.

### **Традиционный Актовый день Пироговского Центра**

22 мая 2015 года, по уже сложившейся традиции, состоялось торжественное расширенное заседание Ученого Совета Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова под руководством его основателя и президента, академика РАН Юрия Шевченко.

Перед собравшимися в зале коллегами и гостями с актовой речью «Прогресс кардионеврологии: вклад Пироговского Центра» выступил главный специалист НМХЦ им. Н.И. Пирогова — невролог, профессор Алексей Кузнецов.

Состоялась церемония вручения мантии, диплома и медали Почетного Доктора Пироговского Центра: академику РАН, директору научно-исследовательского института детских инфекций Юрию Лобзину и Митрофорному протоиерею Леониду Роддугину — настоятелю храма Рождества Христова в Измайлове.

Европейским орденом Н.И. Пирогова был награжден академик РАН Александр Румянцев — директор научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева.

Международной медали Теодора Бильрота был удостоен профессор Юрий Шельгин, директор научного центра колопроктологии.

Диплом и знак «Заслуженный профессор Пироговского Центра» торжественно вручили главному сосудистому хирургу НМХЦ им. Н.И. Пирогова Владимиру Батрашову и главному гематологу-онкологу Центра Владимиру Мельниченко.

До торжественного открытия Актового дня Пироговского Центра, утром 22 мая 2015 года в день празднования перенесения мощей Святителя и Чудотворца Николая из Мир Ликийских в Бари, в престольный праздник госпитального храма Пироговского Центра и 10-летия со дня его освящения после Божественной Литургии совершен молебен и освящена рака для упокоения 320 частиц Христианских Божиих угодников.

Эти святыни на протяжении более 10 лет собраны стараниями основателя и Президента Пироговского Центра академика Юрия Шевченко (протоиерея Георгия).

Гранитная рака для упокоения святынь изготовлена в классической традиции Народным художником Российской Федерации, скульптором, академиком Российской академии художеств А. Рукавишниковым и архитектором С. Шаровым. А накануне, 15 мая 2015 года, мощи были захоронены по каноническому чину и сопровождаемы молебном.

## 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](http://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](http://www.translit.ru). **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

#### Примеры:

##### Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

##### Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

##### Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

##### Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

##### Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

#### Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

#### Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

#### Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

#### Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

#### Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

#### Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

#### Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

#### Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

#### Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

#### Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

#### Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

**Ссылки на интернет-ресурсы**

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

**20. Второй список литературы (References)**

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранские библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

**Примеры:**

**Книги** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

**Из журналов** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

**Диссертация** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

**Патенты** (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom 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 vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk ]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

**Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.**

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru) или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru)

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).