

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 8, № 1, 2016

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)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

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 Мусабаяв 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 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)

иностраный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

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

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.

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

M.D. professor Voronin E.E.

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelonov A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Nechaev V.V.

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. (Lithuania)

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 Pawlowsky 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 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; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Шестакова И.В.

Болезнь, вызванная вирусом Зика: новый взгляд
на известную болезнь5

Оригинальное исследование

*Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А.,
Иванова М.В., Кветная А.С., Волкова М.О.,
Сидоренко С.В., Гостев В.В., Крайнова Т.И.,
Войтенков В.Б., Климкин А.В.*

Клинико-эпидемиологические аспекты
генерализованной менингококковой инфекции
у детей и подростков Санкт-Петербурга19

Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.

Резистентность *Candida* spp. к амфотерицину В
у онкологических больных26

*Гончар Н.В., Ло Скиаво Л.А., Суворов А.Н.,
Григорьев С.Г.*

Современные технологии профилактики
инфекционных осложнений у недоношенных детей ..32

Куюмчян С.Х., Васильев В.В., Алексеева Н.П.

Факторы риска и прогноз развития некоторых
актуальных врожденных (внутриутробных)
инфекций.....38

Морозова Т.И., Салина Т.Ю.

Клиническая характеристика, диагностика
и эффективность лечения туберкулеза у больных
ВИЧ-инфекцией в Саратовской области.....45

*Нечаев В.В., Иванов А.К., Федуняк И.П., Мусатов В.Б.,
Погромская М.Н., Бубочкин А.Б., Пожигина Л.Н.,
Сакра А.А.*

Характеристика летальности как показателя
социальной значимости сочетанных инфекций51

*Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В.,
Бичурина М.А., Мукомолов С.Л., Козлов А.В.,
Тотолан А.А.*

К вопросу о молекулярной эпидемиологии
гепатита В в Республике Саха (Якутия)57

*Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В.,
Шибалева Е.О., Захаров К.А.*

Клинико-лабораторная характеристика
оккультного гепатита В66

*Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А.,
Хасанова А.Н.*

Прогностическая значимость полиморфизма генов
ферментов детоксикации у больных геморрагической
лихорадкой с почечным синдромом73

CONTENTS

Review

Shestakova I.V.

Zika virus disease: a new look at a well-known
disease5

Original Research

*Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A.,
Ivanova M.V., Kvetnaya A.S., Volkova M.O.,
Sidorenko S.V., Gostev V.V., Kraynova T.I.,
Voitenkov V.B., Klimkin A.V.*

Clinical and epidemiological aspects
of generalized meningococcal infections
in children and adolescents of Saint-Petersburg19

Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.

Resistance *Candida* spp. for amphotericin B
in cancer patients26

*Gonchar N.V., Lo Schiavo L.A., Suvorov A.N.,
Grigoriev S.G.*

Forecast successful prevention of infectious
complications in preterm infants32

Kuyumch'yan S.Kh., Vasil'ev V.V., Alekseeva N.P.

Risk factors and prognosis of some actual congenital
infections.....38

Morozova T.I., Salina T.Yu.

Clinical characteristic, diagnosis and effectiveness
of treatment of tuberculosis in HIV-infected patients
in the Saratov region45

*Nechaev V.V., Ivanov A.K., Fedunyak I.P., Musatov V.B.,
Pogromskaja M.N., Bubochnik A.B., Pozhidaeva L.N.,
Sacra A.A.*

The characteristic of lethality as an indicator
of combined infections51

*Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Gerasimova V.V.,
Bichurina M.A., Mukomolov S.L., Kozlov A.V., Totolian A.A.*

For the question about Molecular Epidemiology
of Hepatitis B Virus Infection in the Republic Sakha
(Yakutia).....57

*Esaulevko E.V., Sukhoruk A.A., Ponyatishina M.V.,
Shibaeva E.O., Zakharov K.A.*

Clinical and laboratory characteristics
of occult hepatitis B.....66

*Hasanova G.M., Valishin D.A., Tutel'jan A.V.,
Hasanova A.N.*

Forecasting model of gene enzyme polymorphism
detoxification in patients suffered from HFRS73

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В.

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания79

Клинический случай

Харит С.М., Фридман И.В., Рулева А.А.

Общая аллергическая реакция у привитого — всегда ли «виновата» вакцина? (клинический случай)83

Хроника86

Правила для авторов93

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V.

Cost-effectiveness of the second wave of protease inhibitors in the treatment of chronic hepatitis C (genotype 1) in patients not previously treated with antiviral drugs, and for relapsed disease79

Clinical Case

Kharit S.M., Fridman I.V., Ruleva A.A.

Common allergic reactions in the graft — if «fault» is always vaccine? (clinical case)83

Chronicle.....86

Instruction to autor93

БОЛЕЗНЬ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЗИКА: НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА ИЗВЕСТНУЮ БОЛЕЗНЬ

И.В. Шестакова

Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

Zika virus disease: a new look at a well-known disease

I.V. Shestakova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Резюме

Впервые в отечественной медицинской литературе представлен глубокий обзор эпидемиологических, клинических, лабораторных данных о болезни, вызванной вирусом Зика, основанных в основном на публикациях зарубежных авторов и ведущих международных организаций с 1947 по март 2016 г. Проанализирована сущность проблемы, основные подходы лечебной тактики ведения больных лихорадкой Зика и инфицированных беременных, указаны нерешенные вопросы. Впервые для специалистов в области медицины и пациентов систематизированы источники современной информации о болезни, вызванной вирусом Зика.

Ключевые слова: болезнь, вызванная вирусом Зика, лихорадка Зика, вирус Зика, эпидемиология, комары рода *Aedes*, диагностика, лихорадка Зика и беременность, лечение, синдром Гийена – Барре, микроцефалия.

Abstract

For the first time in the domestic medical literature presents a deep review about epidemiological, clinical, and laboratory knowledge of Zika virus disease, based mainly on the publications of foreign authors and leading international organizations from 1947 to March 2016. Analyzed the essence of the problem, treatment of patients with Zika virus disease and infected pregnant women, indicated the unresolved question. For the first time were systematic sources of contemporary information about Zika virus disease for professionals and patients.

Key words: Zika virus disease, Zika fever, Zika virus, epidemiology, mosquitoes *Aedes*, diagnosis, Zika virus disease and pregnancy, treatment, Guillain – Barre syndrome, microcephaly.

К концу 2012 г. самый быстрый рост туристских прибытий (+7%) зарегистрирован в Азиатско-Тихоокеанском регионе, далее следуют Африка (+6%) и обе Америки (+5%). К 2020 г. число международных туристических прибытий в страны Азиатско-Тихоокеанского региона достигнет 331 млн, а к 2030 г. составит 535 млн (30% от всего мирового туристического рынка), Северной и Южной Америки – от 150 млн до 248 млн (16–18%) [1].

Сущность проблемы

Российская Федерация сегодня занимает прочное положение на рынке международного туризма. По данным на конец 2012 г., наблюдается внушительный рост расходов россиян на туризм за рубежом (43 млрд \$ США), а вследствие 37% роста расходов на международный туризм РФ заняла 5-ю позицию в рейтинге [1]. Туристические поездки составляют сегодня часть моделей потребления большого числа людей как в растущих, так и в развитых экономиках. Это подчеркивает необходимость признать туризм, являющийся важнейшим катализатором экономического роста, экспорта и

создания рабочих мест, одним из основных компонентов социально-экономического развития. По прогнозам Всемирной туристской организации (UNWTO), в абсолютном выражении число международных туристских прибытий по всему миру будет увеличиваться ежегодно на 43 млн и достигнет к 2020 г. 1,4 млрд, а к 2030 г. – 1,8 млрд [1].

Понимая позитивные аспекты развития международного туризма, не следует забывать о его негативных сторонах, в частности, об экспорте/импорте источников биологической опасности для населения, животных и окружающей среды, чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера, как природного, так и антропогенного происхождения, что требует адекватной оценки уровней биологических рисков (массовость, наличие естественных и искусственных резервуаров патогенных микроорганизмов и др.) для каждого региона мира и разработки адекватных и эффективных мер противодействия [2–5].

С этой точки зрения, сегодня чрезвычайно интерес для органов здравоохранения всего мира представляет болезнь, вызываемая вирусом Зика (БВЗЗ,

Zika fever, Zika virus disease), распространяющаяся, по мнению некоторых экспертов, «со скоростью степного пожара». В течение 12 лет с момента первой изоляции вируса от макак резус в лесу Зика в Уганде в 1947 г. (отсюда название — вирус Зика, *Zika virus*) и до 1968 г. возбудитель выделяли из комаров *Aedes africanus* (Уганда, 1948), у здоровых людей в Уганде и в Объединенной Республике Танзания. В 1968 г. зарегистрированы первые случаи БВВЗ населения Нигерии, где затем в 1971 — 1975 гг. наблюдалась только спорадическая заболеваемость. В 1951 — 1981 гг. антитела к вирусу обнаруживали в крови жителей Уганды, Танзании, Египта, ЦАР, Сьерра-Леоне, Габона, а также азиатских странах (Индия, Малайзия, Филиппины, Таиланд, Вьетнам, Индонезия), что свидетельствовало о широком распространении вируса Зика в Африке и Юго-Восточной Азии, хотя никаких эпидемий не наблюдалось (рис. 1).

Считавшаяся длительное время сравнительно безобидной БВВЗ вызывала мало интереса у исследователей до апреля 2007 г., когда на острове Яп (Федеративные штаты Микронезии) была зарегистрирована первая вспышка болезни (49 лабораторно подтвержденных и 59 предполагаемых случаев). По результатам серологических исследований в течение 2007 — 2009 гг. вирусом Зика были инфицированы 73% населения острова [7, 8].

Активное распространение БВВЗ в мире началось после вспышки в Французской Полинезии (2013), где только в течение 10 недель РНК вируса Зика была обнаружена в 294 пробах от больных [9, 10]. С октября 2013 г. по апрель 2014 г. Французская Полинезия переживала крупнейшую из когда-либо зарегистрированных в стране вспышку БВВЗ: при обследовании 32 000 человек национальная система эпиднадзора зарегистрировала 8750 предполагаемых случаев болезни, из них 383 случая подтверждены методом полимеразной цепной реакции с обратной транскриптазой.

В 2014 г. БВВЗ зарегистрирована среди населения острова Пасхи, не выезжавшего за пределы региона в течение предполагаемого инкубационного периода, что свидетельствовало о приходе болезни в Южную Америку [11]. Вслед за этим в мае 2015 г. РНК вируса Зика впервые была обнаружена у заболевших на северо-востоке Бразилии [11].

С января 2015 г. по 26.02.2016 г. местные случаи БВВЗ зарегистрированы в 44 странах [12]. В целом, с 1 января 2007 г. по 25 февраля 2016 г. в общей сложности в 52 странах и территориях была зарегистрирована автохтонная передача вируса Зика, включая те, где вспышка в настоящее время закончилась, а также страны и территории, где имеются косвенные доказательства местной передачи. Среди этих стран и территорий Маршалловы Острова, Сент-Винсент и Гренадины, а также Тринидад и

Тобаго сообщили об автохтонной передаче вируса Зика последними (рис. 2).

Случаи передачи вируса Зика половым путем подтверждены в странах, не имеющих эпидемический потенциал распространения болезни (США, Франция, Италия). Завезенные случаи БВВЗ зарегистрированы на континентальной части США (258 случаев, в том числе 18 у беременных и 6 в результате передачи половым путем) [14] и на территории 15 стран Европейского региона (226 случаев): Австрия (1), Чехия (3), Дания (4), Финляндия (2), Франция (91), Германия (26), Ирландия (3), Италия (9), Мальта (1), Голландия (30), Португалия (11), Словакия (1), Испания (32), Швеция (2), Великобритания (10), среди которых 11 у беременных [15].

В целом, в странах Американского континента, вовлеченных в эпидемический процесс, зарегистрировано 170 683 случая БВВЗ, из которых 3542 лабораторно подтвержденных [15]. По данным ВОЗ и РАНО, на 17 марта 2016 г. число случаев инфицирования вирусом Зика в Америке снижается, но активность растет в некоторых регионах, включая Доминиканскую Республику, Французские территории, Гаити и Венесуэлу.

Однако оценить истинное количество инфицированных вирусом Зика в мире крайне проблематично вследствие особенностей клинических проявлений болезни, высокой частоты встречаемости субклинических форм, низкой обращаемости за медицинской помощью и других причин (рис. 3, 4).

Так, бразильские власти считают, что с мая 2015 г. и по настоящее время на их территории произошло не менее 1,5 млн случаев заражения вирусом Зика и продолжается эпидемическое распространение болезни [18]. В Колумбии, впервые сообщившей о местной передаче вируса Зика только в октябре 2015 г. и второй по количеству пострадавших от вируса Зика после Бразилии стране, на 19.02.2016 г. лабораторно подтверждено 31 555 случаев болезни [19], на 16.03.2016 г. — 51 000 заболевших, из которых 9500 беременных [20].

Пристальное внимание к БВВЗ в последнее время вызвано не только сохраняющимся эпидемическим потенциалом вируса Зика, расширением ареала БВВЗ на территории Южно-Американского и Азиатско-Тихоокеанского региона и за их пределами, интенсивностью международного туризма и торговли, но и вероятностью тератогенного действия вируса [18, 19, 21 — 26]. Наиболее сложная в этом плане обстановка сохраняется в Бразилии, где за время эпидемии БВВЗ зарегистрировано 6158 случаев микроцефалии (99,7 на 100 000 живых новорожденных против 5,7 на 100 000 живых новорожденных в 2010 г.) и других поражений ЦНС у новорожденных, в том числе 157 случаев (на 05.03.2016)

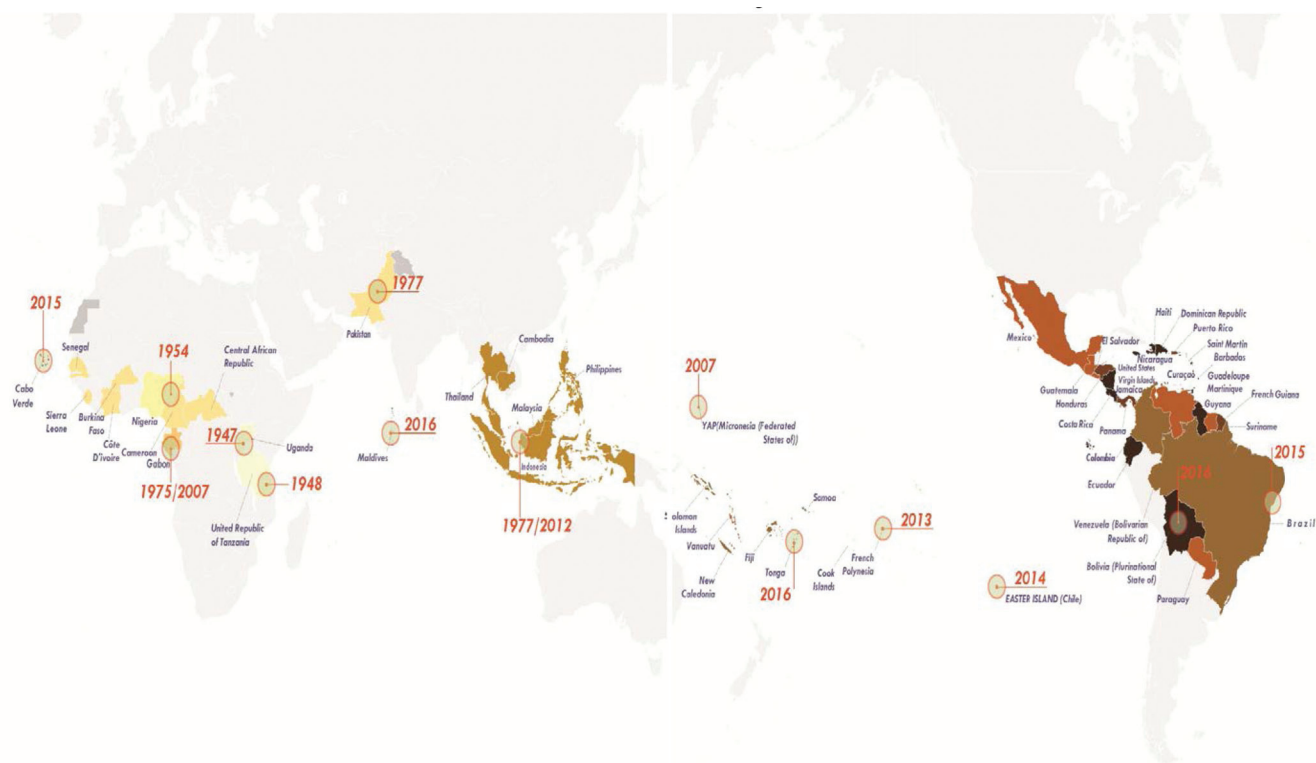


Рис. 1. Распространение ЗВВЗ в мире в 1947 – 2016 гг. [6]

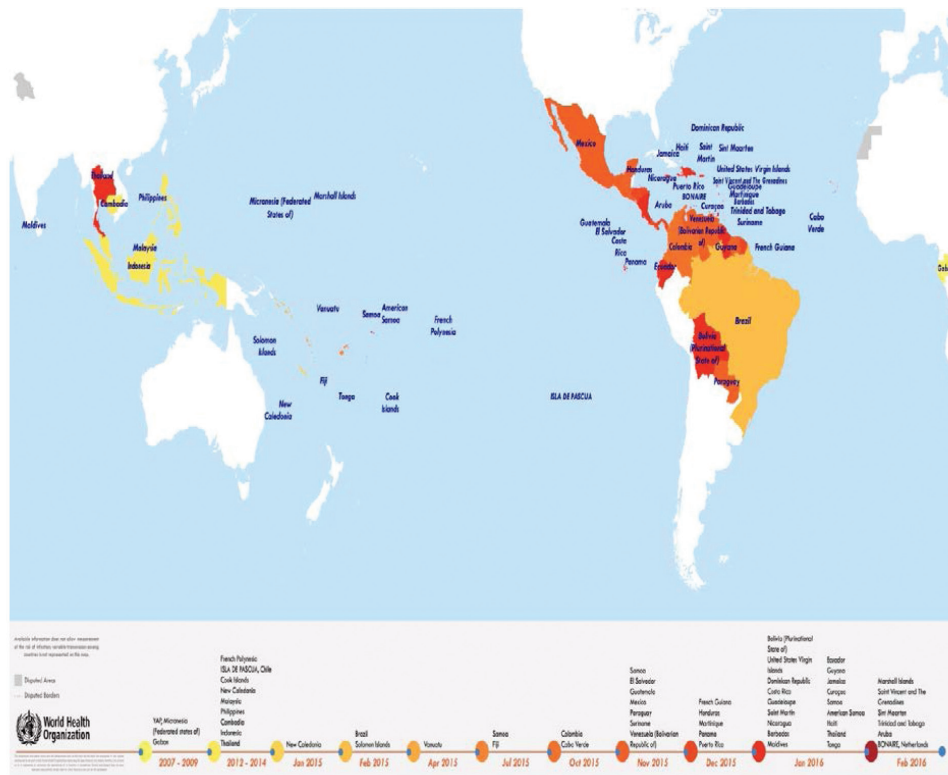


Рис. 2. Страны, территории и области с автохтонной передачей вируса Зика в 2007 – 2016 гг. [13]

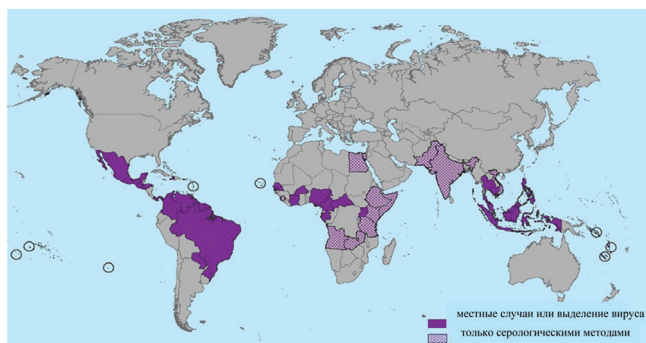


Рис. 3. Территории с лабораторно подтвержденными местными случаями БВВЗ [16]

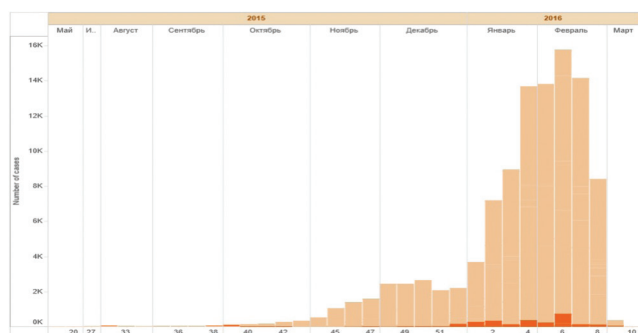


Рис. 4. Число предполагаемых и подтвержденных случаев БВВЗ в Америке в 2015 – 2016 гг. (данные на 10.03.2016 г.) [17]

с летальным исходом [27]. 85% всех случаев микроцефалии с ноября 2015 г. выявлены на северо-востоке Бразилии, в Параиба [26].

Внимание органов российского здравоохранения к БВВЗ обусловлено возможностью ее завоза, прежде всего туристами, посещающими эндемичные страны, среди которых наиболее популярными являются Таиланд, Доминиканская Республика и Сейшельские острова. В 2014 г. и 2015 г. Таиланд посетили 933,8 и 506,4 тыс. россиян [28], Сейшельские острова — 14,8 и 12,8 тыс. человек, Доминиканскую республику — 175,8 и 30,8 тыс. человек соответственно. В РФ зарегистрирован случай БВВЗ у российской туристки, вернувшейся из Доминиканской Республики 04 февраля 2016 г. По данным Роспотребнадзора, с начала 2016 г. в РФ прибыло более 140 000 человек из неблагополучных по лихорадке Зика регионов мира.

Вирус Зика (Zika virus), этиологически связанный с БВВЗ, относится к экологической группе арбовирусов (от англ. arthropod-borne — передающиеся членистоногими переносчиками), роду *Flavivirus*, семейству *Flaviviridae*, микроорганизмам II группы патогенности (опасности) (рис. 5).

Вирусы из этого рода вызывают эндемичные для Российской Федерации другие инфекционные болезни (клещевой энцефалит, лихорадка Западного Нила, Омская геморрагическая лихорадка),

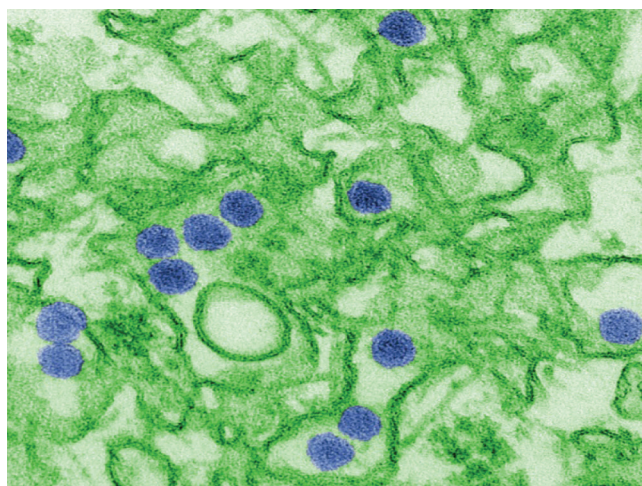


Рис. 5. Изображения вируса Зика, полученные с помощью цифровой просвечивающей электронной микрофотографии. Вирусные частицы окрашены в синий цвет, 40 нм в диаметре, с наружной оболочкой и плотным ядром [29]



Рис. 6. Макуло-папулезная сыпь при БВВЗ [50]

желтую лихорадку и чрезвычайно актуальную в настоящее время болезнь в странах с тропическим климатом и завозимую на территорию РФ лихорадку денге.

Подобно другим флавивирусам, вирус Зика имеет оболочку и нуклеокапсид с несегментированным, одноцепочечным, положительно-направленным РНК-геномом. На основании филогенетического анализа обширного набора штаммов была высказана гипотеза, что вирус Зика впервые появился в Уганде в 1920-е гг., после чего дважды независимо распространился в Западную Африку: около 1935 г. в Нигерию и Сенегал через ЦАР, а также около 1940 г. в Кот-д'Ивуар и затем в Сенегал. Азиатские штаммы вируса, вероятно, в конце 1940-х гг. были занесены в Малайзию, а в 1960-е гг. — в Микронезию [30].

В родословной РНК вируса Зика описаны две ветви: африканская и азиатская [30–32]. Вирус африканской линии, как полагают, участвует в передаче инфекции в цепочке нечеловекообразные

приматы — комар, от комаров — другим позвоночным. Человек в этом трансмиссивном цикле вируса является случайным хозяином [31, 34]. Однако за пределами Африки человек, по-видимому, является основным хозяином вируса Зика [7].

Филогенетический анализ доступных на сегодняшний день двух полных геномных последовательностей вируса Зика текущей южноамериканской эпидемии показал, что циркулирующий в Суринаме штамм относится к азиатской линии. Он наиболее тесно связан с штаммом, который циркулирует во Французской Полинезии с 2013 г. [35]. Этот вывод согласуется с результатами изучения штаммов, выделенных от больных в Бразилии [36, 37]. Описанная Cesar de Melo Freire C, et al. (2015) мутация неструктурного белка NS1 вируса азиатской линии может привести к адаптации штамма к человеческому организму в качестве основного хозяина [38].

Восприимчивость человека и обезьян к вирусу Зика высокая. Резервуар неизвестен. Заражение человека происходит при присасывании зараженных комаров рода *Aedes*, преимущественно *Aedes aegypti*, *Ae. albopictus*, *Ae. africanus*, возможно — *Ae. hensilli*. *Aedes aegypti*, обитающие в жилище, сохраняют вирус пожизненно. *Aedes albopictus* (второй по значимости переносчик вируса Зика и денге в Азии), распространился в Северную Америку и Европу благодаря международной торговле старыми шинами (среда размножения), товарообмену (например, торговля декоративным бамбуком) и способности быстро адаптироваться к новой среде (толерантность к температурам ниже нуля, гибернация и способность укрываться в микросредах) [39]. Автохтонные случаи БВВЗ могут возникнуть в ограниченных областях Европейского региона, включая Мадейру, где обитают комары *Aedes aegypti*. Комары *Aedes albopictus* встречаются в 20 странах Европы.

Вирус Зика обнаруживают в сыворотке и плазме крови, слюне, моче, грудном молоке и сперме. Кроме трансмиссивного механизма передачи, инфицирование вирусом Зика может происходить гемоконтактно (гемотрансфузионный путь) [40], половым путем [41, 42] и вертикально [37, 43]. В настоящее время нет доказательств передачи вируса Зика через контакт с инфицированной слюной, мочой или воздушно-капельным путем. Больные люди и приматы становятся заразными за несколько суток до манифестации болезни и в течение последующих 62 дней (потенциально через сперму) [41, 42].

Местный случай БВВЗ на территории Российской Федерации может возникнуть при: 1) завозе инфицированных комаров; 2) заболевании человека, вернувшегося из эндемичного региона, на территорию, где есть основные переносчики вируса (комары *Ae. aegypti*, *Ae. albopictus*); 3) половом кон-

такте с инфицированным. Реализация сценария № 2 возможна в зоне субтропического климата на черноморском побережье от г. Сочи (границы с Абхазией) до курортного местечка Джубга (44°19'05"N, 38°42'12"E), расположенного на расстоянии 57 км к западу от Туапсе. Комары *Ae. aegypti* и *Ae. albopictus* обитают на высоте до 600 м над уровнем моря, самая высшая точка обнаружения — Красная Поляна в Адлерском районе г. Сочи.

В доступной литературе сведения о патогенезе БВВЗ крайне ограничены, что не позволяет в настоящее время понять спектр клинических проявлений болезни и осложнений, их зависимость от генотипа вируса, разработать препараты для этиотропного лечения и пр. [44]. Не исключено, что значительная роль в патогенезе болезни принадлежит иммунологическим факторам: адаптивному иммунному ответу и аутоиммунитету [44]. Исследования способности вируса размножаться в нервных клетках позволят понять связь БВВЗ с развивающимися неврологическими расстройствами.

Инкубационный период БВВЗ от 3 до 12 дней. В 80% случаев болезнь протекает субклинически. Манифестная форма протекает, как правило, легко и напоминает течение лихорадки денге с умеренной лихорадкой, конъюнктивитом, миалгией и артралгией, распространенной макуло-папулезной сыпью, нередко с зудом (рис. 6) [7, 45–49].

Головная боль, ретроорбитальные боли, периферические отеки и симптомы поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в животе, диарея), кашель, боль в горле и лимфаденопатия считаются неспецифичными. Симптомы сохраняются в течение 2–7 дней.

Современные эпидемиологические данные свидетельствуют о территориальной и временной связи БВВЗ не только с аномалиями развития плода (микроцефалия, мальформация ЦНС, церебральные кальцификаты различной локализации и др.) и антенатальной гибелью плода, но и с синдромом Гийена — Барре (в том числе с синдромом Миллера — Фишера), другими неврологическими поражениями (менингит, менингоэнцефалит, миелит а также аутоиммунными осложнениями [18, 19, 21–26, 37, 48, 49, 51–53].

По данным Роспотребнадзора, на 12 марта 2016 г. зарегистрировано 12 летальных исходов от БВВЗ [15].

Дифференцировать БВВЗ приходится с широким спектром заболеваний (с ВИЧ-инфекцией, корью, скарлатиной, риккетсиозной, парвовирусной и энтеровирусной инфекциями, лептоспирозом, краснухой, вторичным сифилисом и др.), при наличии эпидемиологического анамнеза — с лихорадкой денге и чикунгунья [54]. В отличие от лихорадки денге, симптомы лихорадки Зика обычно выражены слабее, не отмечены случаи повышения уровня печеночных трансаминаз и значимое

снижение тромбоцитов. Для лихорадки чикунгунья характерна более высокая лихорадка и интенсивные суставные боли от нескольких дней до нескольких недель.

Учитывая отсутствие патогномоничных симптомов БВВЗ и их схожесть прежде всего с проявлениями других арбовирусных инфекций, для постановки заключительного диагноза необходимо использовать специальные методы [42, 55, 56].

Отбор и транспортировку проб для исследования на вирус Зика в Российской Федерации проводят в соответствии с инструкцией ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора [57].

В диагностических целях используют в основном плазму крови для обнаружения РНК вируса Зика методом ПЦР и образцы сыворотки крови, взятые в динамике: на 5–7-й день болезни и через 7–10 дней. Методом ПЦР РНК вируса Зика определяется в плазме крови в первую неделю заболевания. IgM антитела выявляются в среднем на 5–6-й дни болезни, IgG антитела — к концу второй недели болезни. На территориях, эндемичных по другим флавивирусным инфекциям, необходимо учитывать возможность перекрестных серологических реакций.

Кровь для получения плазмы отбирается в утренние часы в объеме 3–4 мл в пробирку типа Vacuett с антикоагулянтом (ЭДТА) (в качестве антикоагулянта нельзя использовать гепарин). Пробирку с образцом крови центрифугируется при 800–1600 г в течение 15 минут для получения плазмы крови. Образец плазмы крови может храниться до проведения ПЦР исследования при температуре +4–8°C не более 5 суток, при температуре -16–20°C — до одного года, длительно — при температуре -70°C.

Сыворотка крови получается стандартными методами и для молекулярно-генетических и серологических исследований хранится до исследования в тех же режимах, что и плазма.

В целях обеспечения глобальной стандартиза-

ции учета БВВЗ ВОЗ рекомендует использовать следующие критерии для выявления случаев [58]:

1) предполагаемый случай: экзантема или повышение температуры выше 37,2°C и как минимум одного из следующих признаков или симптомов: артралгия или миалгия; или негнойный конъюнктивит; или гиперемия конъюнктивы; или головная боль; или слабость.

2) возможный случай: предполагаемый случай болезни в сочетании с обнаружением антител IgM к вирусу Зика (при отсутствии данных об инфицировании другими флавивирусами) и эпидемиологическими данными (контакт с лицом, заболевание которого подтверждено, или проживание в районе с местной передачей вируса Зика, или поездка в такой район максимум за две недели до появления симптомов).

3) подтвержденный случай: лабораторно подтвержденный случай недавнего инфицирования вирусом Зика: присутствие ДНК или антигена вируса Зика в сыворотке крови или других образцах (например, слюны, тканей, мочи, цельной крови); или обнаружение IgM к вирусу Зика и титр PRNT90 (реакции нейтрализации бляшкообразования, plaque-reduction neutralization test) вируса Зика ≥ 20 , а коэффициент титра PRNT90 вируса Зика по отношению к другим флавивирусам ≥ 4 ; и исключение других флавивирусов.

Госпитализация пациентов с БВВЗ в мире проводится только по клиническим показаниям. В Российской Федерации всех пациентов (вне зависимости от тяжести болезни) с симптомами, характерными для предполагаемого случая БВВЗ, в сочетании с эпидемиологическими данными, госпитализируют в инфекционный стационар и проводят обследование, показанное больному с лихорадкой невыясненной этиологии с учетом особенностей региона, откуда он прибыл (Юго-Восточная Азия, Южная и Центральная Америка, Африка, страны Карибского бассейна, Тихоокеанские острова). Для верификации диагноза используют специальные методы исследования. Даже

Таблица

Лабораторная диагностика БВВЗ в мире [48]

Проба	Метод исследования	Время проведения исследования	Ссылки
Кровь	ПЦР	До 5-го дня болезни (иногда до 8-го дня)	Musso D. et al., 2015
Слюна	ПЦР	До 5-го дня болезни (иногда до 8-го дня)	Musso D. et al., 2015
Моча	ПЦР	Информация ограничена. У 6 (из 6 обследованных больных) до 10-го дня болезни, у 1 пациента — до 30-го дня болезни	Gourinat A.C. et al., 2015
Сперма	ПЦР	Информация ограничена. До 62-го дня с момента появления симптомов	Atkinson B. et al., 2016
Сыворотка крови	ИФА (определение IgM к вирусу Зика)	За 4–7 дней до появления симптомов и до 2–12 недель после манифестации	CDC, 07.02.2016

легкое течение синдрома Гийена – Барре в острой фазе, связанное с БВВЗ, следует рассматривать как неотложное состояние из-за опасности быстрого развития осложнений (дыхательной недостаточности, нарушения сердечного ритма и др.). Обязательна срочная госпитализация больного в отделение интенсивной терапии [24].

Все беременные, вернувшиеся из районов, где регистрируется лихорадка Зика, должны быть обследованы независимо от наличия клинических симптомов. Обследование беременных, имеющих эпидемиологический по БВВЗ анамнез, и динамический мониторинг состояния, проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2016) (рис. 7) [21, 22, 59].

Обследование новорожденных с возможным внутриутробным инфицированием вирусом Зика показано детям с микроцефалией и внутричерепными кальцификатами; рожденным от матерей с эпидемиологическим по БВВЗ анамнезом; рожденным от матерей с лабораторно подтвержденной БВВЗ. Обследование новорожденных проводится в соответствии с рекомендациями ВОЗ (2016) (рис. 8) [21, 22, 59].

Этиотропная терапия БВВЗ не разработана. По состоянию на 2 марта 2016 г. восемь международных компаний и научно-исследовательских институтов сообщили о работе над созданием противовирусных препаратов для лечения БВВЗ [60]. Однако ни один из продуктов в настоящее время не находится на этапе клинических испытаний.

При неосложненном течении рекомендуется обильное питье, жаропонижающие средства. Ведение беременных с БВВЗ проводится инфекционистом и акушером-гинекологом. В качестве жаропонижающего средства у беременных не рекомендуется использовать ацетилсалициловую кислоту. Тактика ведения зависит от срока беременности [21, 22, 59, 61]:

1. При заболевании в начале 1-го триместра беременности целесообразно провести комплексное обследование беременной и плода (УЗИ, методы инвазивной пренатальной диагностики) для решения вопроса о сохранении беременности.

2. Прерывание беременности и родоразрешение в разгар заболевания сопряжено с большим числом осложнений (утяжеление основного за-



Рис. 7. Рекомендации ВОЗ по обследованию беременных с эпидемиологическим по БВВЗ анамнезом [21, 22, 59]

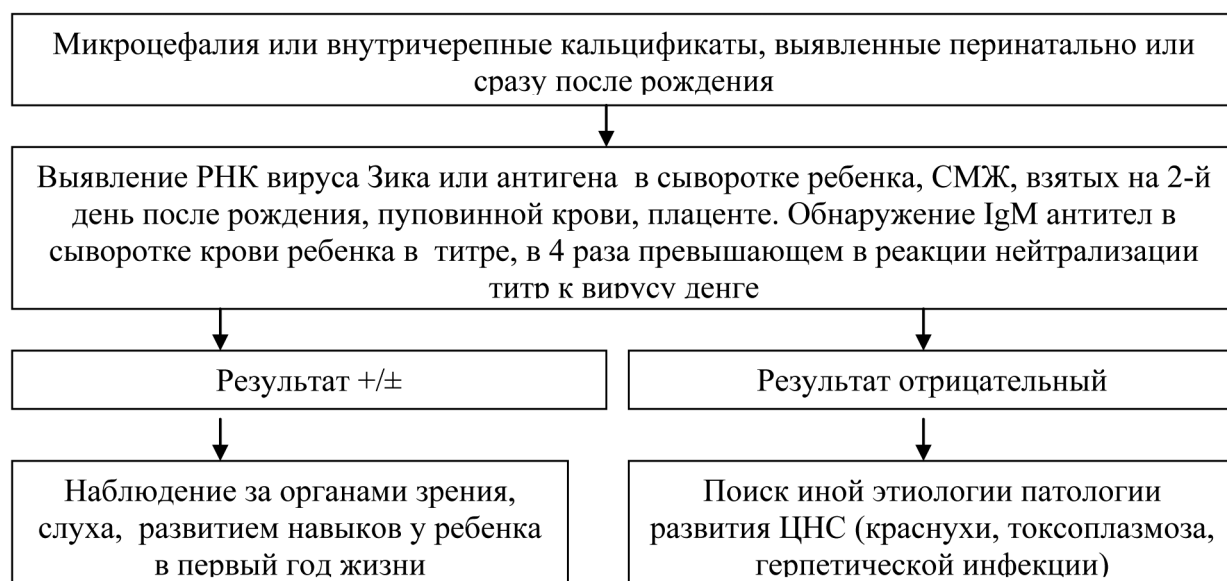


Рис. 8. Рекомендации ВОЗ по обследованию детей с возможным внутриутробным инфицированием вирусом Зика [21, 22, 59]

болевания и его осложнений, развитие дыхательной недостаточности, возникновение акушерских кровотечений, интранатальная гибель плода, гнойно-септические осложнения) [61].

В случае развития спонтанной родовой деятельности роды предпочтительно вести через естественные родовые пути с мониторингом состояния матери и плода. Показано тщательное обезболивание, детоксикационная и антибактериальная терапия, респираторная поддержка и введение препаратов, улучшающих функции фетоплацентарного комплекса. Во втором периоде родов для профилактики развития дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности необходимо ограничить потуги путем проведения пудендальной анестезии и/или эпизиотомии. При необходимости быстрого окончания родов применяется вакуум-экстракция или акушерские щипцы. При необходимости оперативного родоразрешения в качестве анестезиологического пособия следует считать предпочтительными методы спинномозговой анестезии. Всем пациенткам, независимо от срока беременности, показана профилактика кровотечения. В послеродовом (постабортном) периоде назначаются утеротоники. Во всех случаях вопрос о времени и методе родоразрешения решается индивидуально консилиумом врачей.

17 февраля 2016 г. ВОЗ ввела в действие Стратегический механизм реагирования и План совместных операций, чтобы направлять международные ответные меры на распространение инфекции, вызванной вирусом Зика, а также на потенциаль-

но связанные с ней неонатальные мальформации и неврологические нарушения [6]. С учетом появления новых эпидемиологических, лабораторных и клинических данных в схему планируется внести изменения в конце марта 2016 г. [53]. В рамках Стратегии и Плана совместных мероприятий проводится глобальный эпидемиологический мониторинг, разработка вакцин, методов лечения и диагностических тестов, рассматриваются новые подходы к борьбе с переносчиками вируса Зика и создаются механизмы для ускорения обмена данными, разработки лекарственных препаратов и проведения клинических испытаний.

На сегодняшний день специфических методов профилактики лихорадки Зика не разработано. По состоянию на 2 марта 2016 г. 18 международных компаний и научно-исследовательских институтов сообщили о работе над созданием вакцины от БВВЗ [60, 61]. Однако ни одна из них не находится на этапе клинических испытаний.

По данным на 3 февраля 2016 г., Bharat Biotech International Limited (Хайдерабад, Индия) запатентовала два типа кандидатной вакцины (рекомбинантную и инактивированную) против БВВЗ, проходящей в настоящее время доклинические испытания [60]. На рынке предполагается появление вакцины в феврале 2017 г.

ВОЗ не рекомендует вводить какие-либо ограничения на поездки или торговлю в связи с БВВЗ. Объем мер предосторожности зависит от местных факторов риска каждого региона (страны, области).

Населению в качестве мер неспецифической профилактики ВОЗ рекомендует [6]:

- выбирать для отдыха (туризма) за рубежом страны, благополучные в эпидемиологическом отношении, и соблюдать меры по профилактике инфекционных болезней [63–65].

- использовать средства защиты от комаров и других кровососущих насекомых при посещении эндемичных по лихорадке Зика стран (репелленты; одежда с длинными рукавами и брюки светлых тонов; противомоскитный полог для сна) [63].

- в случае нахождения в гостинице использовать кондиционер, не открывать окна, не оборудованные москитными сетками;

- избегать посещения заболоченных мест и мест большого скопления людей;

- опорожнять, очищать или накрывать емкости, в которых может скапливаться вода (ведра, цветочные горшки, автомобильные шины).

После возвращения из регионов, эндемичных по лихорадке Зика, необходимо следить за температурой тела; в случае недомогания незамедлительно обратиться к врачу, информировав о своем пребывании в неблагополучном регионе. В целях сокращения риска передачи вируса Зика лицом по возвращении из эндемичной территории рекомендуется принимать надлежащие меры, в том числе практиковать защищенные половые контакты.

Для достижения оптимальных результатов ВОЗ считает необходимым изменить характер борьбы с комарами рода *Aedes* — от реактивного подхода к постоянным, активным вмешательствам. Учитывая, что в глобальном масштабе опрыскивание не обеспечивает прерывание передачи инфекции (доказано исследованиями лихорадки денге), представляют чрезвычайный интерес рассмотренные 14–15 марта в Женеве консультативной группой ВОЗ по борьбе с переносчиками вируса Зика новые технологии борьбы с комарами: выпуск комаров, являющихся переносчиками бактерий *Wolbachia*, подавляющих развитие вируса; трансгенных комаров *Oxitec OX513A*, разработанных для сокращения популяций комаров, не позволяющих личинкам *Aedes* достичь взрослого состояния; использование методов с применением стерильных насекомых (SIT); ловушек для переносчиков, которые могут привлечь и убить откладывающих яйца самок комаров; аттрактивных токсичных приманок на основе сахара [66–68].

Согласно Постановлению Главного государственного санитарного врача № 14 от 10.02.2016 г. «О мерах по недопущению распространения на территории Российской Федерации лихорадки Зика», высшим должностным лицам субъектов Российской Федерации рекомендовано рассмотреть на заседаниях санитарно-противоэпиде-

мических комиссий вопрос об усилении мер по предупреждению распространения лихорадки Зика и эффективности проводимых мероприятий; обеспечить готовность медицинских организаций к диагностике, оказанию медицинской помощи больным лихорадкой Зика. Министерству здравоохранения Российской Федерации рекомендуется принять меры по методическому обеспечению готовности медицинских организаций к диагностике и оказанию медицинской помощи больным лихорадкой Зика; подготовке медицинского персонала по вопросам эпидемиологии, диагностики, клиники и лечения лихорадки Зика; ограничению допуска к донорству крови и ее компонентов лиц, вернувшихся из неблагополучных по лихорадке Зика регионов мира на срок не менее 28 дней.

Для обеспечения выполнения стандартных рекомендаций ВОЗ в отношении мер по борьбе с переносчиками заболеваний в аэропортах в соответствии с ММСП (2005) странам рекомендуется рассмотреть вопрос о дезинсекции воздушных судов [69].

В очаге БВВЗ должны проводиться следующие противоэпидемические мероприятия:

1. Сразу после выявления больного или подозрительного на БВВЗ осуществляется его временная изоляция в помещение без доступа комаров с последующей эвакуацией в специальный инфекционный госпиталь (стационар). Эвакуация осуществляется не позже 2 ч после выявления больного.

2. Материал от больного и контактных направляется на исследование в ФБУН ЦНИЭ Роспотребнадзора и ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» в соответствии с инструкцией ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор»» Роспотребнадзора [57].

3. При выявлении больных или подозрительных на БВВЗ осуществляется выявление, регистрация контактных лиц, пребывавших с ним на одной эндемичной территории и подвергавшихся риску заражения, а также находившихся на одном транспортном средстве (при наличии комаров).

4. Составляется список контактных с указанием фамилии, имени, отчества; года рождения; места жительства (постоянный, в данной местности, телефон); места работы (название предприятия, учреждения, адрес, телефон); пути следования (вид транспорта); контакта с больным (где, когда, степень и продолжительность контакта); наличия прививок против желтой лихорадки, когда проводились (со слов или по данным свидетельства); даты и часа составления списка. Список подписывается лицом, его составившим, с указанием фамилии, имени, отчества и занимаемой должности.

Нерешенные вопросы

В настоящее время в отношении БВВЗ имеются пробелы в:

- понимании эпидемиологических особенностей БВВЗ;
- разработке новых средств борьбы с переносчиками инфекции;
- взаимодействии вируса Зика с другими арбовирусами;
- понимании патогенеза неврологических синдромов и врожденных пороков развития, ассоциированных с вирусом Зика;
- исследовательской деятельности, направленной на создание вакцин, лекарственных препаратов против вируса Зика и специфических лабораторных диагностических тестов;
- тактике ведения беременности в период эпидемии БВВЗ и у инфицированных вирусом Зика.

Образовательные ресурсы

1. Для специалистов в области здравоохранения: Public Health England (www.gov.uk/guidance/zika-virus) — up to date UK guidance, epidemiology, and clinical advice.

Royal College of Obstetrics and Gynaecology (www.rcog.org.uk/en/news/qas-related-to-zika-virus-and-pregnancy/) — guidance on Zika virus infection in pregnancy in Q&A format.

World Health Organization (www.who.int/csr/disease/zika/en/) — fact sheets, epidemiology updates and weekly situation reports, and overview of global response.

Pan American Health Organization (www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11599&Itemid=41691&lang=en) — epidemiological updates, current and previous epidemiological alert documents, detailing the background to the current situation.

European Centre for Disease Prevention and Control (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/Pages/index.aspx) — epidemiological updates and risk assessments of the possible association with Zika virus and neuropathologies; mosquito maps; links to peer reviewed publications.

Centers for Disease Control and Prevention (www.cdc.gov/zika/index.html) — summarises PAHO information (see website above), US health advice on Zika virus, links to publications.

Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Interim guidance. WHO 25 February 2016:3p. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>.

Psychosocial support for pregnant women and for families with microcephaly and other neurological

complications in the context of Zika virus. Interim guidance for health-care providers. WHO 26 February 2016:18p. Available at: <http://who.int/csr/resources/publications/zika/psychosocial-support/en/>.

Guide to Hygiene and Sanitation in Aviation. Third Edition. WHO. Geneva 2009: 71p. Available at: http://www.who.int/water_sanitation_health/hygiene/ships/guide_hygiene_sanitation_aviation_3_edition.pdf

Письмо зам. Министра здравоохранения РФ С.А. Краевого от 11.02.2016 №14/5/10/2-750 по вопросу дифференциальной диагностики и лечению лихорадки Зика. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/>

Клинические рекомендации «Лихорадка денге у взрослых» (2015). Available at: <http://www.femb.ru/>

Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации №14 от 10.02.2016 «О мерах по недопущению распространения лихорадки Зика на территории Российской Федерации». Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php#2527771368623/>.

Письмо Роспотребнадзора от 28.01.2016 «Об инструкции по отбору материала для исследования на вирус Зика». Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/207/o-napravl.-instrukts.-po-otboru-materiala-dlya-issled.-na-virus-zika.pdf>.

Письмо Роспотребнадзора от 28.12.2015 «О ситуации по лихорадке Зика и дополнительных противоэпидемических мерах». Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/31f/o-situatsii-po-likhoradke-zika-i-dopol.-protivoepid.-merakh.pdf>.

Авиационные правила «Дезинфекция, дезинсекция, дератизация воздушных судов гражданской авиации и организация производственного контроля их санитарного состояния». Издание второе. М., 2010:38с. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php>.

2. Для пациентов:

Travel Health Pro (travelhealthpro.org.uk/zika-virus-update-and-advice-for-travellers-including-pregnant-women/) or fitfortravel. Available at: www.fitfortravel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/zika-virus-infection.aspx—summary of background information and focus on travel and prevention advice.

NHS Choices (www.nhs.uk/Conditions/zika-virus/Pages/Introduction.aspx) - overview of Zika virus infection, the current situation, and links to advice on travel.

European Centre for Disease Prevention and Control (http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/Pages/Frequently-Asked-Questions.aspx) - key information summarised in a frequently asked questions based approach, with useful links.

Памятка путешественникам по профилактике лихорадки Зика. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5767&sphrase_id=580274.

О мерах по профилактике заболеваний, передающихся при укусе комарами. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=5737&sphrase_id=581958&clear_cache=Y

Памятка выезжающим в тропические и субтропические страны. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2016/02/17/2791-pamyatka-vyezshayuschim-v-tropicheskie-i-subtropicheskie-strany>.

Памятка для пациентов. Available at: <http://www.rosminzdrav.ru/news/2016/>.

Литература

1. Распоряжение Правительства РФ от 31 мая 2014 г. №941-р Об утверждении Стратегии развития туризма в Российской Федерации на период до 2020 года. Available at: <http://government.ru/media/files/41d4e55c9b1d8bca7b6a.pdf>.

2. Брико Н.И., Покровский В.И. Медицинские и экологические проблемы биобезопасности. Жизнь без опасностей 2008;4:14-23.

3. Покровский В.И., Брико Н.И. Инфекционные болезни в эпоху глобализации. Вестник РАМН 2010;11:6-11.

4. Сергиев В.П., Пальцев М.А. Современное состояние проблемы биологической безопасности. Биозащита и биобезопасность. Том III: Научно-практический рецензируемый журнал. М.: Издательский Дом "ВЕЛТ" 2011;2(7):10-14.

5. Боровик Р.В. О биологической опасности, биобезопасности и биотерроризме [Текст] : научное издание / Р. В. Боровик // Биозащита и биобезопас. 2009; 1(3):28-38.

6. Zika. Strategic response framework & joint operations plan. World Health Organization. January-June 2016:32p. Available at: <http://who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf>.

7. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. N Engl J Med 2009;360:2536-43;

8. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1477.

9. Mallet HP, Vial AL, Musso D. BISES: Bulletin d'information sanitaire, épidémiologiques et statistiques. Papeete: Bureau de veille sanitaire (BVS) Polynésie française, May 2015. Accessed 15 January 2016. Available at: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf;

10. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. Emerg Infect Dis 2014;20:1085-6.

11. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of Zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. Arch Virol 2015.

12. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире. Роспотребнадзор, 26.02.2016. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/zika.php>.

13. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/19-february-2016/en/>.

14. Zika Epidemiological Update – 17 March 2016; Available at: <http://www.paho.org>.

15. Об эпидемиологической ситуации, связанной с распространением вируса Зика в мире. Роспотребнадзор, 12.03.2016. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/zika.php>.

16. United States Centers for Disease Control and Prevention; Available at: http://www.cdc.gov/zika/images/zik-world-map_01-15-2016_web.jpg.

17. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, Yao B, Shin J, Zhang F, Lee EM, Christian KM, Didier RA, Jin P, Song H, and Ming G-L Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. Brief Report. Cell Stem Cell. Published online March 4 2016.

18. Zika situation report 19 February 2016. World Health Organization. Accessed 20 February 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/zikasitrep_19Feb2016_eng.pdf.

19. Symmes Cobb J, Jaime Acosta L. Colombia's forecast on Zika-linked birth defect may be too high: minister. Reuters.com. Accessed 19 February 2016. Available at: <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-colombia-idUSKCN0VQ2AB>.

20. <http://regnum.ru/news/society/2099336.html>.

21. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 1 Feb 2016. Available at: <http://www.who.int>.

22. WHO statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 8 March 2016. Available at: <http://www.who.int>.

23. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016 Pan American Health Organization. Available at: <http://www.paho.org>;

24. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Interim guidance. WHO 25 February 2016:3p. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>.

25. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Brazilian Medical Genetics Society—Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and Microcephaly-Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:59-62. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>.

26. Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015. Bull World Health Org 2016;4.

27. Zika Epidemiological Update – 10 March 2016. Available at: <http://www.paho.org>.

28. <http://tourbus.ru/news/10198.html>.

29. <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=20541>.

30. Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. PLoS Negl Trop Dis 2014;8:e2636.

31. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. PLoS Negl Trop Dis 2012;6:e1477.

32. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. Arch Virol 2007;152:687-96.

33. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of Zika virus from Aedes (Stegomyia) Africanus (Theobald) taken in and above a Uganda Forest. Bull World Health Organ 1964;31:57-69;

34. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. Trans R Soc Trop Med Hyg 1982;76:552-62.

35. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016;387:227-8.
36. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885-6;
37. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. Published online 17 February 2016.
38. Cesar de Melo Freire C, Atila I, Ferreira de Lima Neto D, et al. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. *bioRxiv* 2015.
39. Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2681.
40. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761.
41. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.
42. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, et al. Detection of Zika virus in semen [letter]. *Emerg Infect Dis* 2016. Accessed 20 February 2016.
43. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20751.
44. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol* 2015;89:8880-96.
45. Ios S, Mallet HP, Lepar Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44:302-7.
46. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, et al. Local transmission of Zika virus — Puerto Rico, November 23, 2015 — January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:154-8.
47. Musso D, Nhan TX. Emergence of Zika virus. *Clin Microbiol* 2015;4:222.
48. Zika virus. Clinical Review. *BMJ* 2016; 352. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1049> (Published 26 February 2016) Cite this as: *BMJ* 2016;352:i1049.
49. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Pan American Health Organization. Implications for public health in the Americas 1 December 2015. Available at: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
50. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zika.Virus.Rash.Arm.2014.jpg>.
51. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho v, Góis Adriana, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. Correspondence. *The Lancet*. Enero 2016. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00006-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00006-4/abstract).
52. <http://presse.inserm.fr/en/1st-case-of-acute-myelitis-in-a-patient-infected-with-zika-virus/22840/>.
53. Zika virus. Microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Situation report. World Health Organization 26 february 2016:12p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204491/1/zikasitrep_26Feb2016_eng.pdf.
54. Centres for Disease Control. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Released 7 February 2016. Accessed 12 February 2016. Available at: www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikv-testing-algorithm.pdf.
55. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. *J Clin Virol* 2015;68:53-5.
56. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. *Emerg Infect Dis* 2015;21:84-6.
57. Письмо Роспотребнадзора от 28.01.2016 № 01/886-16-27. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php>.
58. Zika virus disease. Interim case definition 12 February 2015. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>.
59. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. WHO 2 March 2016; Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf.
60. WHO prioritizes vaccines, diagnostics for Zika R&D. Available at: <http://www.ecns.cn/2016/03-10/202278.shtml>.
61. Safe abortion: Technical & policy guidance for health systems. World Health Organization 2015. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/sa_legal_policy_considerations/en/ (accessed 19 February 2016).
62. WHO and experts prioritize vaccines, diagnostics and innovative vector control tools for Zika R&D". WHO. 9 March 2016. Retrieved 13 March 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2016/research-development-zika/en/>.
63. Stanczyk NM, Behrens RH, Chen-Hussey V, Stewart SA, Logan JG. Mosquito repellents for travellers. *BMJ* 2015;350:h99.
64. Ahmad SSY, Amin TN, Ustianowski A. Zika virus: management of infection and risk. *BMJ* 2016;352:i1062.
65. Scotland HP. NHS National Services Scotland. fitfor-travel. Zika virus infection. Available at: <http://www.fitfor-travel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/zika-virus-infection.aspx>.
66. Zika virus: mosquito control works if implemented well; new control tools in the pipeline. WHO 18 March 2016. Available at: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control-tools/en/>.
67. Vector Control Advisory Group emergency meeting deliberates vector control tools. WHO. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/news/vcag_emergency_meeting_deliberates_vector_control_tools/en/.
68. Mosquito (vector) control emergency response and preparedness for Zika virus. 18 March 2016 | Geneva, WHO. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/news/mosquito_vector_control_response/en/.
69. Авиационные правила «Дезинфекция, дезинсекция, дератизация воздушных судов гражданской авиации и организация производственного контроля их санитарного состояния». Издание второе. М., 2010:38с. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php>].

References

1. The decree of the RF Government of 31 may 2014 No. 941-R On approval of the Strategy of tourism development in the Russian Federation for the period up to 2020.. Available at: <http://government.ru/media/files/41d4e55c9b1d8bca7b6a.pdf>.
2. Briko N.I. and., Pokrovsky V.I. Health and environmental Biosafety issues. *Life without dangers* 2008;4:14-23.
3. Pokrovsky V.I., and., Briko N.I. Infectious disease in the era of globalization. *Bulletin of the Russian Academy of medical Sciences* 2010;11:6-11.
4. Sergiev V.P., Paltsev, M. A., Modern state of the problem of biological security. *Biosecurity and Biosafety. Volume III: Scientific and practical peer-reviewed journal*. M.: Publishing House "WELT" 2011;2(7):10-14.

5. Borovik R.V. Biosafety and bioterrorism [Text]: scientific publication/R.V.Borovik// Biosecurity and biotopes. 2009; 1(3):28-38.
6. Zika. Strategic response framework & joint operations plan. World Health Organization. January-June 2016:32p. Available at: <http://who.int/emergencies/zika-virus/strategic-response-framework.pdf>.
7. Duffy MR, Chen TH, Hancock WT, et al. Zika virus outbreak on Yap Island, Federated States of Micronesia. *N Engl J Med* 2009;360:2536-43.
8. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1477.
9. Mallet HP, Vial AL, Musso D. BISES: Bulletin d'information sanitaire, épidémiologiques et statistiques. Papeete: Bureau de veille sanitaire (BVS) Polynésie française, May 2015. Accessed 15 January 2016. Available at: http://www.hygiene-publique.gov.pf/IMG/pdf/no13_-_mai_2015_-_zika.pdf.
10. Cao-Lormeau VM, Roche C, Teissier A, et al. Zika virus, French Polynesia, South Pacific, 2013. *Emerg Infect Dis* 2014;20:1085-6.
11. Tognarelli J, Ulloa S, Villagra E, et al. A report on the outbreak of zika virus on Easter Island, South Pacific, 2014. *Arch Virol* 2015.
12. About the epidemiological situation associated with the spread of zika virus in the world Rospotrebnadzor, 26.02.2016. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/zika.php>.
13. <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/situation-report/19-february-2016/en/>.
14. Zika Epidemiological Update — 17 March 2016; Available at: <http://www.paho.org>.
15. About the epidemiological situation associated with the spread of zika virus in the world Rospotrebnadzor, 12.03.2016. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/zika.php>.
16. United States Centers for Disease Control and Prevention; Available at: http://www.cdc.gov/zika/images/zik-world-map_01-15-2016_web.jpg.
17. Tang H, Hammack C, Ogden SC, Wen Z, Qian X, Li Y, Yao B, Shin J, Zhang F, Lee EM, Christian KM, Didier RA, Jin P, Song H, and Ming G-L Zika Virus Infects Human Cortical Neural Progenitors and Attenuates Their Growth. Brief Report. *Cell Stem Cell*. Published online March 4 2016.
18. Zika situation report 19 February 2016. World Health Organization. Accessed 20 February 2016. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204454/1/zikasitrep_19Feb2016_eng.pdf.
19. Symmes Cobb J, Jaime Acosta L. Colombia's forecast on Zika-linked birth defect may be too high: minister. Reuters.com. Accessed 19 February 2016. Available at: <http://www.reuters.com/article/us-health-zika-colombia-idUSKCN0VQ2AB>.
20. <http://regnum.ru/news/society/2099336.html>.
21. WHO statement on the first meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 1 Feb 2016. Available at: <http://www.who.int>.
22. WHO statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) (IHR 2005) Emergency Committee on Zika virus and observed increase in neurological disorders and neonatal malformations. 8 March 2016. Available at: <http://www.who.int>.
23. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016 Pan American Health Organization. Available at: <http://www.paho.org>.
24. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Interim guidance. WHO 25 February 2016:3p. Available at: <http://www.who.int/csr/resources/publications/zika/guillain-barre-syndrome/en/>.
25. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, et al. Brazilian Medical Genetics Society—Zika Embryopathy Task Force. Possible association between Zika virus infection and Microcephaly-Brazil, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:59-62. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/wr/mm6503e2.htm>.
26. Soares de Araújo JS, Regis CT, Gomes RGS, et al. Microcephaly in northeast Brazil: a review of 16 208 births between 2012 and 2015. *Bull World Health Org* 2016;4.
27. Zika Epidemiological Update — 10 March 2016. Available at: <http://www.paho.org>.
28. <http://tourbus.ru/news/10198.html>.
29. <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=20541>.
30. Faye O, Freire CC, Iamarino A, et al. Molecular evolution of Zika virus during its emergence in the 20(th) century. *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2636.
31. Haddow AD, Schuh AJ, Yasuda CY, et al. Genetic characterization of Zika virus strains: geographic expansion of the Asian lineage. *PLoS Negl Trop Dis* 2012;6:e1477.
32. Kuno G, Chang GJ. Full-length sequencing and genomic characterization of Bagaza, Kedougou, and Zika viruses. *Arch Virol* 2007;152:687-96.
33. Haddow AJ, Williams MC, Woodall JP, Simpson DI, Goma LK. Twelve isolations of Zika virus from *Aedes (Stegomyia) africanus* (Theobald) taken in and above a Uganda Forest. *Bull World Health Organ* 1964;31:57-69;
34. McCrae AW, Kirya BG. Yellow fever and Zika virus epizootics and enzootics in Uganda. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1982;76:552-62.
35. Enfissi A, Codrington J, Roosblad J, Kazanji M, Rousset D. Zika virus genome from the Americas. *Lancet* 2016;387:227-8.
36. Campos GS, Bandeira AC, Sardi SI. Zika virus outbreak, Bahia, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2015;21:1885-6.
37. Calvet G, Aguiar RS, Melo ASO et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis* 2016. Published online 17 February 2016.
38. Cesar de Melo Freire C, Atila I, Ferreira de Lima Neto D, et al. Spread of the pandemic Zika virus lineage is associated with NS1 codon usage adaptation in humans. *bioRxiv* 2015.
39. Grard G, Caron M, Mombo IM, et al. Zika virus in Gabon (Central Africa)-2007: a new threat from *Aedes albopictus*? *PLoS Negl Trop Dis* 2014;8:e2681.
40. Musso D, Nhan T, Robin E, et al. Potential for Zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in French Polynesia, November 2013 to February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20761.
41. Musso D, Roche C, Robin E, Nhan T, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Potential sexual transmission of Zika virus. *Emerg Infect Dis* 2015;21:359-61.
42. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, et al. Detection of Zika virus in semen [letter]. *Emerg Infect Dis* 2016. Accessed 20 February 2016.
43. Besnard M, Lastère S, Teissier A, Cao-Lormeau V, Musso D. Evidence of perinatal transmission of Zika virus, French Polynesia, December 2013 and February 2014. *Euro Surveill* 2014;19:20751.
44. Hamel R, Dejarnac O, Wichit S, et al. Biology of Zika virus infection in human skin cells. *J Virol* 2015;89:8880-96.
45. Ios S, Mallet HP, Leparc Goffart I, Gauthier V, Cardoso T, Herida M. Current Zika virus epidemiology and recent epidemics. *Med Mal Infect* 2014;44:302-7.
46. Thomas DL, Sharp TM, Torres J, et al. Local transmission of Zika virus — Puerto Rico, November 23, 2015 — January 28, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:154-8.

47. Musso D, Nhan TX. Emergence of Zika virus. Clin Microbiol 2015;4:222.
48. Zika virus. Clinical Review. BMJ 2016; 352. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1049> (Published 26 February 2016) Cite this as: BMJ 2016;352:i1049.
49. Epidemiological alert: neurological syndrome, congenital malformations, and Zika virus infection. Pan American Health Organization. Implications for public health in the Americas 1 December 2015. Available at: www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32405&lang=en.
50. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Zika.Virus.Rash.Arm.2014.jpg>.
51. Ventura C, Maia M, Bravo-Filho V, Góis Adriana, Belfort Jr R. Zika virus in Brazil and macular atrophy in a child with microcephaly. Correspondence. The Lancet. Enero 2016. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)00006-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)00006-4/abstract).
52. <http://presse.inserm.fr/en/1st-case-of-acute-myelitis-in-a-patient-infected-with-zika-virus/22840/>.
53. Zika virus. Microcephaly and Guillain-Barré syndrome. Situation report. World Health Organization 26 February 2016:12p. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204491/1/zikasitrep_26Feb2016_eng.pdf.
54. Centres for Disease Control. Revised diagnostic testing for Zika, chikungunya, and dengue viruses in US Public Health Laboratories. Released 7 February 2016. Accessed 12 February 2016. Available at: www.cdc.gov/zika/pdfs/denvchikvzikk-testing-algorithm.pdf.
55. Musso D, Roche C, Nhan TX, Robin E, Teissier A, Cao-Lormeau VM. Detection of Zika virus in saliva. J Clin Virol 2015;68:53-5.
56. Gourinat AC, O'Connor O, Calvez E, Goarant C, Dupont-Rouzeyrol M. Detection of Zika virus in urine. Emerg Infect Dis 2015;21:84-6.
57. Letter Of Rospotrebnadzor from 28.01.2016 № 01/886-16-27. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php>.
58. Zika virus disease. Interim case definition 12 February 2015. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/zika/case-definition/en/>.
59. Pregnancy management in the context of Zika virus. Interim guidance. WHO 2 March 2016; Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204520/1/WHO_ZIKV_MOC_16.2_eng.pdf.
60. WHO prioritizes vaccines, diagnostics for Zika R&D. Available at: <http://www.ecns.cn/2016/03-10/202278.shtml>.
61. Safe abortion: Technical & policy guidance for health systems. World Health Organization 2015. Available at: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/unsafe_abortion/sa_legal_policy_considerations/en/ (accessed 19 February 2016).
62. WHO and experts prioritize vaccines, diagnostics and innovative vector control tools for Zika R&D". WHO. 9 March 2016. Retrieved 13 March 2016. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2016/research-development-zika/en/>.
63. Stanczyk NM, Behrens RH, Chen-Hussey V, Stewart SA, Logan JG. Mosquito repellents for travellers. BMJ 2015;350:h99.
64. Ahmad SSY, Amin TN, Ustianowski A. Zika virus: management of infection and risk. BMJ 2016;352:i1062.
65. Scotland HP. NHS National Services Scotland. fitfor-travel. Zika virus infection. Available at: <http://www.fitfor-travel.nhs.uk/advice/disease-prevention-advice/zika-virus-infection.aspx>.
66. Zika virus: mosquito control works if implemented well; new control tools in the pipeline. WHO 18 March 2016. Available at: <http://www.who.int/emergencies/zika-virus/articles/mosquito-control-tools/en/>.
67. Vector Control Advisory Group emergency meeting deliberates vector control tools. WHO. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/news/vcag_emergency_meeting_deliberates_vector_control_tools/en/.
68. Mosquito (vector) control emergency response and preparedness for Zika virus. 18 March 2016 | Geneva, WHO. Available at: http://www.who.int/neglected_diseases/news/mosquito_vector_control_response/en/.
69. Aviation regulations "Disinfection, disinsection, deratization civil aviation organization and production control of their sanitary condition". Second edition. M., 2010:38p. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/region/zika/events.php>.

Автор:

Шестакова Ирина Викторовна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., главный специалист по инфекционным болезням Минздрава России; тел.: +7(495)365-60-39, e-mail: prof.shestakova@yandex.ru

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ САНКТ–ПЕТЕРБУРГА

Ю.В. Лобзин¹, Н.В. Скрипченко¹, А.А. Вильниц¹, М.В. Иванова¹, А.С. Кветная¹, М.О. Волкова¹,
С.В. Сидоренко¹, В.В. Гостев¹, Т.И. Крайнова², В.Б. Войтенков¹, А.В. Клишкин¹

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

² Управление Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal infections in children and adolescents of Saint-Petersburg

Yu.V. Lobzin¹, N.V. Skripchenko¹, A.A. Vilnits¹, M.V. Ivanova¹, A.S. Kvetnaya¹, M.O. Volkova¹, S.V. Sidorenko¹,
V.V. Gostev¹, T.I. Krainova², V.B. Voitenkov¹, A.V. Klimkin¹

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

² Department of the Federal Service of Supervision for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Генерализованная менингококковая инфекция относится к заболеваниям с высоким риском возникновения жизнеугрожающих состояний и летальных исходов. Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемиологических особенностей генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга в период 1995–2014 гг. на основании анализа 884 историй болезни пациентов, госпитализированных в Научно-исследовательский институт детских инфекций. Установлено преобладание среди заболевших детей первых лет жизни, однако имеется тенденция к снижению доли детей первого года жизни с 41,4 % в 1995 г. до 22,2 % к 2014 г., при увеличении числа пациентов 1–3 лет с 19,3–30,5 % в 1995–1996 гг. до 46,4–46,4 % в 2013–2014 гг. Этиологическая верификация заболевания составила 59,4 %. В этиологической структуре преобладали случаи, вызванные менингококками серогруппы В (58,5 %) и в 24,2 % серогруппы С; реже (в 11,2 %) – серогруппы А (МГА) и редкими (W135/Y) и неуточненными штаммами N. Meningitidis – 6,1 %. Отмечена тенденция к росту в последние годы заболеваний, вызываемых менингококками серогруппы С, отличающихся крайне тяжелым течением и высокой летальностью. Общий показатель летальности за исследуемый период составил 4,2 %, с колебаниями от 0 до 12,5 % в разные годы.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококк, дети, осложнения.

Введение

Генерализованная менингококковая инфекция (ГМИ; в англоязычной литературе – invasive meningococcal disease (IMD)) относится к заболеваниям с высоким риском возникновения жизне-

Abstract

Generalized meningococcal infection belongs to the group of diseases with a high risk of initiation of life-threatening conditions and death outcomes. There was carried out a retrospective analysis of clinical and epidemiological features of generalized meningococcal infections in children and adolescents of Saint Petersburg in 1995–2014 on the basis of the analysis of 884 medical records of the patients hospitalized at Scientific Research Institute of Children's Infections. With general prevalence of the children of the first years of life among the patients, there has been revealed the tendency to reduction in the portion of children of the first year of life from 41,4 % in 1995 to 22,2 % by 2014, and the increase in the number of patients of 1–3 years old from 19,3–30,5 % in 1995–1996 to 46,4–46,4 % in 2013–2014. Among the number of etiologically identified cases (59,4 %) the majority of them has been caused by serogroup B meningococcus (58,5 %), in 24,2 % – by serogroup C meningococcus, in 11,2 % – by serogroup A meningococcus, and in 6,1 % – by rare (W135/Y) and unspecified strains N.meningitidis. Within the recent years there has been identified the tendency of rate growth concerning the diseases caused by serogroup C meningococci, remarkable for a severe course and high rate of death cases. Total death indicator for the investigated period has averaged 4,2 %, with the variability from 0 to 12,5 % for different years.

Key words: meningococcal infection, meningococcus, children, complications.

угрожающих состояний и летальных исходов. По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется не менее 500 000 случаев ГМИ, около 50 000 из них оканчиваются летально [1, 2]. Несмотря на значительные колебания уровня заболеваемости в разных реги-

онах мира, менингококковая инфекция (МИ) сохраняет свою актуальность повсеместно [1–4].

В настоящее время заболеваемость ГМИ в Российской Федерации имеет спорадический характер, составляя 0,69 на 100 000 населения на 2014 г. Однако в отдельных регионах уровень заболеваемости значительно превышает средний показатель по стране, составляя 5,3–6,5 на 100 000 населения (Дальневосточный и Сибирский федеральные округа). Среди детей уровень заболеваемости превышает средний показатель по стране, составляя 2,6 на 100 000 населения до 14 лет, а у детей первого года жизни — 12–18 на 100 000 в отдельных регионах РФ [3].

В Санкт-Петербурге в 2014 г. показатель заболеваемости ГМИ среди детей до 14 лет составил 2,94 на 100 000 детей, в 4 раза превысив общую заболеваемость по городу (0,78 на 100 000 населения). Учитывая особую тяжесть заболевания, его повсеместную распространенность, риски возникновения эпидемических вспышек, сохраняется необходимость в постоянном мониторингировании циркулирующих в регионе возбудителей, вызывающих ГМИ. Изучение клинко-эпидемиологических особенностей МИ необходимо для принятия решений о проведении специфической вакцинации в регионе.

Цель исследования — изучение клинко-эпидемиологических особенностей ГМИ у детей и подростков Санкт-Петербурга за период с 1995 по 2014 г.

Материалы и методы

Проведен анализ 884 историй болезни (форма № 003/у) пациентов с установленным диагнозом ГМИ, госпитализированных в ФГБУ НИИДИ ФМБА России (НИИДИ) в период 1995–2014 гг. Возраст больных колебался от 1 месяца до 18 лет (до 2010 г. с 1 мес. до 14 лет, с 2010 г. — до 18 лет).

Диагноз ГМИ устанавливался при наличии клинических проявлений генерализованной бактериальной инфекции, менингеального синдрома и на основании данных бактериологических исследований (59,4%, $n = 525$): при выделении культуры *N. meningitidis* из крови и/или ЦСЖ, при обнаружении АГ *N. meningitidis* в ЦСЖ методом реакции агглютинации латекса (РАЛ) с использованием тест-систем Bio-Merieux, Bio Rad Pastorex Meningitidis или при выделении ДНК менингококка в крови и/или ЦСЖ методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® *N. meningitidis* / *H. influenzae* / *S. pneumoniae*-FL» (ИнтерЛабСервис, Россия) (с 2011 г.).

В 40,6% случаев диагноз был выставлен клинически на основании типичных клинических проявлений, характерных для ГМИ. Статистическая об-

работка проведена с использованием прикладных программ Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

По данным Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу, в период 1995–2014 гг. в Санкт-Петербурге было зарегистрировано 904 случая ГМИ у детей и подростков. Большинство от общего числа больных с зарегистрированной в Санкт-Петербурге ГМИ (85,5%) госпитализировалось в клинику НИИДИ. Из 884 больных, вошедших в исследование, 87,4% ($n = 773$) изначально госпитализировались в НИИДИ из различных районов Санкт-Петербурга, 2,1% ($n = 19$) переводились из других стационаров Петербурга, 10,4% ($n = 92$) поступали из медицинских учреждений Ленинградской области.

В ходе проведенного исследования выявлено, что за анализируемый период отмечалось несколько подъемов заболеваемости ГМИ у детей в Санкт-Петербурге с максимумом до 10,9 на 100 000 в 2004 г. при общей тенденции к ее снижению в последние годы (рис. 1).

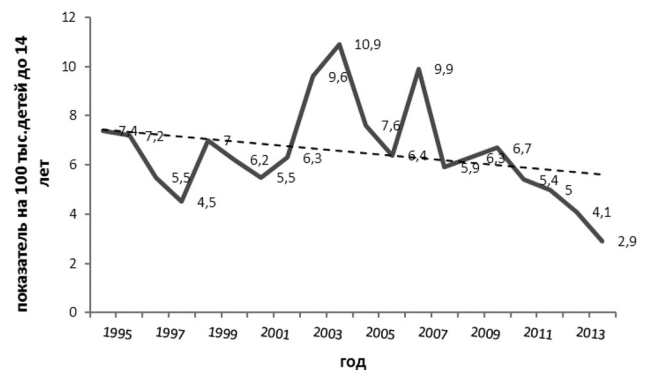


Рис. 1. Динамика заболеваемости генерализованной менингококковой инфекции у детей в Санкт-Петербурге в период 1995–2014 гг. (штриховая линия — линия тренда)

Количество больных с ГМИ, госпитализированных в НИИДИ в этот период, практически отражало ситуацию с МИ в Санкт-Петербурге. Абсолютное количество больных варьировало в разные годы, с явной тенденцией к снижению частоты ГМИ в последние годы при отсутствии достоверного уменьшения летальности (рис. 2).

Благодаря проведенному анализу установлено, что в возрастной структуре, в целом, доминировали дети первых 3 лет жизни (рис. 3). Однако в последние годы среди заболевших ГМИ отмечается снижение доли детей первого года жизни с 41,4% в 1995 г. до 22,2% к 2014 г. при увеличении числа пациентов 1–3 лет с 19,3–30,5% в 1995–1996 гг. до 46,4–46,4% в 2013–2014 гг. В других возрастных группах, несмотря на колебания в различные годы, достоверных изменений в структуре не выявлено (рис. 4).

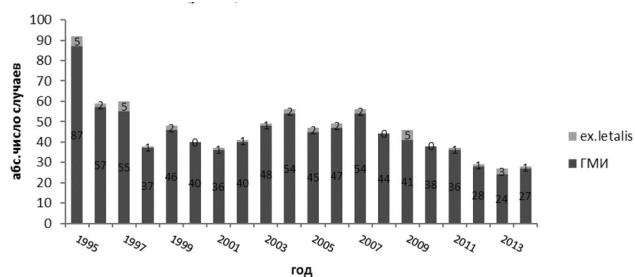


Рис. 2. Абсолютное число больных ГМИ, госпитализированных в НИИДИ и летальных исходов за период 1995–2014 гг. (по данным НИИДИ)

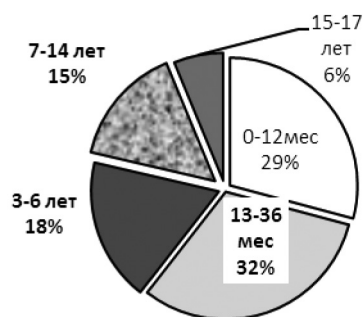


Рис. 3. Общая возрастная структура ГМИ у детей (n = 884; 1995–2014 гг.)

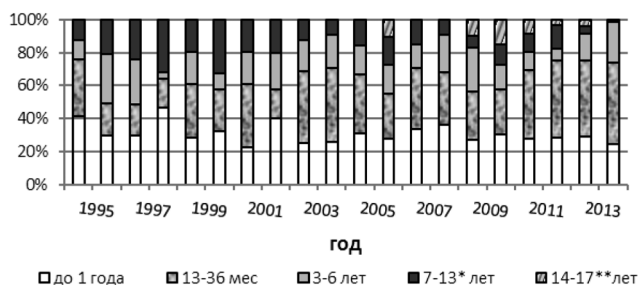


Рис. 4. Динамика возрастной структуры ГМИ в Санкт-Петербурге в период 1995–2014 гг. (* – 13 лет 11 мес. 29 дней; ** – 17 лет 11 мес. 29 дней)

Среди больных ГМИ преобладали мальчики (n = 580) по сравнению с девочками (n = 304) в соотношении 1,9:1.

В 59,4% (n = 525) ГМИ была подтверждена бактериологически. В половине этиологически расшифрованных случаев диагноз устанавливался при выделении культуры менингококка из крови и/или ЦСЖ (n = 260; 49,6%), в остальных случаях при обнаружении антигена *N. Meningitidis* в ЦСЖ методом РАЛ или путем ПЦР при детекции ДНК менингококка в крови и/или ЦСЖ. Ретроспективный анализ показал, что к 2014 г. частота культурально-выделения *N. Meningitidis* сократилась в 4 раза по сравнению с 1995 г., при увеличении роли методов РАЛ и ПЦР в этиологической расшифровке ГМИ (рис. 5). Не исключено, что этот факт может

быть связан как с более распространенным применением на догоспитальном этапе антибиотиков широкого спектра действия, так и с нарушениями правил забора материала в стационаре.

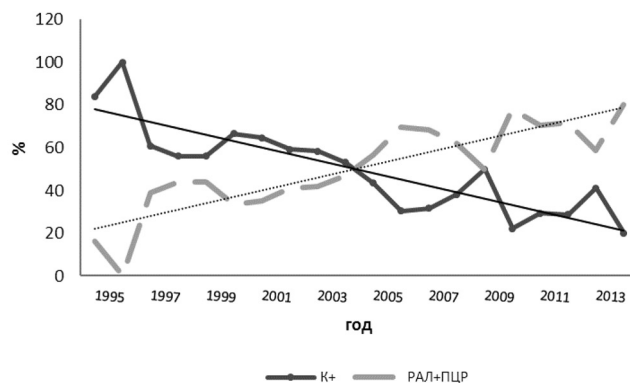


Рис. 5. Эффективность различных методов этиологических исследований в расшифровке ГМИ в период 1995–2014 гг. (К+ – культуральные методы, РАЛ+ПЦР – реакция агглютинации латекса + полимеразная цепная реакция)

На основании анализа серогрупповой принадлежности менингококков, вызвавших ГМИ, выявлено, что в 58,5% случаев заболевание было вызвано менингококками серогруппы В (МГВ), в 24,2% – серогруппы С (МГС); в 11,2% – серогруппы А (МГА), в 6,1% редкими (W135/Y) и неуточненными штаммами *N. meningitidis*. Между тем при общем доминировании заболеваний, вызванных МГВ, отмечается тенденция к возрастанию частоты ГМИ, вызываемых МГС и, в меньшей степени, МГА и редких групп. В отдельные годы (1999, 2010, 2013) доля МГВ и МГС в развитии ГМИ не имела отличий (рис. 6).

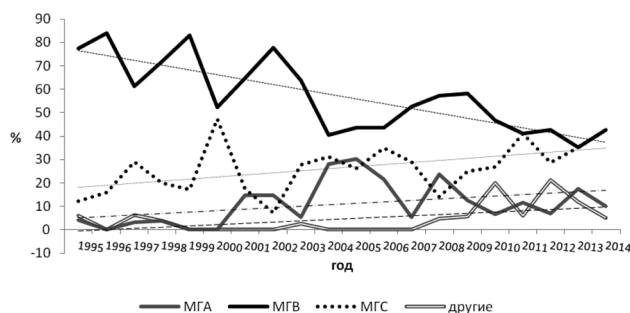


Рис. 6. Динамика серогруппового пейзажа *N. meningitidis*, вызывающих ГМИ у детей в Санкт-Петербурге в период 1995–2014 гг. (n = 525; А, В, С – серогруппы NM, др. – W135/Y + нетипированные NM; штриховые линии – линии тренда)

На основании сопоставления клинических форм ГМИ с серогруппами менингококков статистически достоверных корреляций не выявлено. Смешанные формы ГМИ, как правило, вызывались различными серогруппами менингококков, только менингиты — чаще серогруппами А и С. Среди заболеваний, вызванных менингококками W135/Y, изолированно менингиты не встречались. Не исключено, что это связано с малочисленностью анализируемой группы. В то же время исследование показало, что среди этиологически расшифрованных летальных случаев ГМИ в 50% случаев заболевание было вызвано МГС, реже — в 35,7% МГВ и в 14,3% МГУ/W135.

Анализ клинических форм ГМИ в различные периоды наблюдения позволил установить волнообразные изменения частоты менингококкемии либо смешанной формы ГМИ по сравнению с частотой менингококковых менингитов (рис. 7).

В результате анализа динамики структуры ГМИ выявлена тенденция к снижению доли смешанных форм и менингитов при относительном нарастании частоты менингококкемии (рис. 8).

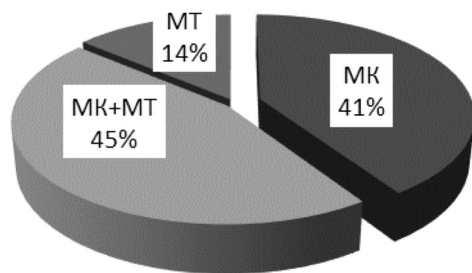


Рис. 7. Общая структура клинических форм ГМИ у детей Санкт-Петербурга в период 1995–2014 гг. (n = 884; МК — менингококкемия, МТ-менингит МК + МТ — смешанная форма менингококкемии + менингит)

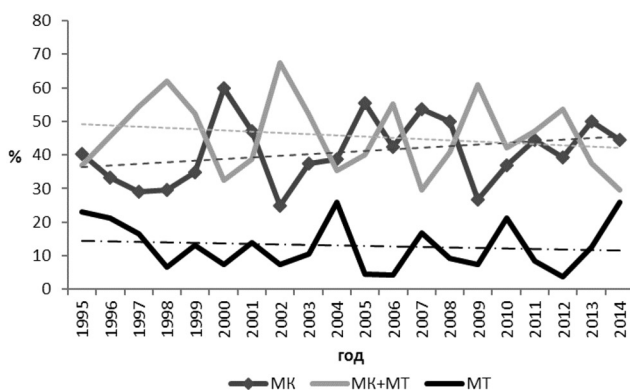


Рис. 8. Динамика клинических форм ГМИ у детей в Санкт-Петербурге за период 1995–2014 гг. (n = 884; МК — менингококкемия, МК + МТ — смешанная форма менингит + менингококкемия; МТ — менингит; штриховые линии — линии тренда)

В результате мониторингового анализа особенностей клинических проявлений ГМИ установлено, что редкие формы, такие как менингококковые менингоэнцефалит, кардиты, артриты, пневмония, поражение глаз и др. изолированно не встречались. В единичных случаях, при смешанных формах ГМИ диагностировали перикардит (n = 2; 0,2%), менингоэнцефалит (n = 2; 0,2%) и увеит (n = 1; 0,1%). Повторные заболевания ГМИ отмечались у 2 детей (0,2%); в одном случае регистрировали 3, в другом — 2 повторных эпизода. У обоих пациентов повторное заболевание протекало в виде смешанной формы с выраженными менингеальными симптомами и плеоцитозом и необильной геморрагической сыпью. Интервал между эпизодами составлял от 1 до 3 лет. Диагноз каждый раз подтверждался бактериологически, выделением менингококка из ЦСЖ или крови. Повторные эпизоды протекали относительно легко с быстрым купированием менингеального, общеинфекционного синдромов, полной санацией ЦСЖ и отсутствием выделения менингококка со слизистых носоглотки, крови и ликворе к моменту выписки из стационара. Во всех случаях заболевание вызывалось менингококком серогруппы В. В ходе обследования у детей были исключены какие-либо костно-травматические дефекты, наличие параменингеальных гнойных очагов. Специфическое иммунологическое обследование не проводилось, однако, учитывая особенности анамнеза и клинического течения, нельзя исключить наличие у детей врожденного дефицита терминальных компонентов в системе комплемента.

В 72% случаев больные поступали в стационар в первые сутки от начала заболевания (n = 636), в 20% (n = 177) — на 2-е сутки, 8% (n = 71) — на 3-е сутки и позднее. Анализ анамнестических данных у пациентов с ГМИ позволил установить некоторые дефекты в организации системы оказания медицинской помощи. Так, поступление в стационар, даже при госпитализации больных в первые сутки, в 68% случаев (n = 432) осуществлялось только после повторных вызовов бригад «скорой помощи», как правило, после появления сыпи или при развитии судорог. Поздние сроки госпитализации были связаны как с несвоевременным обращением родителей за медицинской помощью, так и с недооценкой тяжести состояния больного врачами догоспитального этапа. В четверти случаев (n = 219; 24,7%) имело место несовпадение направительных и окончательных диагнозов: дети поступали в стационар с подозрением на грипп, респираторную или кишечную инфекцию, даже на ветряную оспу.

При анализе клинических проявлений у детей с ГМИ установлено, что у большинства детей (92%) заболевание развивалось с классической для

МИ симптоматики — резкого и внезапного подъема температуры во второй половине дня с присоединением общеинфекционных и общемозговых симптомов. В половине случаев ГМИ возникало у детей на фоне клинического здоровья. В 46% случаев ($n = 408$) выявлялся отягощенный преморбидный фон (перенесенное накануне ОРИ, вакцинация, переохлаждение, наличие сопутствующей патологии, ЗЧМТ в анамнезе и пр.). Стойкая фебрильная лихорадка ($39,7 \pm 0,4$) в дебюте заболевания отмечалась в 94% случаев. Рвота (учащение срыгиваний у детей раннего возраста) отмечалась у 79% больных ($n = 698$), учащение стула — у 7,9% ($n = 70$). Во всех случаях ГМИ, осложненной развитием септического шока (СШ) у детей школьного возраста, имелись жалобы на боли в животе, у большинства — на боли в конечностях. Общемозговая симптоматика от возбуждения до глубокого оглушения выявлялась в 36% случаев ($n = 300$). Судороги возникали у 9,1% больных ($n = 81$), преимущественно у детей первых лет жизни и у большинства носили характер фебрильных ($n = 60$; 74%); в 26% случаев судороги развивались на фоне нарастающего отека головного мозга. При поступлении в стационар менингеальные симптомы разной степени выраженности имели место у 42% пациентов с ГМИ ($n = 371$), причем в ряде случаев их наличие не сопровождалось плеоцитозом и, вероятно, было связано с токсическим раздражением оболочек на фоне текущего системного воспаления, вызванного менингококками.

Установлено, что характерная для менингококковой инфекции геморрагическая сыпь возникала в среднем через $18 \pm 7,6$ ч от появления первых симптомов с разбросами от 6 до 72 ч. Первые элементы экзантемы у большинства детей возникали ночью или в ранние утренние часы с появления пятнистых или пятнисто-папулезных элементов с последующим присоединением геморрагий различного размера и формы ($n = 672$; 76%); в 8% ($n = 88$) изначально сыпь имела геморрагический характер.

Среди наблюдаемых пациентов развитие тяжелых осложнений, непосредственно угрожающих жизни, отмечали у четверти больных. Септический шок диагностировали в среднем в $16,8 \pm 6,8\%$ случаев (в разные годы от 7,2 до 28,7%), фульминантные формы с развитием синдрома Уотерхауза — Фридериксена составили $4,9 \pm 3,4\%$ от общего числа ГМИ (от 0 до 12,5%), отек головного мозга $9,5 \pm 5,5\%$ (от 4,2 до 21,9%). Все случаи декомпенсированного СШ сопровождалось развитием ДВС-синдрома, полиорганной недостаточности, требовавших длительного проведения реанимационных мероприятий.

Следует отметить, что каких-либо закономерностей в изменении частоты критических состояний, осложняющих течение ГМИ, в различные

временные промежутки анализируемого периода выявлено не было. В 72% случаев ГМИ, осложненная СШ, имела место миокардиодистрофия; в 12%, по данным ЭКГ, ЭХО-КГ и результатам биохимических исследований, — миокардит. Артриты инфекционно-аллергической природы (чаще голеностопных и коленных суставов), развивались в конце первой недели заболевания в 3–6% случаев, чаще при заболеваниях, вызванных менингококками серогрупп А и С. В одном случае наблюдали развитие двустороннего орхита.

В ходе анализа частоты интракраниальных осложнений при смешанных формах ГМИ и ММ выявлена более редкая их частота по сравнению с бактериальными гнойными менингитами иной природы: субдуральный выпот в 2,1% случаев ($n = 16$), церебральные инфаркты в 1% ($n = 8$), сенсоневральная тугоухость разной степени выраженности в 1,5% ($n = 11$).

Исследования, проводимые нами с 2009 г., показали, что у детей с ГМИ, осложненной СШ, длительно находящихся на ИВЛ, в 10% случаев на 8–14-й день от начала заболевания развивается миопатия/полинейропатия критических состояний (МПКС). Известно, что необходимость длительного проведения ИВЛ при ГМИ, осложненной декомпенсированным СШ, ОГМ, полиорганной недостаточностью, сопровождается высоким риском развития вторичных бактериальных осложнений, длительным сохранением системного воспаления, способствуя формированию МПКС. Вовлечение в патологический процесс диафрагмального и межреберных нервов приводит к парезу дыхательной мускулатуры, что препятствует снятию пациента с аппарата ИВЛ при купировании проявлений основного заболевания и восстановлению сознания.

Хирургическое пособие в связи с формированием глубоких дефектов мягких тканей, в зонах отторжения некрозов, при развитии гангрены концевых фаланг кистей и стоп потребовалось в 1,6% ($n = 15$) случаев.

Общий показатель летальности за исследуемый период составил 4,2%, с колебаниями от 0 до 12,5% в разные годы (рис. 9).

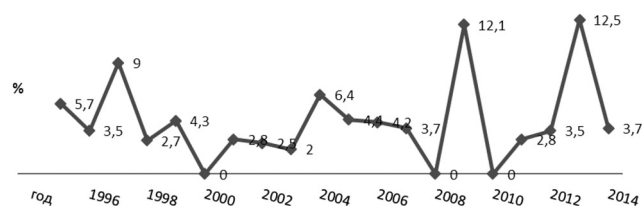


Рис. 9. Динамика летальности от числа больных с ГМИ, госпитализированных в НИИДИ

Следует отметить, что во всех случаях, закончившихся летально ($n = 37$), дети были доставлены в стационар в состоянии крайней степени тяжести: все с клиникой декомпенсированного септического шока, причем трое из них (8,1%) в состоянии клинической смерти, четверо (10,8%) — с отсутствием пульса на центральных сосудах и уровнем сознания 6 баллов и ниже по шкале ком Глазго. Среднее время пребывания в ОРИТ составило $14 \pm 8,6$ ч.

Заключение

Несмотря на спорадический характер заболеваемости ГМИ в Санкт-Петербурге, составляющей на 2014 г. 0,78 на 100 000 населения, у детей данные показатели в 4 раза превышают общепопуляционную. В группе повышенного риска по развитию ГМИ находятся дети первых 3 лет жизни, на долю которых приходится более 60% от общего числа детей до 18 лет. Ретроспективный анализ показал, что клиника ГМИ не претерпела изменений: в 92% случаев сохраняется классическая клиническая картина с типичным дебютом с резкого и внезапного подъема температуры во второй половине дня со стремительным присоединением общеинфекционных и общемозговых симптомов и появлением в 86% случаев характерной экзантемы. Заболевание протекает преимущественно в смешанной форме (45%) или в форме менингококкемии (41%), при значительно меньшей частоте менингококковых менингитов (14%). Обращает внимание, что в последние годы имеет место возрастание заболеваний, вызванных МГС, характеризующихся крайней степенью тяжести и высокой летальностью. Повсеместная распространенность менингококковой инфекции, масштабы и темпы современных миграционных процессов с высоким риском возникновения эпидемических вспышек определяют необходимость постоянного мониторингирования циркулирующих в регионе возбудителей, вызывающих ГМИ. Для принятия

своевременных терапевтических и эпидемиологических решений необходим широкий спектр современных методов этиологической диагностики, включая молекулярно-генетические и экспресс-методы, для максимально быстрой детекции возбудителей. Относительное благополучие по уровню заболеваемости ГМИ в Санкт-Петербурге не должно снижать настороженности врачей в отношении менингококковой инфекции, учитывая сохраняющуюся тяжесть течения, стремительность развития жизнеугрожающих состояний и высокую летальность.

Литература

1. Ali A., Rabab Z J, Messonnier N. et al .Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014 Jan; 108(1): 11 – 20.
2. Weekly epidemiological record. Revised guidance on meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa, 2014.89:580-586.
3. Королева, И.С. Менингококковая инфекция и бактериальные гнойные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение / И.С. Королева, Г.В. Белошицкий, М.А. Королева // Эпидем и инфекц.болезни. Актуальн.вопросы. — 2013. — № 2. — С. 15 – 20.
4. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей : руководство для врачей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студия, 2015. — 840 с.

References

1. Ali A., Rabab Z J, Messonnier N. et al .Global practices of meningococcal vaccine use and impact on invasive disease. *Pathog Glob Health*. 2014 Jan; 108(1): 11 – 20.
2. Weekly epidemiological record. Revised guidance on meningitis outbreak response in sub-Saharan Africa, 2014.89:580-586.
3. Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Koroleva M.A. Meningokokkovaya infektsiya i bakterialnyie gnoynnye meningityi v Rossiyskoy Federatsii: desyatiletnee epidemiologicheskoe nablyudenie// *Epidem i infekts.bolezni. Aktualn. voprosyi.*-2013.- # 2.-s.15-20.
4. Meningokokkovaya infektsiya u detey. Rukovodstvo dlya vrachey /N.V.Skripchenko, A.A.Vilnits.-SPb.: Taktik-Studio.- 2015.-840s.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-10-38; e-mail: snv@niidi.ru

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

Иванова Марина Витальевна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01

Кветная Ася Степановна — ведущий научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор;
e-mail: asya41@mail.ru

Волкова Марина Олеговна — врач-бактериолог отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; e-mail: mwolkowa@mail.ru

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

Гостев Владимир Валерьевич — младший научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, к.м.н.; e-mail: wwguest@rambler.ru

Крайнова Татьяна Ивановна — главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу; тел.: 8(812)575-81-06, e-mail: epidnadzor@78.rospotrebnadzor.ru

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-23, e-mail: vlad203@inbox.ru

Климкин Андрей Васильевич — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-38-23,
e-mail: klinkinpark@mail.ru

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ *CANDIDA* SPP. К АМФОТЕРИЦИНУ В У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева

Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Resistance *Candida* spp. for amphotericin B in cancer patients

N.S. Bagirova, N.V. Dmitrieva

Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin, Moscow, Russia

Резюме

Нами было протестировано 253 штамма (13 видов) *Candida* spp. Определение МИК амфотерицина В выполняли 2 методами: эпсилометрическим методом (Е-тест, Etest®, BioMerieux, France) и на приборе Vitek2 (BioMerieux, France). В целом, резистентность выявлена у 5 штаммов (2,1 %) (*C. parapsilosis* – 4, *C. tropicalis* – 1). Среди штаммов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei* резистентных к амфотерицину В штаммов не обнаружено. Совпадение результатов оценки минимальной ингибирующей концентрации амфотерицина В по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место, в целом, в 98 % случаев (248 из 253): 100 % для видов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, 92,2 % для *C. parapsilosis* и 95 % для *C. tropicalis*. Результаты нашего исследования демонстрируют низкую степень резистентности кандид к амфотерицину В, что расширяет возможности лечения инфекций, вызванных *Candida* spp.

Ключевые слова: антифунгальная чувствительность, *Candida* spp., амфотерицин В, резистентность, минимальная ингибирующая концентрация, Е-тест, Vitek2, пограничные концентрации.

Введение

Рост тяжелых кандидозных инфекций в последние годы отмечается во всем мире, причем не только у иммунокомпрометированных больных. Увеличение подобных инфекций сопровождается высокой летальностью и значительным повышением стоимости пребывания пациента в стационаре. В арсенале врачей имеется целый ряд антифунгальных препаратов системного действия (АФ) для терапии и профилактики микозов. Широкое применение флуконазола и других триазолов привело к росту резистентности среди *Candida* spp. и других грибов не только к флуконазолу, но и к вориконазолу, позаконазолу. В настоящее время в результате международных программ по изучению резистентности грибов регистрируется появление резистентности и среди эхинокандинов. Полиеновые антимикотики, в частности, амфотерицин В (АмВ), часто остаются единственным препаратом для лечения микозов различной этиологии, в том числе и кандидозов, осо-

Abstract

We have tested 253 strains (13 species) *Candida* spp. Determination of the minimum inhibitory concentration of amphotericin B was performed by 2 methods: epsilometric method (Etest®, BioMerieux, France) and on the instrument the Vitek2 (BioMerieux, France). In general, resistance was detected in 5 strains (2.1 %) (*C. parapsilosis* – 4, *C. tropicalis* – 1). There were no resistance to amphotericin B among strains of *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*. Coincidence evaluation results of the minimum inhibitory concentration of amphotericin B for categories sensitivity/resistance when tested strains 2 methods generally occurred in 98 % of cases (248 of 253): 100 % for the species *C. albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei*, 92.2 % for *C. parapsilosis* and 95 % for *C. tropicalis*. The results of our study demonstrate a low degree of resistance of *Candida* spp. to amphotericin B, which allows the use of the drug in a variety of clinical situations, connected with *Candida* spp..

Key words: antifungal susceptibility, *Candida* spp., amphotericin B, resistance, minimum inhibitory concentration, E test, Vitek 2, breakpoints.

бенно у иммунокомпрометированных пациентов. Применение АмВ ограничено его высокой токсичностью. Липидный комплекс АмВ сопоставим со стандартной формой АмВ по эффективности, но менее токсичен, лучше переносится больными.

Глобальная программа эпидемиологического надзора, опирающаяся на молекулярную идентификацию и определение механизмов резистентности, привела к накоплению достаточного количества данных, которые дают более ясное представление об изменении структуры возбудителей микозов, о частоте регистрации штаммов со сниженной чувствительностью, о появлении редких видов кандид [1, 2]. Также стало ясно, что без учета видо-специфических особенностей кандид невозможно выработать корректные критерии оценки минимальной ингибирующей концентрации (МИК) определенного АФ, чтобы расценить конкретный штамм кандид как чувствительный или резистентный [3, 4].

Микроорганизмы подразделяют на чувствительные, умеренно резистентные и резистентные, для чего используют так называемые клинические пограничные значения (clinical breakpoint) минимальной ингибирующей концентрации (МИК) антибиотика. Погораничные концентрации не являются неизменными величинами. Они могут пересматриваться в зависимости от изменения чувствительности популяции микроорганизмов [4, 5]. В настоящее время стандарты CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute, Институт клинических и лабораторных стандартов) и EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Европейский комитет по тестированию антимикробной чувствительности) признаны во всем мире и используются как международные для оценки результатов определения чувствительности микроорганизмов при многоцентровых микробиологических и клинических исследованиях. Микробиологическая интерпретация основана на анализе распределения значений концентраций антибиотика, подавляющих жизнеспособность микроорганизмов. В настоящее время разработаны рекомендации по тестированию антифунгальной чувствительности кандид в сочетании с широкой идентификацией вида *Candida*, особенно в случаях, трудно поддающихся терапии [6, 7, 8]. В рекомендации включены как стандартные методы (методы CLSI: основанный на разведениях в бульоне M27-A3 и агаровый метод — M44-A2; метод EUCAST EDef 7.1), так и коммерческие тесты (Е-тест, Sensititre YeastOne, Vitek 2).

В настоящее время стандарты оценки значений МИК АмВ в отношении кандид разработаны только EUCAST, но не CLSI, и только для 5 видов кандид (табл. 1).

Цель исследования — выявление резистентности различных видов кандид к АмВ у онкологических больных.

Задачи исследования — определение значений МИК АмВ для *Candida* spp., выделенных из различных биоматериалов онкологических больных; определение доли резистентных штаммов к АмВ; сравнение значений МИК АмВ для *Candida* spp., полученных разными методами.

Материалы и методы

Всего было протестировано 253 штамма (13 видов) *Candida* spp. (*C. albicans* 118 штаммов, *C. parapsilosis* 51 штамм, *C. glabrata* 36 штаммов, *C. tropicalis* 20 штаммов, *C. krusei* 9 штаммов, *C. lusitaniae* 6 штаммов, *C. guilliermondii* и *C. kefyr* — по 3 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 различных биоматериалов, поступивших от онкологических больных, находящихся в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2012–2014 г.

Для идентификации чистой культуры дрожжевых грибов применяли масс-спектрометрический анализ белковой фракции микробной клетки на приборе MALDI-TOF Microflex LT (Biotyper, Bruker Daltonics, Germany) с постоянно обновляющейся общей базой данных, включающей более 5000 бактерий и грибов. Определение МИК АмВ выполняли 2 методами: эспилометрическим методом (Е-тест, Etest®, BioMerieux, France) на чашках Петри Ø 140 мм с готовой агаровой средой RPMI (кат. № АЕВ122182, BioMerieux, France) и на автоматизированном приборе Vitek2 (BioMerieux, France) с использованием экспертной системы «Global European-based + EUCAST-based». В качестве критериев оценки МИК АмВ для

Таблица 1

Клинические пограничные значения (clinical breakpoints) МИК для амфотерицина В и *Candida* spp. [9]

Антифунгальный препарат	Пограничные значения МИК ¹ (мкг/мл)											
	C. albicans		C. glabrata		C. krusei		C. parapsilosis		C. tropicalis		Пограничные значения МИК, не связанные с определенными видами ² кандид	
	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>	Ч≤	Р>
Амфотерицин В	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	МД	МД

¹ — минимальная ингибирующая концентрация; ² — пограничные значения определены главным образом на основании данных фармакокинетики/фармакодинамики и не связаны с видо-специфичностью кандид (использовать только в отношении микроорганизмов, для которых не установлены пограничные значения); Ч — чувствительные штаммы кандид; Р — резистентные штаммы кандид; МД — мало данных, нет достаточных доказательств. Виды, о которых идет речь, являются хорошей мишенью для терапии данным препаратом. Сообщения о МИК препарата для данного вида кандид сопровождаются комментариями без оценки категории (чувствительность/резистентность). В рекомендациях EUCAST таблица содержит клинические пограничные значения МИК для АмВ, определенные в течение 2007–2015 гг. Для того чтобы упростить таблицу EUCAST, промежуточная категория не указана.

Candida spp. с учетом их видо-специфических особенностей использованы рекомендации, утвержденные EUCAST в последние годы [9]. В соответствии с данными рекомендациями штаммы кандид с МИК амВ ≤ 1 мкг/мл считали чувствительными, а при МИК амВ >1 мкг/мл – резистентными. Идентификация проводилась в соответствии с инструкцией производителей приборов и тест-систем. Учет результатов проводили через 24 и 48 ч.

Результаты и обсуждение

Как видно из таблицы 2, в 5 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, были более 1 мкг/мл, т.е. в целом резистентность *Candida* spp. к АмВ оказалась менее 2% (1,97%). Для *C. parapsilosis* резистентность составила 7,8% (4/51), для *C. tropicalis* – 5% (1/20). В 18 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл. Среди остальных видов кандид резистентных к АмВ штаммов не выявлено.

В таблице 3 представлены данные по значениям МИК, полученные на приборе Vitek 2.

При тестировании кандид на приборе Vitek 2 не выявлено резистентных к АмВ штаммов.

МИК $\leq 0,25$ мкг/мл методом Е-тестов в целом отмечается в 50,9% (129/253) случаев против 56,9% (144/253) при тестировании на приборе Vitek 2 (достоверных различий нет). МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл методом Е-тестов отмечается в 36,8% (93/253) случаев против 41,5% (105/253) при тести-

ровании на приборе Vitek 2 (достоверных различий нет). МИК = 1 мкг/мл методом Е-тестов отмечается в 7,1% (18/253) случаев против 1,6% (4/253) при тестировании на приборе Vitek 2 ($p < 0,01$). МИК >1 мкг/мл методом Е-тестов отмечается менее чем в 2% (1,97%, 5/253) случаев против 0% при тестировании на приборе Vitek 2 ($p < 0,05$). В то же время в отношении 2 наиболее часто выделяемых видов кандид, *C. albicans* и *C. parapsilosis* достоверно чаще регистрировались значения МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл методом Е-тестов, нежели на приборе Vitek 2 ($p < 0,05$), а для *C. glabrata*, напротив, достоверно чаще регистрировались значения МИК $\leq 0,50$, но более 0,25 мкг/мл на приборе Vitek 2 по сравнению с методом Е-тестов ($p < 0,0001$).

Для *C. albicans* в 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили $\leq 0,25$ мкг/мл. Также в 3 случаях значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, составили 1 мкг/мл, а для тех же самых штаммов значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили $\leq 0,25$ мкг/мл. Всего, таким образом, МИК = 1 мкг/мл были отмечены у 6 штаммов (Е-тест либо Vitek 2), поэтому тестирование данных штаммов было сделано повторно, но результаты не изменились. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤ 1 мкг/мл. Таким образом, резистентных к АмВ штаммов *C. albicans* не выявлено.

Таблица 2

Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida* spp. (Е-тест)

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)													
	0,047	0,064	0,094	0,19	0,125	0,23	0,25	0,38	0,50	0,75	1,0	1,5	2,0	3,0
<i>C. albicans</i> (118)	2	4	4	10	28	0	41	13	11	2	3	0	0	0
<i>C. parapsilosis</i> (51)	0	0	1	2	5	0	12	3	18	2	4	3	0	1
<i>C. glabrata</i> (36)	0	0	0	1	0	0	4	7	19	2	3	0	0	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	0	0	0	0	1	0	2	3	8	1	4	0	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	0	0	0	0	0	0	1	0	5	0	3	0	0	0
<i>C. lusitaniae</i> (6)	0	0	0	0	0	0	3	0	2	1	0	0	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<i>C. robusta</i> (1)	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Всего (253)	3	4	6	14	35	1	66	28	65	8	18	3	1	1

Таблица 3

Значения МИК (мкг/мл) для амфотерицина В и *Candida* spp. (Vitek 2)

Вид (количество штаммов)	МИК амфотерицина В (мкг/мл)		
	≤0,25	≤0,50	= 1
<i>C. albicans</i> (118)	74	41	3
<i>C. parapsilosis</i> (51)	10	41	0
<i>C. glabrata</i> (36)	22	14	0
<i>C. tropicalis</i> (20)	19	1	0
<i>C. krusei</i> (9)	4	4	1
<i>C. lusitanae</i> (6)	6	0	0
<i>C. guilliermondii</i> (3)	3	0	0
<i>C. kefyr</i> (3)	1	2	0
<i>C. dubliniensis</i> (2)	2	0	0
<i>C. norvegensis</i> (2)	1	1	0
<i>C. nivariensis</i> (1)	0	1	0
<i>C. robusta</i> (1)	1	0	0
<i>C. utilis</i> (1)	1	0	0
Всего (253)	144	105	4

Из 51 штамма *C. parapsilosis* в 25 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 4 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл (3 штамма) и ≤0,5 мкг/мл (1 штамм). В 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1,5 мкг/мл и в одном — 3 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. Следуя рекомендациям EUCAST [9] и учитывая значения МИК, полученные методом Е-тестов, резистентность к АмВ для *C. parapsilosis* составила 7,8% (4/51). В то же время, учитывая значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, резистентных штаммов *C. parapsilosis* не отмечено.

Из 36 штаммов *C. glabrata* в 12 случаях (33,3%) значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤1 мкг/мл. Таким образом, резистентных штаммов *C. glabrata* не выявлено.

Из 9 штаммов *C. krusei* в 3 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 2 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2

для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В 100% случаев значения МИК, полученные обоими методами, составили ≤1 мкг/мл. Таким образом, резистентных штаммов *C. krusei* не выявлено.

Из 20 штаммов *C. tropicalis* в 16 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, превышали значения МИК, полученные на приборе Vitek 2. В 4 случаях значения МИК, полученные методом Е-тестов, составили 1 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 для тех же самых штаммов значения МИК составили ≤0,25 мкг/мл. В одном случае значение МИК, полученное методом Е-тестов, составило 2 мкг/мл, а на приборе Vitek 2 — ≤0,25 мкг/мл. Следуя рекомендациям EUCAST и учитывая значения МИК, полученные методом Е-тестов, резистентность к АмВ для *C. tropicalis* составила 5,0% (1/20). В то же время, учитывая значения МИК, полученные на приборе Vitek 2, резистентных штаммов *C. parapsilosis* не отмечено.

Остальные, редко встречающиеся штаммы кандид также были протестированы обоими методами, которые не выявили МИК более 1 мкг/мл. Поскольку относительно данных видов кандид нет рекомендаций CLSI или EUCAST по оценке полученных значений МИК АмВ, можно только предположить, что терапия АмВ при микозах, обусловленных подобными видами кандид, будет эффективной.

Таким образом, в целом, резистентность выявлена только методом Е-тестов у 5 штаммов (*C. parapsilosis* — 4, *C. tropicalis* — 1), а тестирование на приборе Vitek 2 резистентных штаммов не выявило. Среди штаммов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei* резистентных к АмВ штаммов не обнаружено при использовании обоих методов.

Определение МИК с помощью анализатора Vitek 2 имеет ряд преимуществ: полностью автоматизированный процесс с минимальным и простым процессом пробоподготовки и автоматическим считыванием конечных результатов, который исключает субъективную оценку, очень удобен в практической работе. Кроме того, система имеет интегрированную программу для проверки и интерпретации результатов. По данным Cuenca-Estrella M. [10], результаты, получаемые на Vitek 2, сопоставимы с референсными методами и результатами, получаемыми при использовании Е-теста. Существенным недостатком тестирования на Vitek 2 является ограниченное количество антифунгальных препаратов на рабочей панели, причем учет результатов по АмВ возможен только при использовании программы «Global European-based + EUCAST-based». Кроме того, тестирование на приборе Vitek 2 ограничено только определенными видами кандид (для которых определены критерии оценки получаемых значений МИК). Виды кандид, для которых не определены клинические пограничные значения, можно

протестировать на приборе, но результаты не будут учтены прибором. Карта Vitek 2 представляет собой минимизированный аналог метода двукратных разведений в микрообъемах. В то же время Е-тесты позволяют получить значение МИК любого вида *Candida* с последующей ретроспективной интерпретацией накопленных данных по конкретному виду кандид. Корреляция между результатами тестирования МИК АмВ для кандид методом Е-тестов и референс-методом CLSI составляет, по данным разных авторов, от 75 до 89% [11]. В проведенном нами исследовании отмечаются расхождения между значениями МИК, полученными разными методами (Е-тест и Vitek 2). Возможно, резистентность кандид к АмВ легче обнаружить методом Е-тестов, нежели методами микроразведений (Vitek 2) [12, 13]. В то же время в нашем исследовании совпадение результатов оценки МИК АмВ по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место в целом в 97,6% случаев (247/253): 100% для видов *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. krusei*, 92,2% для *C. parapsilosis*, 95% для *C. tropicalis*, а для единственного штамма *C. nivariensis* — полное несовпадение (МИК = 1 мкг/мл для Е-теста и ≤0,50 на приборе Vitek 2).

В нашем исследовании резистентность кандид к АмВ при использовании Е-тестов составила менее 2% (1,97%), что значительно ниже показателей резистентности кандид к азолам (флуконазол — 46,7%, вориконазол — 25,8%, позаконазол — 46%), каспифунгину (9,5%) [14]. В то же время по результатам тестирования всех штаммов на приборе Vitek 2 резистентность к АмВ выявлена не была. Результаты нашего исследования соответствуют данным зарубежных авторов, где частота резистентности кандид к АмВ составляет от 0% [15, 16] до 2,7–3% [17–19].

Выводы

1. Резистентность кандид к АмВ при использовании Е-тестов составила менее 2% (1,97%)
2. Резистентность кандид к АмВ при тестировании на приборе Vitek 2 составила 0%
3. Совпадение результатов оценки МИК АмВ по категориям чувствительность/резистентность при тестировании штаммов 2 методами имело место, в целом, в 97,6% случаев.
4. Тестирование чувствительности/резистентности кандид к антимикотикам на приборе Vitek 2 более удобно в рутинной практике в сравнении с Е-тестом.

Литература

1. Kriengkauyiat J., J. I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. Clinical Epidemiology 2011; 3: 175-191
2. Maiken Cavling Arendrup. *Candida* and *Candidaemia*. Susceptibility and Epidemiology. Dan Med J 2013; 60(11):

B4698

3. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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. 50:2846–2856
4. 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. August 2013 Volume 51 Number 8 Journal of Clinical Microbiology p.2571–2581
5. Espinel-Ingroff A., M. A. Pfaller, B. Bustamante, E. Canton, A. Fothergill, J. Fuller, G. M. Gonzalez, C. Lass-Flörl, S. R. Lockhart, E. Martin-Mazuelos, J. F. Meis, M. S. C. Melhem, L. Ostrosky-Zeichner, T. Pelaez, M. W. Szesz, G. St-Germain, L. X. Bonfietti, J. Guarro, J. Turnidge. Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole, and Voriconazole. Antimicrob. Agents and Chemother. April 2014, Volume 58, Number 4, p. 2006–2012
6. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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. 50:2846–2856
7. Diekema DJ, Pfaller MA. 2012. Utility of antifungal susceptibility testing and clinical correlations, p 131. In Hall GS (ed), Interactions of yeasts, moulds, and antifungal agents: how to detect resistance. Springer, New York, NY
8. Rex JH, Pfaller MA. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? Clin. Infect. Dis. 35:982–989
9. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16. <http://mic.eucast.org>
10. 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, Vol. 48, No. 5, p. 1782–1786
11. Ranque S., L. Lachaud, M. Gari-Toussaint, A. Michel-Nguyen, M. Malli, J. Gaudart, and S. Bertout. Interlaboratory Reproducibility of Etest Amphotericin B and Caspofungin Yeast Susceptibility Testing and Comparison with the CLSI Method. J. Clin. Microbiol. 2012, 50(7):2305
12. Pfaller MA, Messer SA, Bolmstrom A. 1998. Evaluation of Etest for determining in vitro susceptibility of yeast isolates to amphotericin B. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 32:223–227
13. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. 2006. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. Clin. Infect. Dis. 42:938–944
14. Багирова, Н.С. Определение резистентности *Candida* spp. к антифунгальным препаратам системного действия эпидемиологическим методом (Е-тест) с учетом видо-специфических особенностей кандид / Н.С. Багирова, Н.В. Дмитриева // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 91–102.
15. Fahriye Eksi, Efgan Dogan Gayyurhan, and Iclal Balci. Research Article. In Vitro Susceptibility of *Candida* Species to Four Antifungal Agents Assessed by the Reference Broth Microdilution Method. Hindawi Publishing Corporation The ScientificWorld Journal Volume 2013, Article ID 236903, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/236903>

16. M. Cuenca-Estrella, D. Rodriguez, B. Almirante et al., "In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, no. 2, pp. 194–199, 2005

17. N. Kiraz, Z. Erturan, M. Uzun et al., "Susceptibility of 300 *Candida albicans* strains to amphotericin B, flucytosine, fluconazole ve mikonazole," *Klinik Dergisi*, vol. 11, no. 3, pp. 116–118, 1998

18. M. Cuenca-Estrella, L. Rodero, G. Garc'ia-Effr'on, and J. L. Rodriguez-Tudela, "Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996–1999," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, no. 6, pp. 981–987, 2002

19. D. J. Diekema, S. A. Messer, A. B. Brueggemann et al., "Epidemiology of candidemia: 3-Year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no. 4, pp. 1298–1302, 2002

References

1. Marchetti O., C. Cordonnier., T. Calandra. EJC, Guidelines from the first European Conference on Infections in Leukemia: ECIL1., *Eur J Cancer Suppl* 2007; 5(2): 32-42

2. Kriengkauyiat J., J. I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 175-191

3. Maiken Cavling Arendrup. *Candida* and Candidaemia. *Susceptibility and Epidemiology*. *Dan Med J* 2013; 60(11): B4698

4. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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.* 50:2846–2856

5. 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. August 2013 Volume 51 Number 8 *Journal of Clinical Microbiology* p.2571–2581

6. Espinel-Ingroff A., M. A. Pfaller, B. Bustamante, E. Canton, A. Fothergill, J. Fuller, G. M. Gonzalez, C. Lass-Fllr, S. R. Lockhart, E. Martin-Mazuelos, J. F. Meis, M. S. C. Melhem, L. Ostrosky-Zeichner, T. Pelaez, M. W. Szeszs, G. St-Germain, L. X. Bonfietti, J. Guarro, J. Turnidge. Multilaboratory Study of Epidemiological Cutoff Values for Detection of Resistance in Eight *Candida* Species to Fluconazole, Posaconazole, and Voriconazole. *Antimicrob. Agents and Chemother.* April 2014, Volume 58, Number 4, p. 2006–2012

7. Pfaller MA, Diekema DJ. 2012. 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.* 50:2846–2856

8. Diekema DJ, Pfaller MA. 2012. Utility of antifungal susceptibility testing and clinical correlations, p 131. In Hall GS (ed), *Interactions of yeasts, moulds, and antifungal agents: how to detect resistance*. Springer, New York, NY

9. Rex JH, Pfaller MA. 2002. Has antifungal susceptibility testing come of age? *Clin. Infect. Dis.* 35:982–989

10. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs. Version 8.0, valid from 2015-11-16. <http://mic.eucast.org>

11. 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, Vol. 48, No. 5, p. 1782–1786

12. Ranque S., L. Lachaud, M. Gari-Toussaint, A. Michel-Nguyen, M. Malliñ, J. Gaudart, and S. Bertout. Interlaboratory Reproducibility of Etest Amphotericin B and Caspofungin Yeast Susceptibility Testing and Comparison with the CLSI Method. *J. Clin. Microbiol.* 2012, 50(7):2305

13. Pfaller MA, Messer SA, Bolmstrom A. 1998. Evaluation of Etest for determining in vitro susceptibility of yeast isolates to amphotericin B. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 32:223–227

14. Krogh-Madsen M, Arendrup MC, Heslet L, Knudsen JD. 2006. Amphotericin B and caspofungin resistance in *Candida glabrata* isolates recovered from a critically ill patient. *Clin. Infect. Dis.* 42:938–944

15. Bagirova N.S., N.V. Dmitrieva. Opredelenie rezistentnosti *Candida* spp. k antifungal'nym preparatam sistemnogo dejstviya jepsilometricheskim metodom (E-test) s uchetom vidospecificheskih osobennostej kandid. «Zhurnal Infektologii» 2015; tom 7 №3, 91-102

16. M. Cuenca-Estrella, D. Rodriguez, B. Almirante et al., "In vitro susceptibilities of bloodstream isolates of *Candida* species to six antifungal agents: results from a population-based active surveillance programme, Barcelona, Spain, 2002-2003," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 55, no. 2, pp. 194–199, 2005

17. N. Kiraz, Z. Erturan, M. Uzun et al., "Susceptibility of 300 *Candida albicans* strains to amphotericin B, flucytosine, fluconazole ve mikonazole," *Klinik Dergisi*, vol. 11, no. 3, pp. 116–118, 1998

18. M. Cuenca-Estrella, L. Rodero, G. Garc'ia-Effr'on, and J. L. Rodriguez-Tudela, "Antifungal susceptibilities of *Candida* spp. isolated from blood in Spain and Argentina, 1996–1999," *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, vol. 49, no. 6, pp. 981–987, 2002

19. D. J. Diekema, S. A. Messer, A. B. Brueggemann et al., "Epidemiology of candidemia: 3-Year results from the emerging infections and the epidemiology of Iowa organisms study," *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 40, no. 4, pp. 1298–1302, 2002

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.: +7-916-247-1769, 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

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Н.В. Гончар^{1,2}, Л.А. Ло Скиаво³, А.Н. Суворов^{4,5}, С.Г. Григорьев^{2,6}

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

²Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

³Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁵Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁶Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Forecast successful prevention of infectious complications in preterm infants

N.V. Gonchar^{1,2}, L.A. Lo Schiavo³, A.N. Suvorov^{4,5}, S.G. Grigoriev^{2,6}

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

²Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

³Children's City Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

⁴Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

⁵Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁶Military-Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы — разработка математико-статистической модели прогноза успешности профилактики осложнений инфекционного генеза у недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела в период стационарного этапа выхаживания при использовании в программах терапии пробиотической формы на основе *Enterococcus faecium* L3. На основании наблюдения 55 недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела при рождении на втором этапе выхаживания в условиях специализированного отделения патологии новорожденных стационара и анализа исходов по формированию инфекционных осложнений у 51 ребенка предложена математическая дискриминантная модель прогноза успешности профилактики инфекционных осложнений, основанная на следующих шести признаках: 1) отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери; 2) наличие у матери хронической интоксикации; 3) родоразрешение методом кесарева сечения; 4) количество эшерихий в фекалиях детей по данным полимеразной цепной реакции в реальном времени (относительно значений нормы); 5) эозинофилия в клиническом анализе крови; 6) использование в качестве дополнения к питанию жидкой пробиотической формы *E. faecium* L3. Данная модель обладает достаточно высокой информационной способностью (80,4 %) и статистической значимостью ($p < 0,01$) для прогнозирования успешности профилактики инфекционных осложнений у недоношенных с очень низкой массой тела.

Ключевые слова: недоношенные дети, дискриминантная модель, инфекционные осложнения, пробиотический штамм энтерококка.

Abstract

The objective was to develop mathematical and statistical models forecast the success of prevention of infectious genesis of complications in premature infants with very low birth weight during the inpatient nursing care when used in programs of the therapy probiotic form based on *Enterococcus faecium* L3. We proposed the mathematical discriminant model forecast the success of prevention of infectious complications based on observations of 55 premature infants with very low birth weight in the second stage of nursing in a specialized department of pathology of newborn hospital and analysis of outcomes for the formation of infectious complications in 51 children. This model is based on the following six symptoms: 1) burdened obstetric and gynecological history mother; 2) the presence of chronic intoxication with the mother; 3) delivery is by caesarean section; 4) of the number of *E. coli* in the feces of children in real time polymerase chain reaction (relative to the norm values); 5) eosinophilia in the clinical analysis of blood; 6) use as a supplement to the diet of children probiotic liquid form on the basis of *E. faecium* L3. This model has a sufficiently high information capacity (80.4 %) and statistically significant ($p < 0,01$) for the prediction of the success of the prevention of infectious complications in premature infants with very low birth weight.

Key words: preterm infants, the discriminant model, infectious complications, the probiotic strain *Enterococcus*.

Введение

В соответствии с решением ВОЗ, принятым на 67-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения А61/21 от 2.05.2014, укрепление здоровья новорожденных является важнейшей государственной задачей. Значимую роль в показателях заболеваемости и смертности глубоко недоношенных новорожденных детей играют инфекционные осложнения [1]. Успех высоких технологий современной медицины способствовал существенному повышению частоты и эффективности выхаживания недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела [2].

В процессе выхаживания недоношенные новорожденные с очень низкой массой тела (ОНМТ) получают парентеральное питание, длительную антибактериальную терапию с неоднократной сменой групп и поколений препаратов, сопровождающиеся дисбиозом, ослаблением иммунитета, аллергическими реакциями и нарушением обменных процессов [3]. В последние годы для снижения частоты сепсиса, частоты и тяжести некротического энтероколита у недоношенных детей успешно применяют пробиотики [4]. Спектр пробиотиков для применения в неонатологии обычно представлен бифидобактериями и лактобациллами.

Перспективы использования пробиотических энтерококков у глубоко недоношенных новорожденных на этапе выхаживания в стационаре, в том числе для профилактики инфекционных осложнений, остаются недостаточно изученными по причине сложности прогнозирования их клинической эффективности из-за отсутствия обобщающего анализа анамнестических, клинических и лабораторных данных. Метод многомерного математико-статистического моделирования позволяет определять совокупность факторов, при использовании которых возможно повысить точность диагностики, избрать схему терапии и сопровождения периода реабилитации [5, 6].

Цель исследования — разработка математико-статистической модели прогноза успешности профилактики осложнений инфекционного генеза у недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела в период стационарного этапа выхаживания при использовании в программах терапии пробиотической формы на основе *Enterococcus faecium* L3.

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое клиническое исследование. Наблюдали 55 недоношенных новорожденных детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) в условиях специализированного отделения патологии новорожденных Детской город-

ской больницы № 1 Санкт-Петербурга, поступавших из родильных домов и из отделения реанимации и интенсивной терапии в период 2011–2012 гг. для продолжения выхаживания в условиях стационара. Критерии включения пациентов в исследование: ОНМТ при рождении (1000–1500 г); гестационный возраст при рождении — от 28 до 34 недель; возраст жизни при поступлении в отделение патологии новорожденных детей — от 3 до 21 дня. Критерии исключения из исследования: грубые врожденные пороки развития, требующие хирургической коррекции в неонатальном периоде; тяжелые формы перинатальной патологии ЦНС; искусственная вентиляция легких в отделении реанимации и интенсивной терапии более 10 дней. Клиническое исследование было рассмотрено и одобрено на заседании Комитета по вопросам этики.

Клинико-анамнестические методы обследования недоношенных детей. На основании опроса и медицинских документов выявляли неблагоприятные факторы антенатального и интранатального анамнеза, к которым относили наличие у матери осложненного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА), хронической интоксикации, хронической соматической патологии; течение беременности с осложнениями и угрозой прерывания; лечение антибактериальными препаратами. Изучали характер вскармливания детей и оценивали динамику показателей их физического развития; отмечали перенесенные заболевания, наличие патологии органов и систем. В процессе наблюдения новорожденных в стационаре проводили ежедневное объективное исследование по системам.

Лабораторные методы исследования. Всем пациентам при поступлении и в динамике наблюдения проводили рутинные исследования: клинический анализ крови; общий анализ мочи; копрологическое исследование; биохимическое исследование крови с определением уровня общего белка, билирубина, трансаминаз, глюкозы, С-реактивного белка; исследовали кислотно-основное состояние крови и состав электролитов. Кроме того, исследовали состав микробиоты кишечника методом ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) в лаборатории «Explan» (руководитель лаборатории — Суворова М.А.).

Методы терапии. Наблюдаемые недоношенные новорожденные с ОНМТ были с использованием методов рандомизации разделены на две группы. Группа сравнения ($n = 26$) получала стандартную программу выхаживания. Основная группа ($n = 29$) получала дополнительно жидкую пробиотическую форму на основе *E. faecium* L3 с титром не менее 10^8 /мл КОЕ по 0,5 мл 3 раза в день в течение 14 дней. Пробиотическая форма *E. faecium* L3 (№ RU.77.99.26.009.E.002272.02.11) используется в

качестве кисломолочной закваски в производстве немолочных продуктов диетического лечебного и диетического профилактического питания. Данную пробиотическую форму назначали внутрь с питанием при обязательном условии усвоения пациентами энтерального питания в разовом объеме не менее 5,0 мл.

Стандартная программа выхаживания недоношенных с ОНМТ включала адекватную респираторную терапию с использованием заменителя сурфактанта на первом этапе, транспортировку с сохранением теплового режима, инфузионную терапию, полное или частичное парентеральное питание, антибактериальную терапию. При наличии грудного молока у матери назначали минимальное трофическое питание недоношенного ребенка материнским молоком. При отсутствии возможности кормить ребенка материнским молоком применяли питательные формулы [7]. Первоначальный объем разовой порции энтерального питания составлял 1,0 мл. В последующем увеличение объема и калорийности энтерального питания проводили постепенно, постоянно контролируя его переносимость на основании оценки состояния и динамики массы тела ребенка.

Пациентов считали готовыми к выписке при достижении массы тела 2000 г, а также при наличии устойчивого сосательного рефлекса и удовлетворительном неврологическом статусе.

Эффективность программ выхаживания наблюдаемых недоношенных детей в группах оценивали по частоте манифестации инфекционных осложнений, которую определяли, суммируя внутриутробную инфекцию (ВУИ), внутриамниотическую инфекцию (ВАИ) и некротический энтероколит (НЭК).

Как известно, ВУИ вызываются возбудителями, проникающими к плоду гематогенно от инфицированной матери. Для ВУИ обычно характерно поражение плаценты с последствиями в виде фето-плацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержки внутриутробного развития, а также преждевременных родов. Под ВАИ плода понимают инфекционный процесс, возникающий непосредственно внутри околоплодных оболочек. На практике эти два понятия — ВУИ и ВАИ — не всегда четко различаются. В МКБ-10 представлен «инфекционный блок» заболеваний перинатального периода (P35–P39), куда включены традиционно воспринимаемые как ВУИ TORCH-синдром (герпес-вирусная инфекция, хламидийная инфекция, врожденная краснуха, токсоплазма и др.), паразитарные и бактериальные неонатальные инфекции, а также сепсис новорожденного. Внутриамниотическая инфекция плода рассматривается в рубрике P39.2. Общим для понятий ВУИ и ВАИ является источник инфекции (практически всегда — мать),

различие в большей степени определяется путем передачи инфекции. Для ВАИ характерен восходящий путь или нисходящий (при наличии очага инфекции в брюшной полости или в придатках матки). При наличии данных анамнеза о наличии вульвовагинита, эндоцервицита и других хронических инфекций урогенитальной сферы у матери, в особенности с указанием на обострение процесса во время беременности или в родах (хориоамнионит), диагностировали ВАИ. При беременности, осложненной ОРВИ или другим инфекционным заболеванием неурогенитальной сферы, предполагали гематогенный (трансплацентарный) путь передачи инфекции и диагностировали ВУИ, что подтверждали обнаружением в крови у матери большого количества инфекционных возбудителей, свидетельствовавшего о бактериемии или вирусемии, которые способствовали развитию воспаления околоплодных оболочек и генерализации инфекции. Одну из основных ролей в патогенезе НЭК играет инфекция, в том числе условно-патогенная микробиота, которая при неблагоприятных условиях вызывает поражение слизистой оболочки кишечника и транслокацию микробов в кровеносное русло [2].

Создание прогноза успешности профилактики инфекционных осложнений в период стационарного этапа выхаживания недоношенных новорожденных с ОНМТ основывалось на статистической обработке данных перинатального анамнеза, клинико-лабораторных показателей, использованных программ терапии (всего 37 признаков).

Создание машиночитаемой матрицы данных результатов исследования осуществлялось в табличном редакторе Excel. Для статистической обработки данных и расчета прогностической модели использовался специализированный пакет прикладных программ Statistica for Windows.

Для определения факторов, детерминирующих формирование осложнений инфекционного происхождения в процессе выхаживания недоношенных детей с ОНМТ, был использован дискриминантный анализ [8]. Данный метод многомерной статистики, в частности вариант пошагового отбора, обеспечил расчет линейных дискриминантных функций: $\Delta\Delta\Phi_1$ (отсутствие инфекционных осложнений) и $\Delta\Delta\Phi_2$ (наличие инфекционных осложнений) на основе наиболее информативных признаков.

Результаты и обсуждение

Исследовательские группы недоношенных новорожденных на момент поступления в отделение продемонстрировали однородность по полу, гестационному возрасту, показателям массы и длины тела при рождении, показателям состояния при рождении по шкале Апгар, возрасту (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика групп наблюдаемых недоношенных пациентов ($M \pm m$)

Признаки	Группа сравнения (n = 26)	Группа основная (n = 29)	Уровень значимости
Мальчики (абс. число/%)	11/42,3	14/48,3	p>0,05
Девочки (абс. число/%)	15/57,7	15/51,7	p>0,05
Гестационный возраст (недели)	28,9±0,4	29,1±0,4	p>0,05
Масса тела при рождении, г	1197±37	1210±40	p>0,05
Длина тела при рождении, см	37,0±0,5	37,0±0,5	p>0,05
Баллы по шкале Апгар на 1 мин жизни	5,3±0,3	5,4±0,4	p>0,05
Баллы по шкале Апгар на 5 мин жизни	6,5±0,2	6,1±0,3	p>0,05
Возраст детей на момент поступления, дни	3,6±0,9	3,0±0,4	p>0,05

Исходы выхаживания в группах наблюдаемых недоношенных с ОНМТ существенно отличались. Так, инфекционные осложнения (суммарно ВУИ, ВАИ и НЭК) были диагностированы у 14 (53,8%) детей группы сравнения и 6 (20,7%) детей основной группы ($p < 0,05$). Верифицировано всего 3 из 9 (33,3%) случаев ВУИ, в том числе цитомегаловирусной этиологии — 2, герпетической этиологии — 1. ВАИ была диагностирована у 10 (18,2%) детей. Ве-

рифицировано 2 случая ВАИ (20%), один из них представлял поражение легких стрептококковой этиологии (пневмония), другой — поражение кишечника стафилококковой этиологии (колит). НЭК был диагностирован только у 2 детей группы сравнения, что составило 3,6% всех наблюдаемых недоношенных с ОНМТ. В обоих случаях этиология НЭК не была установлена, но в одном случае НЭК сочетался с ВАИ стафилококковой этиологии. Оба случая НЭК разрешились консервативно и не потребовали хирургического вмешательства.

Решение задачи создания прогноза успешности профилактики осложнений инфекционного генеза у недоношенных детей представляло практическую и теоретическую значимость.

В результате проведенного математического анализа в полученную дискриминантную модель по данным обследования 51 недоношенного новорожденного ребенка с ОНМТ (данные четырех детей не были включены в анализ из-за отсутствия ряда признаков) вошли следующие шесть признаков: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери; наличие у нее хронической интоксикации; родоразрешение методом кесарева сечения; оценка количества индигенных микроорганизмов, а именно эшерихий в фекалиях детей по данным ПЦР-РВ относительно значений нормы (107 — 108 КОЕ/г); наличие эозинофилии в анализе крови; использование в терапии пробиотической формы на основе *E. faecium* L3 (табл. 2).

Наиболее информативными признаками созданной модели стали: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери ребенка и использование в терапии пробиотической формы *E. faecium* L3. Таким образом, было получено подтверждение практической значимости профилак-

Таблица 2

Признаки, вошедшие в модель прогноза успешности профилактики инфекционных осложнений у недоношенных детей с ОНМТ, их коэффициенты и уровни значимости

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, p
		$\Delta\Delta\Phi_1$	$\Delta\Delta\Phi_2$	
Использование в терапии пробиотической формы на основе <i>E. faecium</i> L3: 1 — нет; 2 — есть	X_1	10,7	7,6	0,0003
Эозинофилия в крови: 0 — нет; 1 — есть	X_2	4,8	3,8	0,2133
Количество эшерихий в фекалиях детей по данным метода ПЦР-РВ относительно значений нормы: 1 — мало, 2 — достаточно, 3 — много	X_3	3,1	2,8	0,4190
Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери ребенка: 0 — нет; 1 — есть	X_4	-1,3	0,7	0,0010
Хроническая интоксикация матери: 0 — нет; 1 — есть	X_5	-0,3	0,9	0,2072
Роды методом кесарева сечения: 0 — нет; 1 — есть	X_6	-0,9	-0,2	0,3696
Constant		-12,2	-8,8	

тического использования жидкой пробиотической формы на основе *E. faecium* L3 в программах выхаживания недоношенных детей с ОНМТ для снижения частоты инфекционных осложнений.

Коэффициенты линейных дискриминантных функций модели прогноза успешности профилактики инфекционных осложнений у недоношенных новорожденных детей с ОНМТ приведены в таблице 2.

Прогноз исходов выхаживания недоношенных с ОНМТ определяли по следующим формулам:

$$\begin{aligned} \Delta\Phi_1 &= -12,2 + 10,7X_1 + 4,8X_2 + 3,1X_3 - 1,3X_4 - \\ &\quad 0,3X_5 - 0,9X_6, \\ \Delta\Phi_2 &= -8,8 + 7,6X_1 + 3,8X_2 + 2,8X_3 + 0,7X_4 + \\ &\quad 0,9X_5 - 0,2X_6, \end{aligned}$$

где значения переменных $X_1 - X_6$ соответствуют числовым значениям выраженности признаков (см. табл. 2).

По результатам расчета линейных дискриминантных функций определяют более вероятный вариант течения патологического процесса: при $\Delta\Phi_1 > \Delta\Phi_2$ более вероятной является успешность профилактики манифестации инфекционных осложнений у недоношенных детей с ОНМТ в период выхаживания в стационаре; в случае $\Delta\Phi_1 < \Delta\Phi_2$ принимается альтернативный вывод [8].

Данные для оценки качества модели приведены в таблице 3, из которой следует, что безошибочность модели составляет 80,4%. При этом более высокую чувствительность модель демонстрирует в отношении группы с отсутствием инфекционных осложнений (87,1%) и несколько меньшую, но вполне достаточную, в отношении группы с наличием таких осложнений (70,0%). Статистическая значимость модели оказалась более 99% ($p < 0,01$).

Заключение

Полученная в результате многофакторного анализа математико-статистическая модель является существенным дополнением в прогнозировании развития инфекционных осложнений у глубоко-

недоношенных детей на стационарном этапе выхаживания. Данная модель, основанная на доступных определению шести признаках анамнеза и клинико-лабораторных данных, помогает оценить эффективность использования пробиотической формы на основе *E. faecium* L3 в качестве дополнения к питанию недоношенных новорожденных с ОНМТ. Информационная способность статистически значимой модели ($p < 0,01$) составляет 80,4%. Наиболее информативными признаками модели прогноза были установлены следующие: отягощенный акушерско-гинекологический анамнез матери ребенка и использование в программе выхаживания пробиотической формы на основе *E. faecium* L3.

Литература

1. Колобов, А.В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А.В. Колобов, А.И. Меркулов, В.А. Цинзерлинг // Журн. инфектол. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 47 — 52.
2. Милая, О.В. Клинико-лабораторные проявления врожденных инфекционно-воспалительных заболеваний у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении / О.В. Милая [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2014. — № 10. — С. 66 — 71.
3. Волянюк, Е.В. Особенности антибактериальной терапии у недоношенных детей / Е.В. Волянюк // Практич. медицина. — 2010. — № 40. — С. 49 — 52.
4. Deshpande G. Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. *Lancet*. 2007 May 12; 369(9573):1614-20.
5. Пустовойт, В.И. Прогноз тяжести течения трихинеллеза / В.И. Пустовойт [и др.] // Журн. Инфектол. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 39 — 42.
6. Майорова, С.О. Математико-статистические модели прогноза тяжести течения лептоспироза / С.О. Майорова, Ю.В. Лобзин, С.Г. Григорьев, А.А. Яковлев // Журн. Инфектол. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 32 — 37.
7. Боровик, Т.Э. Вскармливание недоношенных детей / Под ред. проф. Т.Э. Боровик, проф. К.С. Ладого // Клиническая диетология детского возраста: Руководство для врачей, 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. — Г. 2. — С. 49 — 73.
8. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований, 3-е изд., доп. / В.И.

Таблица 3

Классификация недоношенных детей по признаку «Отсутствие инфекционных осложнений» и «Наличие инфекционных осложнений» с помощью модели прогноза и наблюдавшиеся исходы

Исходы Наблюдавшиеся	Прогнозируемые			Прогнозируемая вероятность исходов, %
	Отсутствие инфекционных осложнений	Наличие инфекционных осложнений	Всего детей	
Отсутствие инфекционных осложнений	27	4	31	87,1%
Наличие инфекционных осложнений	6	14	20	70,0%
Всего в прогнозе	33	18	51	80,4%

Юнкеров, С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — СПб.: ВМедА, 2011. — 318 с.

References

1. Kolobov A.V. Infectious lesions of the placenta as the cause of miscarriage / A.V. Kolobov, A.I. Merkulov, V.A. Zinserling // J. Infektol. 2015; 7(1):47-52.
2. Milaya O.V. et al. Clinical and laboratory manifestations of congenital infectious and inflammatory diseases in children with extremely low and very low birth weight. Obstetr. and Gynecol. 2014;10:66-71.
3. Volyanyuk, N.V. Features of antibiotic therapy in preterm infants. Practical. Medicine. 2010;40:49-52.
4. Deshpande G. Rao S., Patole S. Probiotics for prevention of necrotising enterocolitis in preterm neonates with very low birthweight: a systematic review of randomised controlled trials. Lancet. 2007 May 12; 369(9573):1614-20.
5. Pustovoyt V.I. et al. Forecast the severity of trichinosis. J. Infectology. 2014;6(4):39-42.
6. Mayorova S.O., Lobzin Yu.V., Grigoriev S.G., Yakovlev A.A. Mathematical and statistical models forecast the severity of the leptospirosis. J. Infectology. 2011;3(3):32-37.
7. Borovik T.E. Feeding preterm infants. In: Clinical Dietetics childhood: a guide for physicians, 2-nd ed., revised. and add. Ed. prof. T.E. Borovik, prof. K.S. Ladodo. M.: ООО "Publisher" Medical News Agency "; 2015. Ch. 2. P. 49-73.
8. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data, 3-rd ed., add. SPb.: VMedA, 2011. 318 p.

Авторский коллектив:

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

Ло Скиаво Людмила Алексеевна — врач-неонатолог Детской городской больницы № 1; тел.: +7-921-931-99-84, e-mail: liudmila.ls2013@gmail.com

Суворов Александр Николаевич — руководитель отдела молекулярной микробиологии Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-934-28-12, e-mail: alexander_suvorov1@hotmail.com

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Научно-исследовательского института детских инфекций, ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗ РАЗВИТИЯ НЕКОТОРЫХ АКТУАЛЬНЫХ ВРОЖДЕННЫХ (ВНУТРИУТРОБНЫХ) ИНФЕКЦИЙ

С.Х. Куюмчян¹, В.В. Васильев^{1,2}, Н.П. Алексеева³

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

² Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Risk factors and prognosis of some actual congenital infections

S.Kh. Kuyumch'yan¹, V.V. Vasil'ev^{1,2}, N.P. Alekseeva³

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

² Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: моделирование риска развития врожденных инфекций (ВИ) на основе комплексной оценки результатов лабораторного мониторинга беременных и детей первого года жизни.

Материалы и методы: обследовано 92 беременных женщины и 41 родившийся у них ребенок. Обследование беременных включало сбор стандартных анамнестических данных и комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, направленных на выявление маркеров вируса краснухи, токсоплазмоза, герпес-вируса, цитомегаловируса, парвовируса B19V, хламидийной инфекции, микоплазмоза, уреаплазмоза, оценку состояния слизистой родовых путей в первом, втором и третьем триместрах. Динамическое наблюдение детей участниц исследования выполнено на базе НИИДИ и включало оценку соматического и неврологического статуса, иммуноферментный анализ сывороток крови на маркеры ВИ, молекулярно-генетические исследования крови.

Результаты: с помощью методов дискриминантного и регулируемого дискриминантного анализа выявлены две группы факторов, в совокупности значимо влияющих на развитие ВИ безотносительно ее этиологии. Наибольший вес для прогноза врожденных инфекций имели иммунный статус беременной по герпесу и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании, лабораторные маркеры парвовирусной инфекции. Создана прогностическая модель с точностью прогнозирования риска развития ВИ 92 % и 94 % (при трехкратном обследовании). Показано, что прогностическая модель по результатам двукратного и однократного обследования имеет значительно меньшую точность — 85 %.

Заключение: для эффективного прогнозирования вероятности развития у новорожденного ВИ необходимо обследование беременной на их маркеры в каждом триместре. Достоверная взаимосвязь с диагнозом ВИ у ребенка доказана только для совокупности факторов, объединенных в группы с учетом их статистической значимости, что подтверждает необходимость комплексного дина-

Abstract

Purpose: modeling the risk of congenital infections (CI) based on a comprehensive assessment of the results of laboratory monitoring of pregnant women and infants.

Materials and techniques: The study involved 92 pregnant women and 41 children born to them. A survey of pregnant women included the collection of standard anamnestic data and a set of laboratory diagnostic measures to identify markers of rubella, toxoplasmosis, herpes virus, cytomegalovirus, parvovirus B19V, chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, assessment of the mucosa of the cervix in the first, second and third trimesters. Dynamic observation of children participating in the study included an assessment of somatic and neurological status, enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum for CI markers, molecular-genetic studies of blood.

Results: using the methods of discriminant and regulate discriminant analysis, two groups of aggregated factors identified as having a significant impact on the development of CI, regardless of its etiology. The greatest weight for the prediction of congenital infections were immune status of pregnant towards herpes and the appearance of IgM antibodies to herpes simplex virus in the third study, laboratory markers of parvovirus infection. The predictive model created has accuracy of 92 % and 94 % (at three surveys) for prognosis of CI's risks. It is shown that the predictive model based on the results of double and single survey is considerably less accurate — 85 %.

Conclusion: It is necessary for pregnant to be examined for CI's markers in each trimester for effective prediction of probability of a CI. Reliable relationship with congenital infections was proved only to a combination of factors, combined into groups based on their statistical significance, confirming the need for an integrated dynamic examination of pregnant women. The high incidence of laboratory markers of parvovirus infection demonstrates the need for the inclusion of the infectious pathology in the list of pregnant mandatory screening.

мического обследования беременной женщины. Высокая частота выявления лабораторных маркеров парвовирусной инфекции свидетельствует о необходимости включения данной инфекционной патологии в перечень обязательного скрининга беременной.

Ключевые слова: врожденные инфекции, внутриутробные, беременность, маркеры, новорожденные.

Введение

Понятие «Врожденные инфекции» (далее — ВИ) впервые было сформулировано ВОЗ в 1971 г. в виде термина «TORCH-комплекс», включавшего в себя четыре заболевания новорожденных (to — токсоплазмоз, r — рубелла (краснуха), c — цитомегаловирус, h — инфекция вирусом простого герпеса). Впоследствии достижения в области диагностики и этиологической верификации инфекционных заболеваний привели к расширению этого понятия: под аббревиатурой «О» («other» англ. — другой, дополнительный) в термин включены вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция, листериоз, парвовирусная инфекция, энтеровирусные заболевания, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), целый ряд других инфекционных агентов.

Частота встречаемости различных ВИ варьирует, по данным различных источников, от 0,2 до 10% и выше от числа живорожденных детей в зависимости от изучаемой популяции и применяемых методов [1 — 4]. Сохраняется актуальность проблемы, связанная с риском фетоинfantильных потерь, развитием широкого спектра патологических состояний у детей в раннем неонатальном периоде, вплоть до инвалидизации, а также латентных форм врожденных инфекций, реактивация которых в более поздние сроки также приводит к существенному ухудшению качества жизни детей [5].

Развитие врожденной патологии плода и новорожденного неразрывно связано с наличием инфекционного агента в организме матери, что обуславливает необходимость оценки состояния здоровья женщины во время беременности, а также на этапе ее планирования с целью выявления потенциальной угрозы трансмиссии инфекционных агентов от матери к ее будущему ребенку.

Факторы риска развития врожденных инфекций описаны множеством авторов и чаще включают общие понятия: отягощенный соматический, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери, неблагоприятное течение беременности (тяжелые гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, инфекционные заболевания) и др. [4, 6, 7].

Key words: congenital infections, intrauterine, pregnancy, markers, newborns.

Однако в практической работе врача данный подход не позволяет дать квалифицированную и точную оценку потенциальному риску развития врожденной инфекционной патологии без учета лабораторных маркеров ВИ.

Основу диагностики рисков развития ВИ у женщин и новорожденных составляют различные методы лабораторной идентификации маркеров инфекционных заболеваний (серологические, молекулярные, культуральные), многие из которых доступны для широкого применения в практике лечащего врача, однако требуют не только своевременного и грамотного использования, но и квалифицированной интерпретации полученных результатов [8].

Цель исследования — моделирование риска развития ВИ на основе комплексной оценки результатов лабораторного обследования беременных.

Материалы и методы

В исследование были включены 92 беременных женщины в возрасте от 18 до 32 лет без тяжелой соматической и акушерско-гинекологической патологии со сроком гестации до 12 недель. У каждой женщины было получено добровольное согласие на участие. Дизайн исследования предполагал сбор стандартных анамнестических данных и комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, направленных на выявление маркеров вируса краснухи, токсоплазмоза, герпес-вируса, цитомегаловируса, парвовируса B19V, хламидийной инфекции, микоплазмоза, уреоплазмоза, оценку состояния слизистой родовых путей.

Комплексное обследование выполнялось трёхкратно: в первом, втором и третьем триместрах вне зависимости от результатов рутинного обследования, предусмотренного порядком ведения беременных в условиях женской консультации [9]. Биологический материал от беременных получали на базе женской консультации Санкт-Петербурга. Комплекс лабораторных исследований выполнен на базе лабораторно-диагностических отделений НИИ детских инфекций (далее — НИИДИ). Также дизайн исследования предполагал патолого-анатомическое и иммуногистохимическое изучение последа, серологическое и молекулярно-генетическое исследование пуповинной крови.

На базе НИИДИ осуществлялось динамическое наблюдение 41 ребенка участниц исследования в возрасте от 1 до 6 месяцев. Обследование детей включало оценку соматического и неврологического статуса педиатром и неврологом, иммуноферментный анализ сывороток крови на маркеры ВИ.

Для качественного и количественного определения иммуноглобулинов классов М и G к вирусам простого герпеса 1\2 типов, краснухи, цитомегаловирусу, парвовирусу В19, токсоплазме (у беременных — трижды за время беременности, в пуповинной крови — однократно, у ребенка на первом году жизни — как минимум дважды, в 1 — 2 мес. и в 5 — 6 мес.) использовали иммуноферментный анализ сывороток крови с применением диагностикомов ЗАО «Вектор-Бест», (Россия), для парвовируса В19V — фирмы R-Biopharm AG (Германия).

Определяли индекс авидности иммуноглобулинов класса G к токсоплазме, цитомегаловирусу, вирусам простого герпеса 1\2 типов, краснухи у беременных трёхкратно, в пуповинной крови однократно, у детей минимум дважды (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Оценка морфофункционального состояния слизистых влагалища и цервикального канала у беременных в каждом триместре включала: цитобактериоскопическое исследование бранш-мазков, окрашенных по Романовскому — Гимзе и Граму, проведение количественного культурального посева секрета слизистых влагалища и цервикального канала на элективные и селективные питательные среды с целью выделения возбудителя, идентификации, определения чувствительности к антибактериальным препаратам с использованием анализатора «Vitec 2» и масс-спектрометрии, определение уровня местного неспецифического секреторного IgA, а также постановку РИФ (реакции иммунофлюоресценции) для выявления в секрете цервикального канала антигенов *Chlamydia trachomatis* и *Mycoplasma hominis* с использованием наборов фирмы «ЭКОлаб» соответственно: диагностикомов «ЭКОлаб-Хлами-Флюороген» и «ЭКОлаб-Мико-гомис-Флюороген»).

Молекулярно-генетический анализ методом полимеразной цепной реакции (далее — ПЦР)

использовали для выявления в мазках слизистой цервикального канала *Ureaplasma spp.*, *Chlamydia trachomatis/Ureaplasma* (Parvum и Urealyticum)/*Mycoplasma genitalium /Mycoplasma hominis* (набор реагентов для одновременного выявления ДНК *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma* (видов Parvum и Urealyticum) и *Mycoplasma hominis* в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс®, ИнтерЛабСервис, Россия) цитомегаловируса в сыворотке крови беременных трижды и детей (набор реагентов для выявления ДНК цитомегаловируса человека в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией АмплиСенс® CMV-FL ИнтерЛабСервис, Россия), парвовируса в сыворотке крови беременных (трёхкратно) и детей (набор реагентов для амплификации ДНК Parvovirus B19V (АмплиСенс® Parvovirus B19 — FL вариант FRT)).

Для статистической обработки данных использовали среду статистических вычислений R, пакет Statistica 7.0, приложение Excel.

Результаты и обсуждение

В результате динамического наблюдения и клинико-лабораторного обследования среди 41 ребенка, родившегося от участниц исследования, у 8 детей установлен диагноз «Врожденная инфекция». Этиология заболеваний верифицирована во всех случаях: пятеро детей с врожденной ЦВМИ, один с врожденным кандидозом и двое с сочетанной ЦМВ- и ВПГ-инфекцией.

В связи с различной чувствительностью тест-систем для унифицирования оценки специфического иммунного статуса беременных по отношению к изучаемым возбудителям, количественные значения иммуноглобулинов были трансформированы в качественные характеристики с учетом известного спектра обнаруживаемых антител на разных стадиях инфекционного процесса [10] (табл. 1).

С учетом данных таблицы 1, все участницы были распределены на четыре группы по отношению к каждой изучаемой инфекции (табл. 2).

Таблица 1

Распределение беременных по стадиям инфекционного процесса в зависимости от спектра выявленных антител

Группа	I триместр		II триместр		III триместр	
	IgM	IgG	IgM	IgG	IgM	IgG
Неиммунные	—	—	—	—	—	—
Иммунные	—	+	—	+	—	+
Острая инфекция	—/+	—	—/+	—/+	—/+	—/+
Реактивация ранее приобретенной инфекции	—/+	+	—/+	+	—/+	+

Таблица 2

Ранжирование статуса беременных

Статус беременной (табл. 1)	Ранг
Неиммунные	0
Иммунные	1
Острая инфекция	2
Реактивация ранее приобретенной инфекции	3

С помощью методов дискриминантного и регулируемого дискриминантного анализа с перебором всевозможных комбинаций 4 – 5 признаков получили две группы факторов, в совокупности значимо влияющих на развитие ВИ у ребенка, безотносительно к ее этиологии.

В первую группу включены пять факторов (табл. 3).

Таблица 3

Первая группа факторов риска при трёхкратном обследовании

ЦМВ IgG2	Иммуноглобулины IgG к цитомегаловирусу во втором исследовании качественно
ВПГ IgG1	Антитела класса IgG к вирусу простого герпеса в первом исследовании качественно
ИС ВПГ	Иммунный статус беременной по герпесу (см. табл. 2) при трёхкратном обследовании
ПЦР В19V	Обнаружение генома парвовируса в сыворотке крови беременной при трёхкратном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение признаков активной ЦМВ в мазках из цервикального канала

С учетом факторов первой группы построили дискриминантную функцию следующего вида:

$DF1 = 1,25 \times \text{ЦМВ IgG2} - 2,61 \times \text{ВПГ IgG1} + 2,8 \times \text{ИС ВПГ} + 1,65 \times \text{ПЦР В19V} + 2,65 \times \text{ЦМВ церв}$. (здесь и далее – коэффициенты умножаются на ранг статуса беременной, исходя из данных таблицы 2).

При этом достоверность данной прогностической модели для DF1 составила 94%. Иными словами, при наличии данных признаков у беременной в 94% случаев возможно спрогнозировать развитие ВИ у новорожденного.

Во вторую группу факторов для построения дискриминантной функции включены 9 признаков (табл. 4)

Созданная дискриминантная функция имеет следующий вид:

$DF2 = 0,02 \times \text{Rub IgG2} - 0,004 \times \text{Rub IgG1} + 0,02 \times \text{Rub IgG3} + 4,3 \times \text{ВПГ IgM3} + 0,97 \times \text{В19V IgG3} + 2,5 \times \text{ПЦР ЦМВ церв} + 1,2 \times \text{ПЦР Ур церв} + 0,9 \times \text{ЦМВ IgM1} + 0,3 \times \text{ЦМВ IgM2}$

Таблица 4

Вторая группа факторов риска при трёхкратном обследовании

RubIgG1	Антитела класса IgG к вирусу краснухи в 1 исследовании качественно
RubIgG2	Антитела класса IgG к вирусу краснухи во 2 исследовании качественно
RubIgG3	Антитела класса IgG к вирусу краснухи в 3 исследовании качественно
ВПГ IgM3	Антитела класса IgM к HSV в 3 исследовании качественно
В19V IgG3	Антитела класса IgG к парвовирусу в 3 исследовании качественно
ПЦР ЦМВ церв	Обнаружение генома CMV в цервикальном канале методом ПЦР при трехкратном исследовании
ПЦР Ур церв	Обнаружение генома уреоплазмы в цервикальном канале методом ПЦР при трехкратном исследовании
ЦМВ IgM1	Антитела класса IgM к CMV в 1 исследовании качественно
ЦМВ IgM2	Антитела класса IgM к CMV во 2 исследовании качественно

Точность прогностической модели для DF2 составила 92%.

Построение графической модели (рис. 1) с использованием полученных дискриминантных функций наглядно демонстрирует различия по значению DF у беременных, родивших здоровых детей (синий цвет), и беременных, у детей которых выявлены ВИ ВУИ (красный).

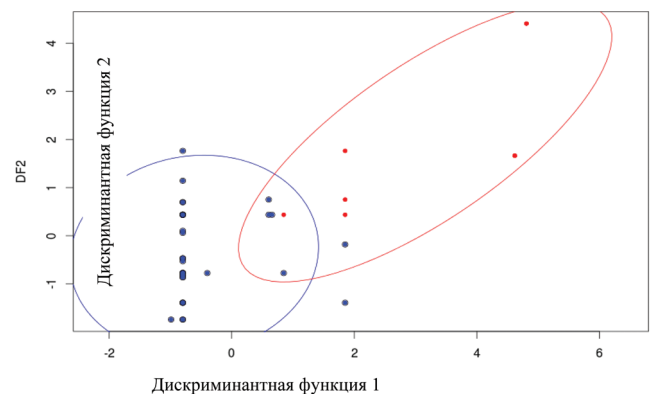


Рис. 1. Распределение обследованных новорожденных по группам «без диагноза ВИ» (синий) и «диагноз ВИ» (красный) при расчете величины DF1 и DF2. (n = 41)

Таким образом, применение совокупности признаков, полученных по результатам лабораторного обследования беременной, позволяет спрогнозировать вероятность развития ВИ у ребенка с помощью полученной прогностической модели.

Таблица 6

Факторы риска при однократном обследовании беременных

ПЦР В19V	Обнаружение генома парвовируса к крови при первичном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение ЦМВ в мазках из цервикального канала методом РИФ при первичном обследовании
Гардн церв	Обнаружение гарднереллы в мазках из цервикального канала при первичном обследовании
ЦМВ IgM1	Антитела класса IgM к CMV при первичном обследовании

В группе факторов, использованных для построения дискриминантных функций, наибольший вес имели иммунный статус беременной по герпесу (для DF1) и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании (для DF2). То есть наличие у беременной признаков острого инфицирования или обострения хронической ВПГ-инфекции к третьему исследованию существенно увеличивало риск попадания ребенка в группу детей с ВИ.

В случае острого инфицирования или активации латентной ВПГ-инфекции у беременной вероятность рождения больного ребенка составила 0,097 (четыре случая из 41) при $p=0,0007244$.

Для получения DF1 и DF2 были использованы результаты трехкратного обследования беременных в каждом триместре, однако на практике в условиях женской консультации врач чаще всего располагает однократным или двукратным обследованием. Поэтому на основании результатов двукратного и однократного обследования были получены дискриминантные функции DF3 и DF4 с вероятностью правильной классификации 85%.

В ходе анализа данных двукратного обследования, для построения DF3 была получена следующая группа признаков (табл. 5), совокупность которых оказывала наибольшее влияние на развитие ВИ у ребенка.

Таблица 5

Факторы риска при двукратном обследовании беременных

ИС ВПГ	Иммунный статус беременной по герпесу при двукратном обследовании
ЦМВ церв	Обнаружение признаков активной ЦМВ в мазках из цервикального канала при двукратном обследовании
Трихомон	Обнаружение трихомонады в мазках при двукратном обследовании при двукратном обследовании
ИС токс	Иммунный статус беременной по токсоплазмозу при двукратном обследовании

Для построения DF4 была получена следующая совокупность признаков по результатам однократного обследования беременных при первичном обращении (табл. 6).

На графике (рис. 2) видно, что области проекции здоровых детей (синий) и детей с диагнозом ВИ (красный) более значительно наслаиваются друг на друга (что позволяет классифицировать только здоровых или только больных детей). К тому же целый ряд клинических случаев вообще не поддается классификации (синие точки за пределами окружностей).

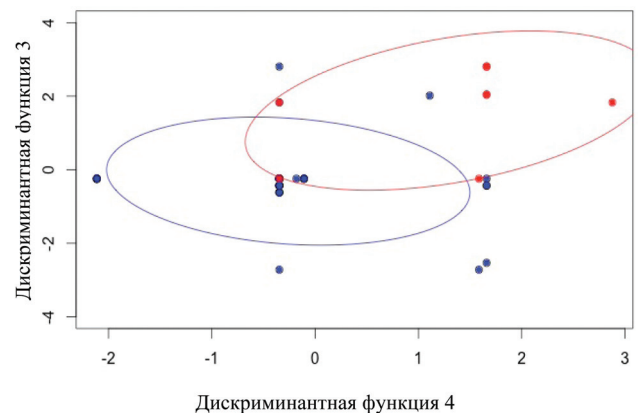


Рис. 2. Распределение обследованных новорожденных по группам «без диагноза ВИ» (синий) и «диагноз ВИ» (красный) при расчете величины DF3 и DF4 ($n=41$)

Таким образом, использование функций, полученных только при однократном или двукратном обследовании, не позволяет построить эффективную прогностическую модель.

В группу факторов, использованных для построения наиболее эффективных дискриминантных функций DF1 и DF2, не вошли серологические маркеры токсоплазмоза, что связано с успешным применением схемы медикаментозной профилактики врожденного токсоплазмоза.

Среди 92 участниц исследования было диагностировано 3 случая ($3,2\% \pm 1,8\%$) первичного заражения токсоплазмами во время беременности, все женщины получали стандартное лечение рогамицином для профилактики развития врожденного токсоплазмоза. У детей не выявлено ни одного случая врожденного токсоплазмоза.

Лабораторные маркеры парвовирусной инфекции — обнаружение генома парвовируса В19V в сыворотке крови беременной и антител класса IgG — вошли в группу факторов, влияющих на развитие ВИ у детей. У 9 ($9,7\% \pm 3,0\%$) беременных

выявлены лабораторные признаки острой парвовирусной инфекции, сопровождавшиеся у одной из женщин признаками неиммунной водянки плода (по данным УЗИ плода во втором триместре). Однако среди обследованных детей не зафиксировано случаев трансплацентарной передачи с дальнейшим развитием последствий врожденной парвовирусной инфекции.

Показана значимость диагностики возбудителей ЦМВИ, уреаплазмоза в слизистой родовых путей методами ПЦР (для уреаплазмоза и ЦМВИ) и реакции иммунофлюоресценции (для ЦМВИ).

Отсутствие среди значимых факторов маркеров хламидиоза, вероятно, связано с наличием отработанной и успешно применяемой на практике схемы лечения хламидиоза у беременных, что подтверждается тем, что среди обследованных детей случаев врожденного хламидиоза не зафиксировано, несмотря на тот факт, что признаки активной хламидийной инфекции выявлены у 24 (26% ± 4,6%) беременных.

Интересно, что к числу значимых факторов при одно- и двукратном обследовании статистическая программа отнесла результаты обследования на гарднереллы и трихомонады. По нашему мнению, это связано с тем, что данные возбудители явно характеризуют «микробиологическое неблагополучие» родовых путей, и их обнаружение действительно имеет прогностическое значение. Проводимая терапия обеспечивает в большинстве случаев санацию родовых путей от этих микроорганизмов в третьем триместре беременности, в связи с чем при трехкратном обследовании беременной значение этих микроорганизмов для прогноза риска ВИ утрачивается.

Оценка значимых факторов риска показывает низкое прогностическое значение выявления специфических IgG к вирусу краснухи (коэффициент не превышает 0,02) при любой кратности обследования. Это обусловлено, вероятно, тем, что большинство беременных изначально серопозитивны, случаев реактивации вируса не существует, а реинфекция наблюдается крайне редко (на нашем материале — 1 случай).

Следует отметить, что на имеющемся материале не удалось выявить единственного отдельного фактора, значимо влияющего на вероятность развития ВИ, в связи с чем рассматривалось только совокупное влияние группы наиболее значимых факторов.

Обращает на себя внимание то, что на данной когорте обследуемых не удалось показать достоверную взаимосвязь исследуемых факторов риска у беременных с этиологией ВИ. Это может быть объяснено ограниченным количеством детей с ВИ. С другой стороны, учитывая этиологическую привязку факторов риска, в ситуации, когда ВИ

прогнозируется, ее вероятная этиология косвенно может быть оценена по имеющимся факторам (например, положительная ПЦР) и величине их коэффициентов (чем выше значение, тем более вероятно, что эта этиология ВИ).

Выводы

1. Прогностическая модель из двух дискриминантных функций, построенная по результатам трёхкратного обследования беременных, имеет существенно более высокую прогностическую способность (94%) по сравнению с прогностической моделью на основе результатов двукратного и однократного обследования беременных (85%).

2. Для эффективного прогнозирования вероятности развития у новорожденного ВИ необходимо трехкратное обследование беременной на маркеры ВИ в каждом триместре.

3. В группе факторов, использованных для построения дискриминантных функций, наибольший вес имели иммунный статус беременной по герпесу и появление антител класса IgM к вирусу простого герпеса в третьем исследовании.

4. В группу факторов, использованных для построения модели с высокой прогностической способностью (94%), вошли лабораторные маркеры парвовирусной инфекции (обнаружение генома парвовируса B19V в сыворотке крови беременной и антител класса IgG), что свидетельствует о необходимости включения данной инфекционной патологии в перечень обязательного скрининга беременной.

5. В ходе анализа полученных данных не удалось выявить ни одного фактора, имеющего самостоятельное влияние на появление диагноза ВИ у новорожденного. Только для совокупности факторов, объединенных в группы с учетом их статистической значимости, была выявлена достоверная взаимосвязь с диагнозом ВИ у ребенка, что также подтверждает необходимость комплексного динамического обследования беременной женщины.

Литература

1. Bialas, K.M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment / Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. // Clin Perinatol. — 2015. — Vol. 42, № 1. — P. 61-75.
2. Bristow, B.N. Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990–2006 / Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F. J. // PLoS Negl Trop Dis. 2011 April; 5(4), доступ по адресу <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>.
3. Halonen, S.K. Toxoplasmosis / Halonen S.K., Weiss L.M. // Handb. Clin. Neurol. — 2013. — Vol. 114. — P.125-145.
4. Заплатников, А.Л. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика / А.Л. Заплатников, Л.А. Коровина, М.Ю. Корнеева, А.В. Чебуркин // Медицина неотложных состояний. — 2013. — Т. 1, № 48. — С. 25–33.

5. Васильев, В.В. Диагностика и прогнозирование некоторых врожденных инфекций в системе «беременная-плод-ребенок первого года жизни» / В.В. Васильев [и др.] // Росс. вестн. перинатол. и педиатр. — 2013. — Т. 58, № 3. — С. 92–97.

6. Внутриутробная инфекция. Ведение беременности, родов и послеродового периода : учебн. пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. — М.: МЕДпресс-информ, 2012. — 160 с.

7. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29, Suppl 5. — P. 15-20.

8. Васильев, В.В. Диагностика и профилактика врожденных инфекций: современное состояние и перспективы / В.В. Васильев // Сб. трудов IV Санкт-Петербургского конгресса «Профессиональное образование, наука, инновации в XXI веке». — СПб, 18–19.11.2010. — С. 123–127.

9. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»» [Электронный ресурс]. Доступ <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

10. Лабораторная диагностика внутриутробных инфекций: методические рекомендации / А.В. Семенов, С.С. Васьшуква. — СПб.: 2008. — 79 с.

References

1. Bialas K.M. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment / Bialas K.M., Swamy G.K., Permar S.R. // Clin Perinatol. — 2015. — Vol. 42, № 1. — P. 61-75.

2. Bristow B.N. Congenital Cytomegalovirus Mortality in the United States, 1990–2006 / Bristow B.N., O'Keefe K.A., Shafir S.C., Sorvillo F. J. // PLoS Negl Trop Dis. 2011 April; 5(4), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082510/>.

3. Halonen S.K. Toxoplasmosis / Halonen S.K., Weiss L.M. // Handb. Clin. Neurol. — 2013. — Vol. 114. — P.125-145.

4. Zaplatnikov A.L., Korovina L.A., Korneeva M.Yu., Cheburkin A.V. // Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. — 2013. — Vol. 1, № 48. — P. 25-33 (in Russian).

5. Vasil'ev V.V. Skripchenko N.V., Romanova E.S., Ushakova G.M. et al. // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. — 2013. — Vol. 58, № 3. — P. 92-97 (in Russian).

6. Sidorova I.S., Makarov I.O., Matvienko N.A. Intrauterine infection: Pregnancy, childbirth and the postpartum period — Moscow. — MEDpress-inform; 2012 (in Russian).

7. Sampedro M.A. Diagnosis of congenital infection / Sampedro M.A., Martinez L.A., Teatino P.M., Rodriguez-Granger J. // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. — 2011. — Vol. 29, Suppl 5. — P. 15-20.

8. Vasil'ev V.V. Diagnostika i profilaktika vrozhdennykh infektsiy: sovremennoe sostoyanie i perspektivy [Diagnosis and prevention of congenital infections: current situation and prospects]. In: Sb. trudov IV Sankt-Peterburgskogo kongressa «Professional'noe obrazovanie, nauka, innovatsii v XXI veke» [Proceedings of the IV St. Petersburg congress «Professional education, science and innovation in the XXI century»]. — St. Petersburg; 18-19.11.2010. P.123-127 (in Russian).

9. Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. N 572n «Ob utverzhdenii Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu «akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy)»» [Order of Ministry of Health of the Russian Federation from November 1, 2012 N 572n «On approval of medical care on the profile of Obstetrics and Gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)»] [Internet]. Available from: <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5828-prikaz-minzdrava-rossii-ot-12-noyabrya-2012g-572n>.

10. Semenov A.V., Vashukova S.S. Laboratory diagnosis of intrauterine infections: guidelines. St.Petersburg; 2008 (in Russian)

Авторский коллектив:

Куюмчян Софья Хигметовна — аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: sonya-shi@mail.ru

Васильев Валерий Викторович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, руководитель отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: 8(812)717-60-51, e-mail: Valerii.Vasilev@szgmu.ru

Алексеева Нина Петровна — заведующая лабораторией биомедицинской статистики отдела фармакоэпидемиологии и биомедицинской статистики института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова Минздрава России, к.ф.-м.н., тел.: 8(812)338-66-00

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ДИАГНОСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ В САРАТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.И. Морозова, Т.Ю. Салина

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

Clinical characteristic, diagnosis and effectiveness of treatment of tuberculosis in HIV-infected patients in the Saratov region

T.I. Morozova, T.Yu. Salina

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

Резюме

Цель — оценить клинические проявления, эффективность микробиологической диагностики и результаты лечения больных туберкулезом (ТБ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТБ/ВИЧ), проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы: проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни, карты персонального учета больных ТБ/ВИЧ) 130 пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2014 г.

Результаты: установлено, что сочетание ТБ и ВИЧ-инфекции чаще регистрировалось у мужчин (71,5 %) в возрасте 30–39 лет, преимущественно (75,4 %) жителей крупных городов. ТБ в 64,6 % случаев развился на фоне существующей ВИЧ-инфекции с давностью заболевания от 1 до 18 лет. Доминирующими формами ТБ были инфильтративный — 50,8 % и диссеминированный — 25,4 % с высоким уровнем множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) — 25 % и полирезистентности — 17,3 %. Эффективность завершённого курса лечения ТБ в 2014 г. составила 41,5 % и была больше в группе пациентов, в лечении которых вместе с противотуберкулезной терапией применялась антиретровирусная терапия (АРВТ) — 49,3 % против 30,9 % без АРВТ, $p=0,0416$. Установлено увеличение CD 4 клеток после лечения в группе пациентов ТБ/ВИЧ, где вместе с противотуберкулезной терапией больные получали АРВТ 301 ± 45 клеток/мкл против $202,3 \pm 32$ клеток/мкл у пациентов без АРВТ, $p=0,0416$.

Заключение: установлено, что ТБ у пациентов с ВИЧ-инфекцией характеризуются тяжелым течением с высоким уровнем МЛУ и низкой эффективностью противотуберкулезной терапии, что требует усиления мер инфекционного контроля за распространением ТБ у этой категории пациентов.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, МЛУ, CD4, Саратовская область.

Abstract

Aim: evaluate the clinical manifestations, efficacy of microbiological diagnosis and results of treatment of patients with tuberculosis (TB) in combination with HIV (TB/HIV), residing in the territory of the Saratov region.

Materials and methods: analyzed the medical records (hospital records, medical history, personal record cards TB/HIV), 130 patients coinfecting with TB/HIV who were on treatment in TB facilities of Saratov region in 2014.

Results: it was found that the combination of TB and HIV infection was more common in men (71,5 %) aged 30–39 years, mostly (75,4 %) residents of large cities. TB in 64,6 % of cases develop on the background of existing HIV infection with disease duration from 1 to 18 years. The dominant forms of TB were infiltrative — 50,8 % and disseminated — 25,4 % with high levels of multidrug resistance (MDR) — 25 % and polyresistance — 17,3 %. Efficiency a course of treatment of TB which was completed in 2014 year amounted to 41,5 % and was higher in the group of patients in which treatment with anti-tuberculosis therapy is used antiretroviral therapy (ARVT) — 49,3 % versus 30,9 % without ARVT, $p = 0,0416$. It was found increase of CD4 cell counts after treatment in patients TB/HIV, which, together with anti-tuberculosis therapy received ARVT 301 ± 45 cells/microliter vs. $202,3 \pm 32$ cells/microliter in patients without ARVT, $p=0,0416$.

Conclusion: determined that TB in patients with HIV infection characterized by severe course of the process with low efficiency of treatment and high MDR, which requires the strengthening of measures to control the spread of TB in these patients.

Key words: tuberculosis, HIV infection, MDR, CD4, Saratov region.

Введение

В последние годы в РФ отмечается неблагоприятная эпидемиологическая ситуация, характеризующаяся ростом числа ВИЧ-позитивных людей [1, 2, 3], ежегодным увеличением числа новых случаев сочетания туберкулеза (ТВ) и ВИЧ-инфекции (ТВ/ВИЧ) [3]. Негативным тенденциям в эпидемиологии ТВ/ВИЧ способствует высокая инфицированность населения в России микобактериями туберкулеза (МБТ), значительное распространение их лекарственно-устойчивых форм, большое число социально-дезадаптированных людей [4], продолжающийся интенсивный рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией [3, 5], которая является важнейшим фактором, определяющим высокий риск развития ТВ [6]. Туберкулез, возникший на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, отличается трудностью диагностики [7], злокачественным течением, низкой эффективностью терапии и пессимистичным прогнозом. В настоящее время Россия стоит перед началом серьезной проблемы — массового перехода больных ВИЧ-инфекцией в заключительную стадию заболевания (стадию СПИДа), требующую пожизненной дорогостоящей антиретровирусной терапии и в большинстве случаев у больных ТВ являющейся непосредственной причиной летального исхода [3]. Сложившаяся эпидемиологическая ситуация делает актуальным изучение региональных клинко-эпидемиологических особенностей распространения ТВ у ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель исследования — оценить клинические проявления, эффективность микробиологической диагностики и результаты лечения больных туберкулезом (ТВ) в сочетании с ВИЧ-инфекцией (ТВ/ВИЧ), проживающих на территории Саратовской области.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки проанализирована медицинская документация (амбулаторные карты, истории болезни, карты персонального учета больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (приложение №1 к приказу МЗ РФ № 547 от 13.11.2003)) 130 больных с коинфекцией ТВ/ВИЧ, находившихся на лечении в противотуберкулезных учреждениях Саратовской области в 2014 г. Из них: мужчин — 93 (71,5%), женщин — 37 (28,5%). Возраст обследованных от 21 до 65 лет и 2 ребенка в возрасте 3 и 8 лет. У всех пациентов был диагностирован впервые выявленный в 2014 г. ТВ легких и внелегочных локализаций, который в большинстве случаев развился на фоне ранее существующей ВИЧ-инфекции. Диагностированы поздние стадии ВИЧ-инфекции: IV Б у 109 (83,8%),

IV В — у 14 (10,8%), V — у 7 (5,4%) человек. Лечение ТВ проводили по стандартным режимам химиотерапии с учетом лекарственной чувствительности МБТ (режим I — 87 (66,9%), II — 31 (23,9%), III — 12 (9,2%) человек). Антиретровирусную терапию (АРВТ) получали 75 (57,7%) пациентов. Анализировали возрастную-половую структуру заболевших ТВ/ВИЧ, территориальные особенности проживания, методы выявления, клинические формы ТВ, эффективность микробиологических методов исследования и спектр выявленной лекарственной устойчивости (ЛУ) МБТ. Дополнительно оценивали уровень CD4 клеток и эффективность основного курса противотуберкулезной терапии (интенсивная фаза и фаза продолжения) у пациентов, получающих и не получающих АРВТ.

Для статистической обработки результатов исследования использовали компьютерные программы Microsoft ® Excel для Windows XP® и Statistica 6.0. Применяли методики описательной статистики, в том числе вычисление среднего арифметического ($\bar{M}$), ошибки среднего арифметического (m), медианы, моды, интервал наименьших и наибольших значений. Сравнение двух групп, подчиняющихся нормальному распределению, проводили с помощью t -критерия Стьюдента, а не подчиняющихся нормальному распределению — теста Вилкоксона, для оценки достоверности рассчитывали величину p , указывающую вероятность безошибочного прогноза. В качестве критического уровня достоверности был принят критерий 0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе возрастно-половой структуры заболевших было установлено, что коинфекция ТВ/ВИЧ значительно чаще регистрировалась у мужчин — 93 (71,5%) против 37 (28,5%) у женщин, $p < 0,0001$. Пик заболеваемости наблюдался в возрастном диапазоне 30 — 39 лет, как у мужчин — 49 (37,7%), так и у женщин — 22 (16,9%), средний возраст обследованных составил $38,1 \pm 0,65$ лет. Данные представлены в таблице 1.

Основная доля пациентов — 98 (75,4%) человек проживала в городах (Балаково, Вольск, Саратов), являющихся крупными промышленными центрами с высокой плотностью населения, что было достоверно больше, чем в сельской местности — 32 (24,6%), $p < 0,0001$. У большинства пациентов — 84 (64,6%) ТВ развился на фоне ранее имеющейся ВИЧ-инфекции. Давность ВИЧ-инфекции до заболевания ТВ была от 1 года до 18 лет, из них: менее 1 года — у 16 (19,1%), от 1 до 5 лет — у 12 (14,3%), от 6 до 10 лет — у 21 (25%), от 11 до 18 лет — у 35 (41,7%) человек. Наличие ВИЧ-инфекции установлено одновременно с ТВ — у 11 (8,9%) больных, у 35 (26,9%) сведений о сроках заболевания ВИЧ-инфекцией выявить не удалось. При анализе источ-

Таблица 1

Распределение больных ТБ/ВИЧ по полу и возрасту

Пол	Число пациентов абс. %	Возраст (годы)				
		до 20 абс. %	21 – 29 абс. %	30 – 39 абс. %	40 – 59 абс. %	60 и > абс. %
1. Мужчины	93 (71,5)	0	2 (1,5)	49 (37,7)	39 (30)	3 (2,3%)
2. Женщин	37 (28,5)	2 (1,5)	2 (1,5)	22 (16,9)	11 (8,5)	0
Всего:	130 (100)	2 (1,5)	4 (3,1)	71 (54,6)	50 (38,5)	3 (2,3%)

ника инфицирования МБТ 98 (75,4%) пациентов не могли назвать предполагаемый контакт, 17 (13,1%) больных имели контакт с больными ТВ (семейный – 3, бытовой – 14), у 15 (11,5%) человек в анамнезе был период пребывания в учреждениях ФСИН, где, возможно, они имели контакт с больными ТВ. В исследуемой группе пациентов ТВ/ВИЧ было зарегистрировано большое число лиц – 55 (42,3%), у которых ТВ выявлен при обращении в поликлиники и общесоматические стационары, что объясняется значительным преобладанием в исследуемой группе пациентов с поздними стадиями ВИЧ (IV Б, IV В, V), сопряженными с вторичными заболеваниями.

Клинические формы ТВ, диагностированные у больных ТВ/ВИЧ, были представлены преимущественно инфильтративным туберкулезом легких – у 66 (50,8%) и диссеминированным туберкулезом легких – у 33 (25,4%), реже встречался генерализованный туберкулез – 7 (5,4%) человек. Генерализованный ТВ характеризовался одновременным поражением легких и мозговых оболочек, периферических лимфатических узлов, кишечника, мочеполовой системы, печени, селезенки. Другие формы ТВ были выявлены в единичных случаях. В 3 случаях был зарегистрирован изолированный внелегочный туберкулез (туберкулез костей и суставов – 2, туберкулез периферических лимфатических узлов – у 1 пациента). Распределение больных ТВ/ВИЧ по клиническим формам в зависимости от пола пациентов представлено в таблице 2. Как следует из таблицы 2, существенных различий по клиническим формам ТВ у мужчин и женщин не установлено. Доминирующей формой в обеих группах был инфильтративный туберкулез – 48 (51,6%) и 18 (48,7%) соответственно, $p=0,7580$. Деструктивные процессы в легочной ткани были выявлены у 33 (35,5%) мужчин и у 11 (29,7%) женщин, $p=0,4485$.

Таблица 2

Клинические формы туберкулеза, диагностированные у больных ТБ/ВИЧ в зависимости от пола пациентов

Клинические формы ТВ	Общее число больных (n = 130/100) абс. %	Распределение по полу		p1 – 2
		Мужчины (n = 93/100) абс. %	Женщины (n = 37/100) абс. %	
		1	2	
Генерализованный	7 (5,4)	6 (6,5)	1 (2,7)	0,3894
Диссеминированный	33 (25,4)	22 (23,7)	11 (29,7)	0,4813
Инфильтративный	66 (50,8)	48 (51,6)	18 (48,7)	0,7580
Кавернозный	2 (1,5)	2 (2,2)	0	–
Казеозная пневмония	2 (1,5)	1 (1,1)	1 (2,7)	–
Милиарный	3 (2,3)	3 (3,2)	1 (2,7)	–
Очаговый	7 (5,4)	6 (6,5)	1 (2,7)	0,3894
Туберкулема	1 (0,76)	1 (1,1)	0	–
Первичный туберкулез	2 (1,5)	0	1 (2,7)	–
Экссудативный плеврит	4 (3,1)	2 (2,2)	2 (5,4)	–
Туберкулез костей и суставов	2 (1,5)	2 (2,2)	0	–
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1 (0,76)	0	1 (2,7)	–

При анализе эффективности использования традиционных микробиологических методов (микроскопия мазка мокроты с окраской по Циль-Нельсену, посев на твердые питательные среды) у больных ТВ/ВИЧ установлено следующее. Бактериовыделение методом микроскопии было выявлено у 44 (33,9%) человек, методом посева — у 66 (50,8%) человек. В указанной выборке пациентов с сочетанием ТВ/ВИЧ у 22 (16,9%) методом микроскопии и 25 (19,2%) человек методом посева выявлено бактериовыделение у пациентов, не имеющих деструктивных изменений в легочной ткани, что может быть обусловлено преобладанием интерстициальных изменений в легких у больных ТВ с поздней стадией ВИЧ-инфекции. Спектр ЛУ МБТ удалось определить методом абсолютных концентраций в 52 из 66 (83,3%) выросших культур. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Спектр лекарственной устойчивости
M. tuberculosis у больных ТВ/ВИЧ
в Саратовской области**

Результаты лекарственной чувствительности МБТ	Число положительных культур	
	Абс.	%
Чувствительность сохранена ко всем препаратам	27	51,9
МЛУ	13	25
Моноустойчивость к H	1	1,9
Моноустойчивость к R	1	1,9
Моноустойчивость к аминогликозидам	1	1,9
Полирезистентность	9	17,3
Всего:	52	100

МЛУ — множественная лекарственная устойчивость, т.е. устойчивость к изониазиду (H) и рифампицину (R), полирезистентность — устойчивость к 2 и более препаратам, кроме H и R, монорезистентность — устойчивость только к одному препарату.

Как следует из таблицы 3, у больных ТВ/ВИЧ отмечается высокий процент МЛУ — 25% и полирезистентности (от 2 до 6 препаратов) — 17,3%, что приводит к снижению эффективности и увеличению стоимости лечения таких пациентов.

Нами проведена оценка числа CD 4 клеток в периферической крови у пациентов ТВ/ВИЧ исходно и после завершения основного курса противотуберкулезной терапии. До начала лечения уровень CD 4 клеток/мкл имел большой размах индивидуальных значений, интервал колебаний 1–2021, среднее значение (M) $256,5 \pm 28,8$, медиана — 172, мода — 18. После лечения отмечена тенденция к увеличению числа CD 4 клеток M — $296,8 \pm 38,6$, медиана — 212,5, мода — 261, интервал колебаний 1–2000, но различия не достигают достоверных величин, $p = 0,6450$. Далее мы разделили пациентов ТВ/ВИЧ на 2 группы в зависимости от того, получали пациенты, наряду с противотуберкулезным лечением, АРВТ или нет. В группу 1 были включены 75 пациентов ТВ/ВИЧ, в лечении которых присутствовали все противотуберкулезные (согласно стандартным режимам химиотерапии) и антиретровирусные препараты. Группу 2 составили 55 больных ТВ/ВИЧ, которые получали противотуберкулезное лечение, но по разным причинам им не была проведена АРВТ. Обе группы были сопоставимы по степени тяжести и стадиям ВИЧ-инфекции, так, в группе 1 (IV Б стадия была диагностирована у 60 человек, IV В — у 9, V — у 6), в группе 2 (IV Б стадия была у 49 человек, IV В — у 5, V — 1). В этих группах мы проанализировали количество CD 4 клеток исходно и после лечения (табл. 4) и оценили эффективность завершеного в 2014 г. основного курса противотуберкулезной терапии (табл. 5). Как следует из таблицы 4, у пациентов группы 1 на фоне сочетанной противотуберкулезной терапии и АРВТ достигнуто достоверное увеличение числа CD4 по сравнению с исходными данными, у пациентов группы 2 существенных изменений этого показателя не произошло.

Таблица 4

**Динамика числа CD4 клеток в периферической крови больных ТВ/ВИЧ
на фоне комплексной противотуберкулезной терапии**

Группы наблюдения	Показатели	Число CD4 клеток		p
		исходно	после лечения	
Группа 1 (n = 75)	M $\pm$ m (клеток/мкл)	202,3 $\pm$ 32	301 $\pm$ 45	0,0432
	Медиана	132,5	212,5	
	Мода	18	261	
	Интервал колебаний	1 – 2021	18 – 2000	
Группа 2 (n = 55)	M $\pm$ m	343,8 $\pm$ 50	327 $\pm$ 75	0,8445
	Медиана	265	258	
	Мода	232	—	
	Интервал колебаний	2 – 1616	42 – 757	

Таблица 5

Эффективность комплексного лечения больных ТВ/ВИЧ в зависимости от наличия или отсутствия в схеме терапии антиретровирусных препаратов

Исходы лечения больных ТВ/ВИЧ	Группа 1 (n = 75) Абс. %	Группа 2 (n = 55) Абс. %	p
Эффективный курс	37 49,3	17 30,9	0,0416
Выбыли или прервали лечение	5 6,7	6 10,9	1,115
Умерли от туберкулеза	0 0	0 0	—
Умерли от других причин	16 21,3	14 25,5	0,5053
Умерли от других причин, связанных с ВИЧ-инфекцией	1 1,3	12 21,8	0,0002
Неэффективное лечение	9 12	1 1,8	0,0373
Перерегистрированы на IV режим в связи с МЛУ	7 9,3	5 9,1	0,9690

Эффективность лечения ТВ у пациентов ВИЧ-инфекцией оценивалась по прекращению бактериовыделения и динамики клинико-рентгенологической картины и в целом была сравнительно невысокой. Так, успешно завершили полный курс химиотерапии 54 (41,5%) пациента, неэффективным было признано лечение у 10 (7,7%) человек, прервали курс химиотерапии 6 (4,6%) больных, выбыло 5 (3,8%), умерло от других причин, не связанных с заболеванием ТВ, — 43 (33,1%) пациента. У 12 (9,2%) больных в процессе наблюдения выявлена МЛУ и пациенты были перерегистрированы на IV режим химиотерапии. Однако в группе 1 эффективность лечения ТВ была достоверно выше, чем в группе 2 (см. табл. 5).

Выводы

1. Сочетанная патология ТВ/ВИЧ-инфекция чаще регистрировалась у мужчин (71,5%), пик заболеваемости как у мужчин, так и у женщин наблюдался в возрасте 30–39 лет, средний возраст обследованных составил 38,1±0,65 лет.

2. ТВ в 64,6% случаев развился на фоне ранее существовавшей ВИЧ-инфекции с давностью заболевания от 1 до 18 лет с наибольшим процентом (41,7%) заболевших среди лиц с длительностью ВИЧ-инфекции более 10 лет.

3. Основная доля пациентов ТВ/ВИЧ (75,4%) являлись жителями крупных городов с высокой плотностью населения.

4. Доминирующими формами ТВ у пациентов с ВИЧ-инфекцией были инфильтративный — 50,8% и диссеминированный туберкулез — 25,4%, существенных различий по клиническим формам ТВ среди мужчин и женщин не установлено.

5. Среди обследованной группы пациентов регистрировался высокий процент ТВ с МЛУ (25%) и полирезистентностью к противотуберкулезным препаратам 1 и 2 ряда (17,3%).

6. У больных с сочетанием ТВ/ВИЧ в 16,9% случаев методом микроскопии и в 19,2% случаев методом посева выявлено бактериовыделение при отсутствии деструктивных изменений в легочной ткани.

7. Эффективность лечения ТВ по клинико-рентгенологическим данным и прекращению бактериовыделения у данной категории больных составила 41,5% и была достоверно больше в группе пациентов, в комплексном лечении которых вместе с противотуберкулезной терапией применялись АРВТ, — 49,3% против 30,9% без АРВТ, $p=0,0416$.

8. Достоверное увеличение количества CD 4 клеток после курса противотуберкулезной терапии по сравнению с исходными значениями отмечено только в группе пациентов ТВ/ВИЧ, где, наряду с противотуберкулезной терапией, больные получали АРВТ 301±45 клеток/мкл против 202,3±32 клеток/мкл, $p=0,0416$.

Литература

1. Зимина, В.Н.. Профилактика туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / В.Н. Зимина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 10. — С. 3–8.
2. Фролова, О.П. Туберкулез у больных с ВИЧ-инфекцией как национальная проблема / О.П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 10. — С. 9–12.
3. Фролова, О.П. Совершенствование порядка оказания противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.П. Фролова, В.А. Полесский, А.Б. Казенный // Здравоохранение РФ. — 2013. — № 3. — С. 17–21.
4. Бабаева, И.Ю. Диссеминированный туберкулез легких у больных ВИЧ-инфекцией / И.Ю. Бабаева, О.В. Демидова, А.В. Кравченко. — М.: НЬЮ ТЕРРА, 2010. — 164 с.
5. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2012–2013 году / М.В. Шилова. — М., 2014. — 244 с.
6. Нечаева, О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в учреждениях уголовно-исполнительной системы России / О.Б. Нечаева, В.Е. Один-

цов // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 3. — С. 36–41.

7. Паролина, Л.Е. Особенности диагностики туберкулеза при ранних и поздних стадиях ВИЧ-инфекции / Л.Е. Паролина [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 5. — С. 136–137.

Refereces

1. Zimina V.N. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih. 2013; 10: 3-8 (in Russian).

2. Frolova O.P. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih. 2013; 10: 9-12. (in Russian).

3. Frolova O.P., Polesskij V.A., Kazennyj A.B. Zdravoohranenie RF. 2013; 3: 17-21 (in Russian).

4. Babaeva I.Ju., Demihova O.V., Kravchenko A.V. Disseminated pulmonary tuberculosis in patients with HIV infection. Moscow: NEW TERRA; 2010 (in Russian).

5. Shilova M.V. Tuberculosis in Russia in 2012-2013. Moscow; 2014 (in Russian).

6. Nechaeva O.B., Odincov V.E. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015; 3: 36-41. (in Russian).

7. Parolina L.E. i dr. Tuberkulez i bolezni legkih; 2015; 5: 136-137 (in Russian).

Авторский коллектив:

Морозова Татьяна Ивановна — заведующая кафедрой фтизиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: 8(8452) 26-16-90, E-mail: dispans@san.ru

Салина Татьяна Юрьевна — доцент кафедры фтизиатрии ФПК и ППС Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., доцент; тел.: 8(8452) 26-56-08, e-mail: SalinaTU@rambler.ru

ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕТАЛЬНОСТИ КАК ПОКАЗАТЕЛЯ СОЦИАЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.В. Нечаев¹, А.К. Иванов², И.П. Федуняк^{1,3}, В.Б. Мусатов³, М.Н. Погромская^{1,3},
А.Б. Бубочкин³, Л.Н. Пожидаева⁴, А.А. Сакра¹

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

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

³ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Управление Роспотребнадзора по г. Санкт-Петербургу, Центр гигиены и эпидемиологии, Санкт-Петербург, Россия

The characteristic of lethality as an indicator of combined infections

V.V. Nechaev¹, A.K. Ivanov², I.P. Fedunyak^{1,3}, V.B. Musatov³, M.N. Pogromskaja^{1,3}, A.B. Bubochkin³, L.N. Pozhidaeva⁴, A.A. Sacra¹

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

²Saint Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

³Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

⁴Federal service on customers' rights protection and human well-being surveillance, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Увеличение заболеваемости сочетанными социально-значимыми инфекциями (ССЗИ) в Санкт-Петербурге связано с накоплением хронического потенциала ВИЧ-инфекции, туберкулеза и хронических вирусных гепатитов В и С в предыдущий период времени. Анализ летальности от сочетанной инфекции (СИ) за многолетний период в динамике по годам, возрастно-половым группам и другим признакам показал, что она превышает таковую от туберкулеза в 2,4 раза, от хронических гепатитов — в 7,5 раза. Высокий уровень летальности лиц молодого возраста, резкий рост доли туберкулеза внутригрудных, внутрибрюшных лимфатических узлов, частая генерализация процесса с вовлечением печени, селезенки, почек свидетельствует о ведущей роли ВИЧ-инфекции в неблагоприятных исходах заболеваний.

Система и алгоритм доказательств о причинах летальных исходов СИ должны основываться на репрезентативных выборках. Для этого необходимо осуществлять регистрацию ВИЧ-инфекции не только в центрах СПИД, но и регионально в виде единого регистра СИ (ВИЧ+туберкулез+вирусные гепатиты) с целью комплексного воздействия на эпидемический процесс.

Ключевые слова: летальность, ВИЧ-инфекция, туберкулез, вирусные гепатиты.

Abstract

The Combined Socially Important Infections (CSII) in St. Petersburg are result of accumulation of chronogenic potential of HIV infection, tuberculosis and chronic viral hepatitis B and C. The analysis of a lethality from the combined infection (CI) for the long-term period in dynamics by years, showed to age and sexual groups and other signs that it exceeds that from tuberculosis by 2,4 times, from chronic hepatitis by 7,5 times. High level of a lethality of persons of young age, sharp growth of tuberculosis of intra chest, intra belly lymph nodes, frequent generalization of process with involvement in process of a liver, a spleen, kidneys testifies to the leading role of HIV infection in failures of diseases.

The system and algorithm of proofs about the reasons of lethal outcomes of SI have to be based on representative selections. For this purpose it is necessary to carry out registration of HIV infection not only in the AIDS centers, but also regional in the form of the uniform register SI (HIV+TB+HIC or HIB) for the purpose of complex impact on epidemic process.

Key words: lethality, HIV, tuberculosis, HBV, HCV.

Введение

Сочетанные (микст) инфекции (СИ) относятся к социальнозначимой группе широко распространенных заболеваний, характеризующихся неблагоприятными клиническими, эпидемиологическими и социальными последствиями (ущербом), а также

высокими эпидемиологическими показателями заболеваемости и смертности. СИ сегодня представляют собой проблему мирового значения, так как вызывают напряжение в национальных системах профилактики [1]. Одним из интегральных показателей эпидемиологического, социального неблагополучия

и оценки эффективности мероприятий при оказании медицинской помощи населению, в том числе стационарной, является летальность [2–4].

Показатель летальности характеризует частоту такого явления, как смерть при расчете на 100 больных той или иной болезнью [2]. Специалисты признают, что, в отличие от других характеристик (заболеваемость и др.), летальность является наиболее точным показателем для оценки эффективности лечебно-оздоровительных мероприятий [3].

В научно-практических исследованиях показатель летальности чаще всего анализируется применительно к отдельным нозологическим формам заболевания (моноинфекции), реже — к сочетанным инфекциям ВИЧ плюс туберкулез и др. [4].

При многочисленных сочетанных инфекциях его применение весьма затруднено, так как исследователь или практик нередко сталкиваются с сочетанным действием многих причин и факторов риска различной этиологии, обуславливающих летальный исход, а обычная стандартная методика расчета и оценки летальности при сочетанных инфекциях не позволяет установить причину смерти [5].

Показатель летальности, рассчитываемый в эпидемиологических исследованиях по стандартной методике, часто используется для оценки динамики процесса (тенденции), изменений его интенсивности во времени, в половых, возрастных группах. При этом он не всегда раскрывает истинные причины летальности при взаимодействии многих причинных и патогенетических факторов. Наиболее детально летальность освещена при туберкулезе в сочетании с ВИЧ-инфекцией и вирусными гепатитами [6–8].

Регистрация больных с сочетанными инфекциями, за исключением ВИЧ и туберкулеза, в РФ не проводится. В Санкт-Петербурге с 2006 г. реализуется система автоматизированного учета «САУ-инфекция», которая позволяет выявлять заболевания хроническими вирусными гепатитами в сочетании с туберкулезом [9]. ВИЧ-инфекция учитывается отдельно в центрах СПИД и в общую регистрацию не входит.

Цель исследования — разработать методологию выявления причин и факторов риска летальности при сочетанной инфекции и оценить её значимость.

Материалы и методы

При использовании программы «САУ-инфекция» изучена летальность во всех её проявлениях среди 1707 больных сочетанной инфекцией (туберкулез, вирусные гепатиты), зарегистрированных в Санкт-Петербурге в 2006–2014 гг. Поиск сочетанных заболеваний проведен среди впервые выявленных больных хроническими вирусными гепати-

тами и туберкулезом в указанный период времени. В структуре больных СИ в разные годы присутствовала ВИЧ-инфекция, регистрация которой в эпидемиологическом бюро города осуществлялась только в случаях летальных исходов, поэтому истинная доля её оставалась неизвестной. Для сопоставления с летальностью от СИ за этот же период в Санкт-Петербурге по регистрационным данным изучена летальность среди 80 189 больных хроническими вирусными гепатитами (умерло 2933 человека) и 30 203 больных туберкулезом с 3415 летальными исходами. Эпидемиологический анализ заболеваемости и летальности проведен в динамике по годам, месяцам и сезонам года, по полу, возрасту с учетом ВИЧ-инфекции в зависимости от клинико-этиологических форм вирусных гепатитов и клинических форм туберкулеза.

Результаты и обсуждение

Изучена динамика заболеваемости и летальности больных сочетанной инфекцией (ТБ + ВГ) в Санкт-Петербурге за 9 лет. За указанный период времени среди 1707 больных умерло 466 человек, что в среднем составило 27,3%. За этот же период времени средняя летальность больных туберкулезом в городе составила 11,3%, а больных хроническими вирусными гепатитами — 3,7%. Отсюда летальность больных СИ (ТБ + ВГ) в 2,4 и 7,4 раза превышала таковую больных туберкулезом и хроническими вирусными гепатитами.

Многолетняя динамика заболеваемости СИ (туберкулез + хронические вирусные гепатиты) и летальности больных хроническими гепатитами характеризовалась разнонаправленными тенденциями: ростом впервые выявленных больных сочетанными заболеваниями и снижением уровней летальности больных хроническими гепатитами (рис. 1).

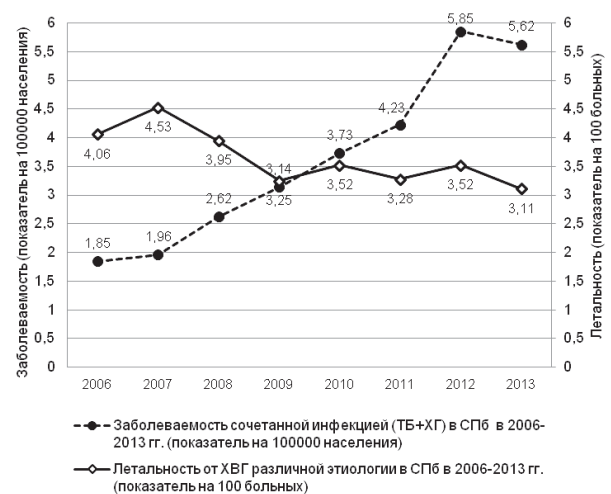


Рис. 1. Динамика заболеваемости сочетанной инфекцией и летальности от хронических вирусных гепатитов Санкт-Петербурге в 2006–2013 гг.

Рост заболеваемости СИ обусловлен многолетним накоплением в конце XX и начале XXI вв. эпидемического потенциала по хроническим гепатитам и туберкулезу. Резкое снижение заболеваемости острыми формами вирусных гепатитов после выраженного подъема в 2000–2001 гг. существенно не снизило количественного накопления хронических форм гепатитов и туберкулезов. Некоторое снижение показателей летальности от СИ — благоприятный признак, оно определяется другими причинными факторами, в частности, улучшением диагностики и лечения (рис. 2). Летальность от моноинфекций в это же время по-прежнему остается стабильной.

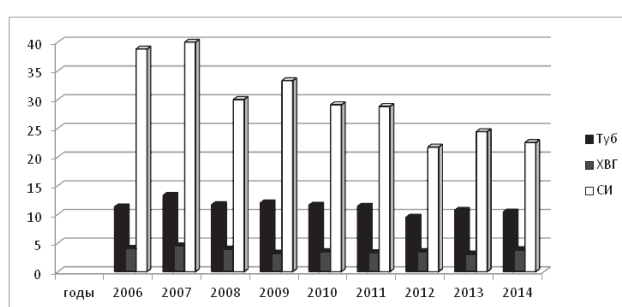


Рис. 2. Летальность больных СИ и моноинфекциями в Санкт-Петербурге в 2006–2014 гг.

Летальность больных СИ была наиболее высокой у мужчин молодого трудоспособного возраста (20–39 лет), а затем стала увеличиваться в следующей возрастной группе. При сравнении летальности в 2006–2009 гг. и 2010–2013 гг. отмечена тенденция к росту этого показателя в возрастной группе лиц 40–49 лет по сравнению с предыдущими возрастными группами и снижение такового в возрасте 50 лет и старше (рис. 3).

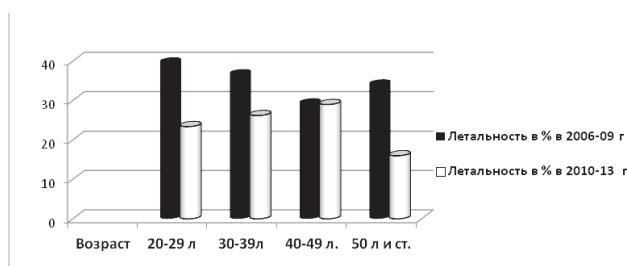


Рис. 3. Летальность больных СИ в возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2006–2009 гг. и 2010–2013 гг.

Летальность у больных различными клиническими формами туберкулеза в сочетании с хроническим гепатитом была также неравномерной. Определены ее колебания от 12,2% при инфиль-

тративном туберкулезе до 36,1% при диссеминированной форме этой болезни. Даже у больных туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов при наличии вирусных гепатитов летальность достигла 24,8%. В случаях других форм туберкулеза органов дыхания, таких как фиброзно-кавернозный туберкулез, казеозная пневмония и плевриты, их доля в летальных исходах небольшая в связи с тем, что эти формы специфического процесса при выявлении туберкулеза были не многочисленны.

Установлена прямая связь между повышенными показателями летальности у лиц с отсутствием этиологического фактора туберкулеза (МБТ) в мокроте, а при туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов и диссеминированном туберкулезе наличие мокроты и, тем более, наличие в ней МБТ не является значимой характеристикой процесса. Наибольший показатель летальности (72,7%) установлен у лиц с диссеминированным туберкулезом в сочетании с ХГВ + ХГС. У больных фиброзно-кавернозным, казеозной пневмонией (прочие формы) и обнаружением МБТ получена обратная связь (рис. 4). Сопоставление нескольких факторов, таких как молодой возраст пациентов, преобладание мужчин с асоциальным поведением, изменение структуры клинических форм туберкулеза, низкий уровень выявления МБТ, а также высокая летальность при сочетанной инфекции (туберкулез и вирусные гепатиты), свидетельствует о том, что в последствия инфекционного и эпидемического процесса сочетанной инфекции вмешивается еще одна инфекция (ВИЧ-инфекция).

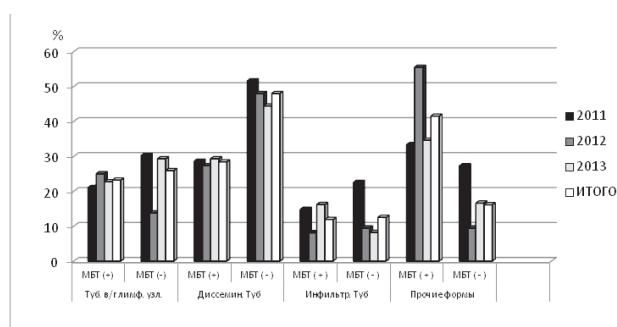


Рис. 4. Распределение летальных исходов у пациентов с различными клиническими формами туберкулеза, сочетанного с ХВГ, в Санкт-Петербурге в 2011–2013 гг. в зависимости от выделения МБТ (в %)

Наиболее веским доказательством этого является показатель летальности, который резко повышается при сочетании трех основных заболеваний — туберкулеза, хронических гепатитов и ВИЧ-инфекции (рис. 5). Доля ВИЧ-инфекции среди умерших при сочетании туберкулеза и хронических вирусных гепатитов оказалась высокой (от 45,4 до 85,4%). Необходимо отметить, что

доля ВИЧ-инфекции при сочетании туберкулеза с хроническим гепатитом неуточненной этиологии (ХГНЭ) относительно высокая, но уступает таковой при других сочетаниях. Поражение двумя вирусами гепатита В и С в сочетании с туберкулезом статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивает риск летальных исходов больных СИ.

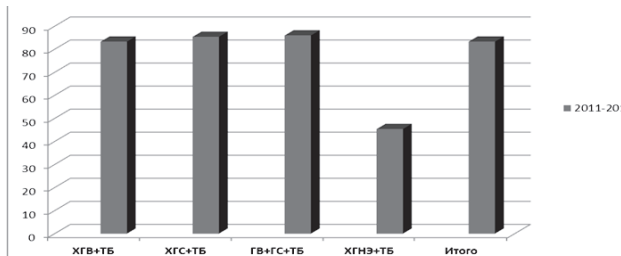


Рис. 5. Доля ВИЧ-инфекции (%) у умерших от СИ в Санкт-Петербурге в 2011–2013 гг. в зависимости от этиологии ХГ

При анализе регистрации СИ и летальности таких больных по месяцам и сезонам 2011–2013 гг., определяются сезонные колебания. На рисунке 6 регистрируются весенние и осенние подъемы заболеваний СИ. При этом установлены небольшие синхронные со сдвигом вправо на один–два месяца повышения летальности СИ, связанные как с природными (обострения инфекционного процесса), так и с социальными факторами (случаи смерти среди лиц с низким социальным статусом). Уменьшение случаев заболеваемости и летальности в декабре – январе, вероятно, обусловлены искаженной отчетностью.

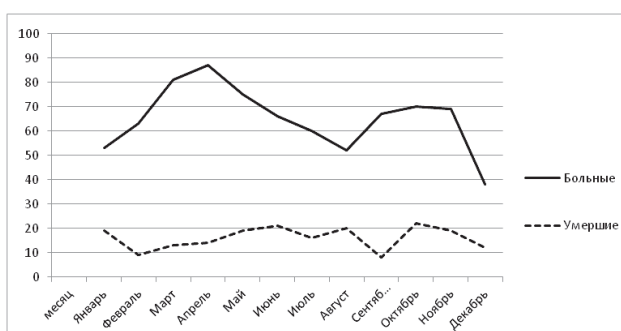


Рис. 6. Сезонное распределение случаев заболевания и летальных исходов при СИ в Санкт-Петербурге в 2011–2013 гг.

Анализируя сроки смертельных исходов больных СИ в Санкт-Петербурге, установлено, что в 53,3% случаев больные умирают в первый месяц поступления в стационар (рис. 7). Это обстоятельство

в большинстве случаев объясняется поздним обращением пациентов за медицинской помощью, когда патологические изменения приводят к необратимой полиорганной недостаточности, а интенсивная терапия не в состоянии предотвратить летальный исход. У 26,7% умерших на 2–3-м месяце пребывания в стационаре наблюдалось прогрессирующее течение основного заболевания. Летальный исход больных, которые находились в стационаре 4 и более месяцев, в большей степени обусловлен их социальным статусом и отсутствием приверженности к лечению.

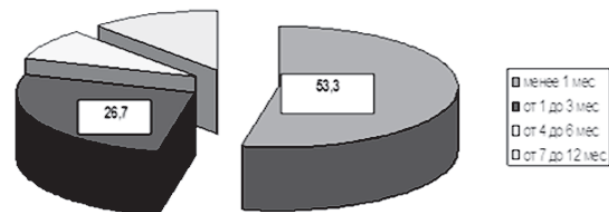


Рис. 7. Распределение умерших лиц от СИ (ТБ + ХГ) в зависимости от момента поступления в стационар

Заключение

Сочетанные социальнозначимые инфекции все чаще становятся предметом пристального внимания как научно-практических работников, так и представителей общественного здравоохранения. Полученные данные свидетельствуют о росте заболеваемости сочетанными инфекциями, которые характеризуются высокой летальностью, значительно превышающей таковую при моноинфекциях, в частности, в 2,4 раза (туберкулез) и в 7,5 раз (хронические гепатиты). Вместе с тем, установление причин высокой летальности от сочетанных инфекций нуждается в проведении популяционных и специальных патоморфологических исследований. Трудности трактовки причин летальности при хронических сочетанных инфекциях весьма велики.

В настоящей работе вниманию специалистов предлагается методика анализа результатов широко используемого в практике эпидемиологии, клинической и социальной медицины показателя летальности, позволяющего частично ответить на ряд вопросов о факторах риска и причинах летальных исходов от сочетанных инфекций.

На основании анализа показателей летальности СИ по материалам сплошной выборки в Санкт-Петербурге за 2006–2013 гг. и в отдельные периоды выявлены общие тенденции к росту забо-

леваемости и незначительному снижению летальности. Основными причинами повышения заболеваемости СИ явилось накопление эпидемического потенциала как хронических вирусных гепатитов, так и туберкулеза, а снижения летальности — изменениями клинко-этиологической структуры больных хроническими вирусными гепатитами за счет ХГС, улучшением диагностики и лечения.

Отсутствие единого регистра туберкулеза, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов дробит по частям проблему, которой раздельно без особого взаимодействия довольно безуспешно занимаются фтизиатры, эпидемиологи, инфекционисты и врачи центров СПИД. Объединяющим звеном, по нашему мнению, должна стать эпидемиологическая служба, а мероприятия лечебного, профилактического и противоэпидемического характера должны проводиться комплексно.

Литература

1. Нечаев, В.В., Социально-значимые инфекции (в 2-х частях) Часть II. Микст-инфекции / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев. — СПб.: ООО «Береста», 2011. — 311 с.
2. Суслин, С.А. Характеристика основных показателей оценки медицинской деятельности стационарных учреждений / С.А. Суслин // Журнал Зам. Главного врача. — 2009. — № 11. — С. 14–28.
3. Фролова, О.П. Анализ смертности от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией / О.П. Фролова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 7. — С. 32–36.
4. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2011 г. / М.В. Шилова. — М., 2012. — 223 с.
5. Майорова, С.О. Обзор летальных исходов в специализированном отделении ко-инфекции ВИЧ+туберкулез больницы Боткина в 2012–2013 гг. / С.О. Майорова [и др.] // Инфекционные болезни — 2014. Альманах / под общей ред. А.Г. Рахмановой и А.А. Яковлева. — СПб., 2014. — С. 102–106.
6. Малашёнков, Е.А. Туберкулез — одна из главных оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных лиц / Е.А. Малашёнков [и др.] // Инфекционные болезни — 2014. Альманах / под общей ред. А.Г. Рахмановой и А.А. Яковлева. — СПб., 2014. — С. 106–111.
7. Цинзерлинг, В.А. Частота и причины летальных исходов вирусных гепатитов / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 1999. — № 6. — С. 28–33.

8. Рахманова, А.Г. Анализ причин смерти ВИЧ-инфицированных в 2008–2010 гг. по материалам Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, г. Санкт-Петербург / А.Г. Рахманова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2012. — Т. 93, № 3 — С. 523–526.

9. 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.

References

1. Nechaev V. V., Ivanov A.K., Panteleev A.M. Socially important infections (in 2 parts) Part II. Mixt-infections/JSC Beresta, St. Petersburg, 2011. — 311p. (in Russian)
2. Suslin S. A. Characteristic of the main indicators of an assessment of medical activity of stationary establishments// Magazine of the Deputy. Chief physician. — 2009; N. 11. 14-28. (in Russian)
3. O.P. Frolova, I.V. Shchukina, E.G. Frolov, O.A. Novoselova, A.B. Kazennyi. Analysis of mortality from tuberculosis concurrent with HIV infection// Tuberculosis and Pulmonary Diseases — 2014; № 6. 32-36. (in Russian)
4. Shilova M. V. Tuberculosis in Russia in 2011. — M., 2012. — 223 p.
5. Mayorova S.O., Tyukalov A.I., Pershin S.S., etc. The review of lethal outcomes in specialized office co — infections HIV + TB of Botkin's hospital in 2012-2013// Infectious diseases — 2014. Almanach. Under the general editorship of A. G. Rachmanova and A. A. Yakovlev. — St. Petersburg, 2014; 102-106. (in Russian)
6. Malashenkov E.A., Musatov V. B., Yakovlev A.A., etc. Tuberculosis — one of the main opportunistic infections at HIV-positive persons// Infectious diseases — 2014. Almanach. Under the general editorship of A. G. Rachmanova and A. A. Yakovlev. — St. Petersburg, 2014; 106-111. (in Russian)
7. Tsinerling V.A., Komarova V. E., Karev V. E., A. A. Yakovlev, N. A. Kulikova. Frequency and reasons of lethal outcomes of viral hepatitis// Epidemiology and infectious diseases. 1999; N. 6. 28-33. (in Russian)
8. Rachmanova A.G., Yakovlev A.A., Dmitrieva M.I., Vinogradova T.N., Kozlov A.A. Analysis of the causes of death in hiv-infected individuals in 2008-2010 according to the data of the clinical infectious diseases hospital named after S.P. Botkin, St. Petersburg. Kasan med.j. 2012.; 93 (3): 523-526.
9. Nazarov V. Yu., Nechaev V. V., Ivanov A.K., et.al. Viral hepatitis and tuberculosis as combined infections. Of the past to the present and the future J infectology. 2013; T. 5 (2): 90-95.

Авторский коллектив:

Нечаев Виталий Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н, профессор; тел.: +7-953-345-14-48, e-mail: nechayev-tropica@mail.ru

Иванов Александр Константинович — профессор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-826-80-48, e-mail: patgolovo@list.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

Мусатов Владимир Борисович — заместитель главного врача Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com

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

Бубочкин Александр Борисович — заведующий паталого-анатомическим отделением Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-89-96, e-mail: alex_bubochkin@mail.ru

Пожигаева Любовь Николаевна — заведующая отделом учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Федерального центра гигиены и эпидемиологии в г. Санкт-Петербурге; тел + 7-921-300-15-75, e-mail: ln.pozhidaeva@yandex.ru

Сакра Анас Ахмед — аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-905-200-08-69

К ВОПРОСУ О МОЛЕКУЛЯРНОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГЕПАТИТА В В РЕСПУБЛИКЕ САХА (ЯКУТИЯ)

А.В. Семенов^{1,2,3}, Ю.В. Останкова¹, В.В. Герасимова⁴, М.А. Бичурина¹, С.Л. Мукомолов^{1,2},
А.В. Козлов³, А.А. Тотолян^{1,2}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

For the question about Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the Republic Sakha (Yakutia)

A.V. Semenov^{1,2,3}, Yu.V. Ostankova¹, V.V. Gerasimova⁴, M.A. Bichurina¹, S.L. Mukomolov^{1,2},
A.A. Totolian^{1,2}

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint Petersburg, Russia

² First Saint-Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia

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

⁴ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

Резюме

Цель: оценить распространенность генетических вариантов и особенности молекулярной эпидемиологии вируса гепатита В (ВГВ) у жителей Якутии с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ)».

Материалы и методы: обследовано 35 пациентов с хроническим вирусным гепатитом В из городских и сельских районов республики Саха, при этом большую часть группы составили представители автохтонного населения. В настоящем исследовании мы применили генотипирование на основе прямого секвенирования Pre-S1/Pre-S2/S области ДНК ВГВ.

Результаты: на основании филогенетического анализа изолятов показано, что среди обследованных больных ХВГВ выявлен только генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в РФ. При этом показано преобладание ВГВ субтипа D2 (85,8 %) по сравнению с ВГВ субтипа D3 (14,2 %).

Заключение: выявленные нами четко кластеризующиеся группы изолятов ВГВ и тесные связи внутри групп говорят о существовании как минимум четырех постоянных источников инфицирования, действующих на протяжении нескольких лет и десятилетий. Систематическое применение комплекса молекулярных, вирусологических, эпидемиологических методов и молекулярной филогенетики дает дополнительную клиническую информацию, способствует углублению понимания особенностей эпидемического процесса по ВГВ, а также совершенствованию системы эпидемиологического надзора.

Ключевые слова: гепатит В, генотипирование, секвенирование, генотип, субтип, молекулярная эпидемиология, филогения, Республика Саха (Якутия).

Abstract

Objective: To estimate the prevalence of genetic variants and features of the molecular epidemiology of HBV in Yakutia residents suffering from HBV.

Materials and methods: The study involved 35 patients with chronic hepatitis B from urban and rural areas of Yakutia while most of the group were representatives of the autochthonous population. In the present study we used genotyping by direct sequencing of the Pre-S1 / Pre-S2 / S region of HBV DNA.

Results: Based on the phylogenetic analysis of the isolates showed that among patients examined HBV identified only D genotype, which is the most common genotype of HBV in the Russian Federation. It is shown prevalence of HBV subtype D2 (85,8 %) compared to the HBV subtype D3 (14,2 %).

Conclusion: We identified clearly clustered group of HBV isolates and close ties within the group, which suggests the existence of at least four permanent sources of infection, acting for a few years and decades. The systematic application of complex molecular, virological, epidemiological methods and molecular phylogenetics could contribute to the current understanding of the epidemiology of HBV and improve the quality of the traditional methods of supervision in Russia.

Key words: hepatitis B, genotyping, sequencing, genotype, subtype, molecular epidemiology, phylogeny, Republic Sakha, Yakutia.

Введение

Инфицирование вирусом гепатита В (ВГВ) остается серьезной проблемой всемирного здравоохранения. ВГВ является одним из наиболее распространенных гепатотропных вирусов, вызывающих хронические заболевания печени. Хотя введение в клиническую практику в промышленно развитых странах эффективной вакцины значительно снизило распространенность вируса и, соответственно, его влияние на здоровье и экономику, по оценкам ВОЗ, число контактировавших с ВГВ в мире составляет почти 2 млрд человек. Хронический вирусный гепатит В (ХВГВ) обнаружен более чем у 240 млн из них [1]. ХВГВ является одной из причин тяжелых заболеваний печени, к которым относятся цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома. Каждый год в мире от заболеваний печени, вызванных ВГВ, умирают более 650 000 человек [2]. ВГВ широко распространен и является эндемичным для многих территорий. Различные регионы мира демонстрируют высокую распространенность ВГВ (>8%) в странах Африки и Азии и низкую распространенность (<2%) в странах Европы и Северной Америки.

К наиболее частым путям заражения ВГВ относятся: передача при половом контакте, перинатальная, антенатальная и постнатальная передача от матери ребенку, заражение при переливании крови и случайное инфицирование в медицинских учреждениях, распространение среди пользователей инъекционных наркотиков. В Азии и большинстве стран Африки, эндемичных по ВГВ, заражение происходит преимущественно в перинатальном периоде или в детстве [3].

Клинические проявления ХВГВ многообразны и зависят в основном от биологических свойств вируса и его взаимодействия с иммунной системой хозяина. Однако длительность заболевания, уровень вирусной нагрузки и его изменения с течением времени, мутации вируса, экологические и генетические факторы, этническая принадлежность и пол пациента могут влиять на течение заболевания.

На основании филогенетического анализа ВГВ подразделяют на десять генотипов, распространенных в различных географических регионах мира. Генотипы ВГВ отличаются друг от друга по составу нуклеотидных последовательностей более чем на 8% и подразделяются на 34 субтипа, для которых показано расхождение полных нуклеотидных последовательностей в 4–7,5% [4].

Показано, что генотип ВГВ не только является предиктором клинического исхода инфекции, но и связан с ответом на терапию. Так, например, генотипы А и В более чувствительны к лечению интерфероном, чем генотипы D и С. Генотип D ассо-

циирован с HBeAg отрицательным ХВГВ, а также с высокими темпами развития цирроза. Другим фактором, значимым для развития заболевания, вирусного ответа на терапию, влияющим на длительность лечения, является вирусная нагрузка. Показано, что высокая вирусная нагрузка является основным фактором риска для развития гепатоцеллюлярной карциномы и допускает более высокую вероятность рецидива гепатита после трансплантации печени [5].

Определение генотипов и субтипов ВГВ важно для лучшего понимания особенностей заболевания, а также предоставляет дополнительную информацию для принятия решения о выборе тактики противовирусной терапии.

Известно, что на большинстве территорий бывшего СССР и в странах Балтийского региона преобладает ВГВ субтипа D2, также выявлен субтип A2 и в единичных случаях D3 [6]. Анализ генотипов ВГВ в Таджикистане также показал преобладание генотипа D (94,1%) по сравнению с генотипом А (5,8%) [7]. ВГВ генотипа D также преобладал в Узбекистане (87%), генотип А встречался в Узбекистане с частотой 13% [8].

Несмотря на наличие целого ряда работ, посвященных генотипированию ВГВ на различных территориях России и сопредельных государств, до сих пор нет полного генотипического картирования изолятов ВГВ, выделяемых на территории СНГ и стран бывшего СССР. Так, было показано, что в Северо-Западном регионе РФ преобладает генотип D, в то время как генотип А встречается с частотой 4–17% (Санкт-Петербург) и 20% (Петрозаводск), что, тем не менее, превышает частоту встречаемости данного генотипа в Западной Сибири и предположительно является следствием географической близости и исторических связей региона с прибалтийскими странами, для которых показано широкое распространение ВГВ генотипа А [9, 10].

Как было отмечено выше, данные о распределении генотипов ВГВ для некоторых субъектов Российской Федерации весьма ограничены, особенно это касается сельских регионов, Северной Сибири, Дальнего Востока, полярных регионов. Одним из таких регионов с высокой распространенностью гепатита В является Якутия.

В настоящее время для определения генотипа ВГВ используются: серотипирование ВГВ, типоспецифическая ПЦР, гибридизация продуктов амплификации с адсорбированными геноспецифическими зондами (INNO-LiPA), ПДРФ-генотипирование и др.

Прямое секвенирование нуклеотидной последовательности является стандартом классификации ВГВ генотипов и субгенотипов, при этом для анализа используется либо полный геном вируса, либо область S-гена [11].

В настоящем исследовании мы применили генотипирование на основе прямого секвенирования Pre-S1/Pre-S2/S области ДНК ВГВ.

Цель исследования — оценить распространенность генетических вариантов и особенности молекулярной эпидемиологии ВГВ у жителей Якутии с диагнозом ХВГВ.

Материалы и методы

Исследование было одобрено комитетом по этике Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера (Санкт-Петербург). Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования служила плазма крови 35 пациентов с ХВГВ из разных регионов Республики Саха (Якутия). Все пациенты соответствуют следующим критериям: наличие HBsAg, HBcOrIgG, определяемый уровень ДНК ВГВ методом количественной ПЦР (>500 МЕ/мл) на протяжении по крайней мере 6 месяцев перед забором материала, отсутствие ВИЧ и/или ВГС-коинфекции, возраст при регистрации ХВГВ старше 18 лет. Исследуемая группа включала 15 мужчин и 20 женщин в возрасте от 18 до 60 лет. Представлены национальности: 13 европеоидов и 22 представителя автохтонного населения (19 саха, 3 эвенка).

Образцы были получены из 12 различных городов и сельских районов республики (Нюрбинский, Ленский, Таттинский, Чурапчинский, Булунский, Хангаласский, Амгинский, Вилюйский регионы; г. Якутск, г. Жатай, г. Мирный, г. Нерюнгри).

Выделение ДНК ВГВ, амплификацию, секвенирующую реакцию, очищение полученных продуктов и оценку качества матрицы в общем виде проводили согласно ранее упоминавшимся методам [12]. В работе были использованы перекрывающиеся пары праймеров, совместно фланкирующие регион протяженностью 1475 пар оснований (п.о.), включающий рекомендованную для генотипирования ВГВ область Pre-S1/Pre-S2/S протяженностью 1169 п.о. с 2848-3182...1-835 нт., согласно представленному в международной базе данных GenBank изоляту Mart-B47 (HE974377.1) [13].

Первичный анализ полученных фрагментов проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 5.0, используя алгоритм ClustalW [14]. Для построения филогенетических деревьев использовали метод UPGMA, bootstrap $N = 500$ [15].

Результаты и обсуждение

Для всех 35 образцов была получена нуклеотидная последовательность Pre-S1/Pre-S2/S региона, пригодная для дальнейшего анализа.

Полученные фрагменты проанализированы, все 35 нуклеотидных последовательностей депонированы в международную базу данных GenBank под номерами: KM212957.1, KP143742.1 — KP143744.1, KP165597.1 — KP165605.1, KP184495.1 — KP184499.1, KP202936.1 — KP202945.1, P230541.1.

Для всех образцов были определены генотип и субтип. На основании филогенетического анализа изолятов показано, что среди обследованных больных ХВГВ выявлен только генотип D, являющийся наиболее распространенным генотипом ВГВ в РФ. При этом показано преобладание ВГВ субтипа D2 (85,8%) по сравнению с ВГВ субтипа D3 (14,2%). Показано, что половая принадлежность не является значимым фактором для распределения генотипов ВГВ в Якутии.

Распределение генотипов ВГВ в географических регионах Республики Саха (Якутия), а также по половому и национальному признакам в нашем исследовании представлено на рисунке 1.

Ранее было показано, что частота встречаемости ВГВ генотипа D в России может достигать 93% [16, 17], однако эти данные и полученные нами результаты отличаются от выявленной в Якутии высокой частоты встречаемости трех генотипов ВГВ (D — 42,4%, A — 25,4% и C — 25,4%) по данным других исследовательских групп [10, 18, 19, 20]. Тем не менее, при анализе распространенности гепатита В среди коренного населения Якутии был выявлен только ВГВ генотипа D [21]. Также почти 100% преобладание ВГВ генотипа D было показано среди коренного населения Сибири [22]. Следует отметить, что эти исследования проводили преимущественно с использованием методов серотипирования ВГВ или с применением метода ПЦР-ПДРФ с типоспецифическими праймерами. Возможной причиной противоречия полученных нами данных с результатами иных исследований является то, что ранее опубликованные данные о распространенности в Якутии трех генотипов ВГВ были получены в результате обследования пациентов преимущественно некоренного населения, в то время как исследуемая нами группа представлена пациентами из городских и сельских районов Республики Саха (Якутии), охватывающих значительную часть территории субъекта РФ, при этом большую часть группы составляют представители автохтонного населения.

Обнаружение ВГВ преимущественно субтипа D2 коррелирует с данными о высокой распространенности генотипа D субтипа D2 по всей терри-

тории России. При анализе последовательностей группы изолятов субтипа D2 процент идентичности нуклеотидов был высоким и составил $99 \pm 0,2\%$, что совпадает с данными других авторов [6]. Несмотря на широкий временной спектр даты постановки диагноза ХВГВ (1994–2012 гг.), мы обнаружили низкую степень гетерогенности проанализированных штаммов ВГВ. Анализ данных о

времени постановки диагноза ХВГВ показал, что целый ряд представленных изолятов ВГВ циркулируют в различных районах Якутии на протяжении нескольких десятилетий.

Несмотря на высокую идентичность нуклеотидной последовательности, общая группа изолятов подразделяется на кластеры, в пределах которых идентичность нуклеотидной последовательности составляет 100% (рис. 2).

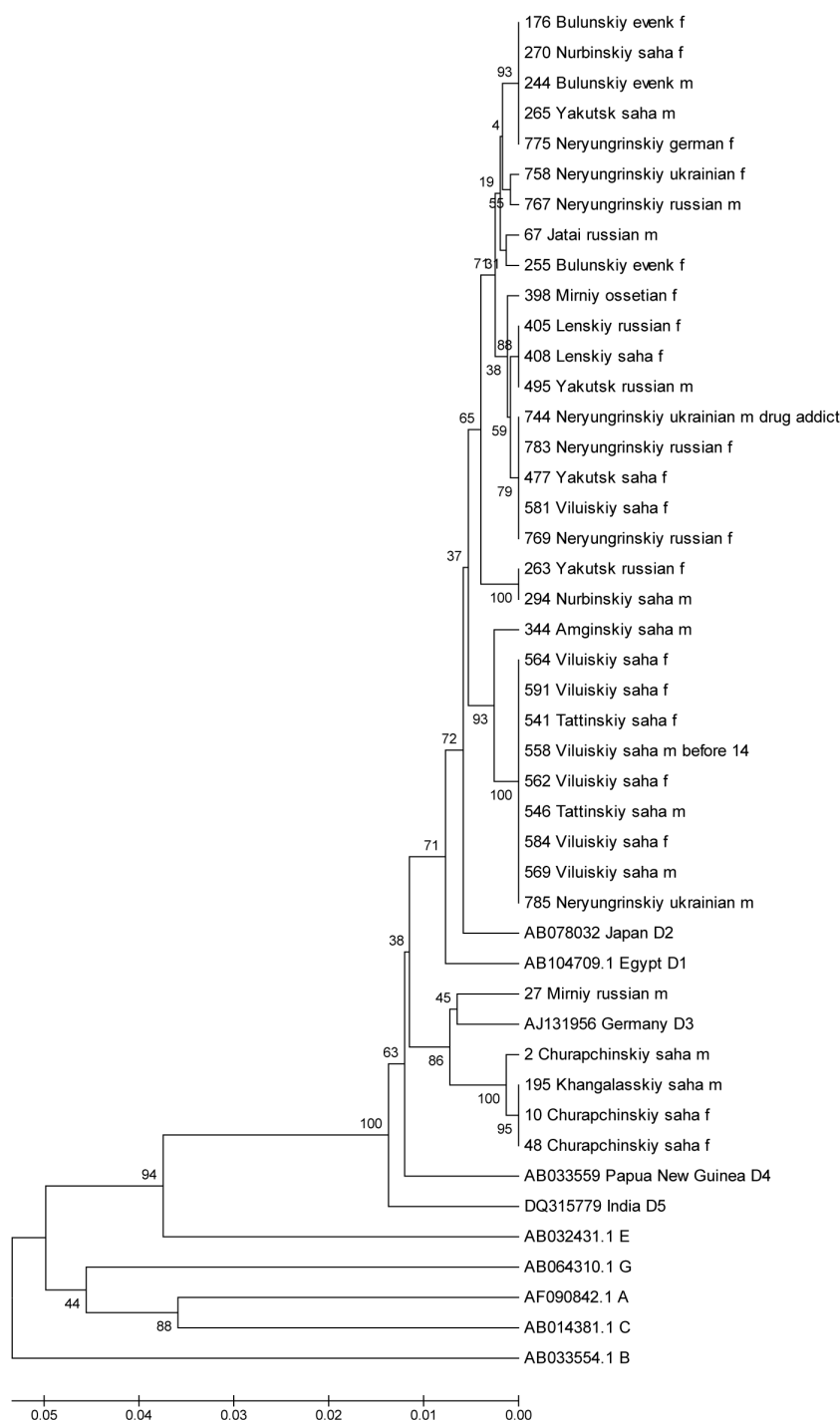
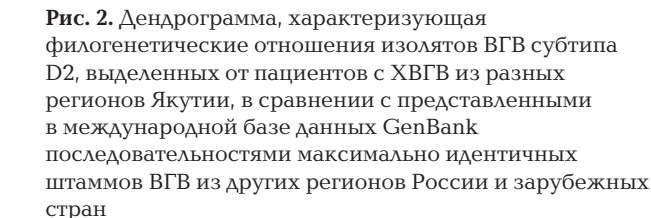


Рис. 1. Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВГВ, выделенных от пациентов с ХВГВ из разных регионов Республики Саха (Якутия)



Наиболее крупный кластер состоит из 9 изолятов, также отмечены кластеры, включающие 5, 3, 2 изолята.

Для этого проводили ПЦР с дополнительными парами праймеров и получали фрагмент общей

Кластер № 1 включал в себя изоляты 477, 581, 744, 769, 783. В связи с отсутствием достаточного количества образца изолята 581 нам не удалось провести его более полный анализ. При анализе нуклеотидных последовательностей фрагмента процент нуклеотидной идентичности составил 98%. Следует отметить, что пациенты 744, 769, 783 проживали в Нерюнгринском районе, ВГВ был выявлен у всех примерно в одно и то же время (2000 г.), в возрасте до 30 лет. Нерюнгринский район является неблагополучной территорией по потреблению инъекционных наркотиков. Так, для пациента 744 достоверно установлено регулярное внутривенное употребление наркотических веществ, поэтому не исключена возможность подобной наркотической приверженности у пациентов 769 и 783, что, в свою очередь, позволяет предположить парентеральное инфицирование.

Кластер № 3 включал в себя изоляты 176, 244, 265, 270, 775. При анализе последовательности более длинного фрагмента процент нуклеотидной идентичности составил 98%. Только для двух изолятов (176 и 244) процент нуклеотидной идентичности остался равным 100%. При этом пациенты 176 и 244 проживают в одном географическом регионе и принадлежат к одной национальности, что не исключает единый источник инфицирования.

Данная ситуация, по всей видимости, представляет собой случай семейного ВГВ с возможной вертикальной передачей (рис. 3).

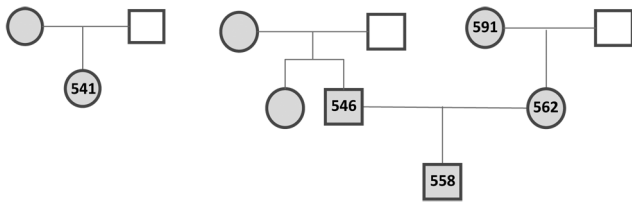


Рис. 3. Характеристика семейных связей некоторых пациентов кластера №4: ● — ХВГВ, □ — вирусный статус неизвестен

Пациентка 591 является матерью пациентки 562 и бабушкой пациента 558, проживающих в Вилюйском районе. При этом пациент 546, проживающий в Таттинском районе (в эпиданамнезе сестра и мать с ХВГВ), является отцом пациента 558. В эпиданамнезе пациентки 541, проживающей в Таттинском районе, описана мать с ХВГВ. Пациенты 564, 569 и 584 проживают в Вилюйском районе и, как и все перечисленные выше, являются представителями национальности саха. Высокая идентичность нуклеотидных последовательностей ВГВ данных изолятов позволяет предположить вертикальный путь распространения вируса в группе. Однако дендрограмма, построенная на основании метода минимальных эволюционных отличий допускает независимое происхождение ВГВ у пациентки 562 и пациентки 591 (рис. 4).

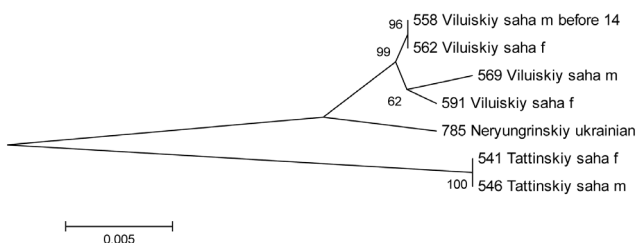


Рис. 4. Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВГВ субтипа D2 в кластере № 4 на основании Minimum Evolution method (bootstrap 500)

Ранее было показано, что высокий уровень инфицированности в регионе, а также высокая частота хронизации ВГВ связаны с вертикальным путем передачи инфекции [25]. Мы предполагаем возможное общее первичное инфицирование матриархов данных семей, а вероятно, и других семей региона, связанное с национальными культурными традициями и/или недостаточной обеспеченностью медицинской помощью региона в середине XX в. Таким образом, отмеченная значимость национального фактора для распределения ВГВ в Якутии является следствием культурных и

социальных факторов, а не биологических особенностей возбудителя.

В отличие от субтипа D2, широко распространенного в Российской Федерации, субтип D3 ВГВ встречается относительно редко, но он характерен для Северной Африки, Средиземноморья и Северной Америки. В нашем исследовании субтип D3 был выявлен у 14,2% пациентов. При анализе последовательностей изолятов субтипа D3 процент идентичности нуклеотидов составил 99%, при этом выявлен кластер, включающий образцы 10, 48 и 195, в пределах которого идентичность нуклеотидной последовательности составляет 100%, а также близкий к ним образец 2. Следует отметить, что ВГВ у пациентов 48 и 27 впервые был выявлен в 1984 и 1985 гг. соответственно, в то время как у пациентов 2, 10 и 195 ВГВ был выявлен в 2005, 2009 и 2011 гг. Таким образом, высока вероятность происхождения изолятов 2, 10 и 195 от общего источника с пациентом 48. Поскольку ВГВ субтипа D3 ассоциирован с парентеральным инфицированием, особенно среди наркоманов, нельзя исключать этот путь передачи [26]. Однако близкое сходство ВГВ субтипа D3 может также объясняться сравнительно недавним происхождением — согласно литературным данным, предполагаемый возраст существования субтипа D3 около 30–50 лет. При этом рассматривают возможность эпидемической дихотимии D2/D3 как следствие двух основных путей передачи — половой в неэндемичных регионах и парентеральный (инъекционные наркотики и передача внутри семьи) в высокоэндемичных регионах [23], что мы, по всей видимости, наблюдаем в Якутии.

Следует отметить клиническую и диагностическую значимость глубокого типирования ВГВ, в особенности относительно широко распространенного на территории бывшего СССР генотипа D. В мире наблюдается тенденция к смещению распространенности тех или иных генотипов ВГВ в различных регионах и выявлению редких субтипов в нехарактерных для них географических ареалах. Вероятнее всего, основной причиной этого является активный миграционный поток из стран Азии через Европу [27]. Хотя в России циркулирует преимущественно субтип D2, велика вероятность завоза субтипа D1 из стран Средней Азии. При этом для ВГВ субтипа D1 показана высокая частота мутаций в промоторе гена Core, ассоциированных с развитием гепатоцеллюлярной карциномы [28]. В то же время двойная мутация, приводящая к уменьшению или предотвращению синтеза HBeAg значительно чаще встречается у ВГВ субтипа D1 (33,3%), чем у субтипа D2 (8,3%) [29].

Обращает на себя внимание значительное отличие нуклеотидных последовательностей выявленных нами изолятов из Якутии от представленных в

международной базе данных изолятов, выделенных из относительно географически близких к Якутии регионов — Красноярского края и Ханты-Мансийского автономного округа. Высокое сходство якутских изолятов с изолятом из Франции обусловлено, скорее всего, сравнительно низким уровнем представленности в международной базе данных Genbank штаммов, изолированных на территории РФ в целом и в отдаленных регионах в частности. Так, например, в международной базе данных Genbank, по состоянию на октябрь 2015 г., депонированы более 90 000 последовательностей (или фрагментов последовательностей) ВГВ, из них 26 840 из Китая, 2170 из Италии, более 5000 из Великобритании, 838 из Грузии и т. д., в то время как со всей России, несмотря на обширность территорий и количество проживающих, представлены только 525 нуклеотидных последовательностей ВГВ. Данное обстоятельство становится серьезной проблемой для оценки распространенности генотипов гепатита В и анализа эпидемиологической ситуации в России, странах бывшего Советского Союза и географически близких регионах.

Выявленные нами четко кластеризующиеся группы изолятов ВГВ и тесные связи внутри групп говорят о существовании как минимум четырех постоянных источников инфицирования, действующих на протяжении нескольких лет и десятилетий, что свидетельствует о недостаточном контроле за эпидситуацией в регионе. Дальнейшие молекулярные эпидемиологические исследования необходимы, чтобы доказать или опровергнуть это утверждение. Масштабное скринирование ВГВ в Российской Федерации в целом и в отдаленных регионах позволило бы оценить пути распространения и время эволюционного разделения изолятов вируса.

Заключение

Распределение генотипов ВГВ в крупных городах, таких как Москва, Санкт-Петербург и Новосибирск, может существенно отличаться от распределения генотипов гепатита В в различных регионах РФ. Становятся очевидными причины, по которым необходимо масштабное скринирование изолятов ВГВ, выделяемых на территории Российской Федерации, с использованием метода прямого секвенирования нуклеотидных последовательностей. Для оценки распространенности вируса и установления путей передачи инфекции необходим филогенетический анализ на основании глубокого типирования изолятов с использованием прямого секвенирования.

Систематическое применение комплекса молекулярных, вирусологических, эпидемиологических методов и молекулярной филогенетики может способствовать как пониманию текущей эпидемиологической ситуации по ВГВ, так и повышению качества традиционных методов надзора в России.

Литература

1. Нечаев, В.В. Хронические вирусные гепатиты: прошлое, настоящее, будущее / В.В. Нечаев, С.Л. Мукомолов, В.Ю. Назаров, Л.Н. Пожидаева, В.В. Чахарьян // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 3. — С. 4-10.
2. World Health Organization. Hepatitis B factsheet N°204 Updated July 2015. [Internet] Geneva: WHO, 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
3. Hepatitis B general fact sheet. Centre for Disease Control and Prevention. 2010; Publication № 21-1073.
4. Yuen, M.F. Hepatitis B virus genotypes: natural history and implications for treatment / M.F. Yuen, C.L. Lai // Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. — 2007. — vol. 1. — P. 321–328.
5. Мукомолов, С.Л. Применение иммуноглобулина против гепатита В для профилактики этой инфекции / С.Л. Мукомолов, М.И. Михайлов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 1. — С. 47-54.
6. Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Елпаева Е.А., Порецкова Е.А., Писарева М.А., Ковеленов А.Ю., Аликан И.С., Гальбрайт Р.Б., Грудинин М.П., Эсауленко Е.В. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 15. — С. 55-58.
7. Khan, A. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan / A. Khan, F. Kurbanov, Y. Tanaka, A. Elkady, M. Sugiyama, A. Dustov, M. Mizokami // J. Med. Virol. — 2008. — vol. 80 (2). — P. 268-276.
8. Kato, H. Hepatitis B virus genotypes in Uzbekistan and validity of two different systems for genotyping / H. Kato, R. Ruzibakiev, N. Yuldasheva, T. Hegay, F. Kurbanov, B. Achundjanov, L. Tuichiev, S. Usuda, R. Ueda, M. Mizokami // J. Med. Virol. — 2002. — vol. 67 (4). — P. 477-483.
9. Елпаева, Е. А. Роль мутантных форм вируса гепатита В в прогрессирующем течении хронического гепатита В / Е. А. Елпаева, М. М. Писарева, О. Е. Никитина, С. Н. Кижло, М. П. Грудинин, О. П. Дуданова // Ученые записки Петрозаводского Государственного университета. Серия: естественные и технические науки. — 2014. — т. 6. — С. 41-46.
10. Писарева, М. М. Молекулярно-биологические особенности вируса гепатита В дикой и мутантной форм в трех регионах Российской Федерации: автореф. дис. ... канд. биол. наук / М. М. Писарева. — СПб., 2007. — 110 с.
11. Guirgis, B.S.S., Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications / B.S.S. Guirgis, R.O. Abbas, H.M.E. Azzazy // Int. J. Infect. Dis. — 2010. — vol. 14. — P. 941-953.
12. Семенов, А.В., Молекулярно-эпидемиологические особенности изолятов вируса гепатита С из разных регионов Республики Саха (Якутия) / Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В., Бичурина М.А., Козлов А.В., Мукомолов С.Л., Тотолян Арег А. // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5. № 4. — С. 359-372.
13. Brichler, S. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique / S. Brichler, G. Lagathu, M.A. Chekaraou, F. Le Gal, A. Edouard, P. Dény, R. Césaire, E. Gordien // J. Gen. Virol. — 2013. — vol. 94 (Pt 10). — P. 2318-2329.
14. Higgins, D.G. CLUSTAL V: improved software for multiple sequence alignment / D.G. Higgins, A.J. Bleasby, R. Fuchs // Comput. Appl. Biosci. — 1992. — vol. 8. — P. 189–191.
15. Tamura, K. Nei: MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods / K. Tamura, D. Peterson, N. Peterson, G. Stecher // Mol. Biol. Evol. — 2011. — vol. 28. — P. 2731–2739.
16. Deterding, K. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe / K. Deterding, I. Constantinescu, F.D.

Nedelcu, J. Gervain, V. Nemecek, O. Srtunecy, A. Vince, I. Grgurevic, K.P. Bielawski, M. Zalewska // *J. Med. Virol.* — 2008. — vol. 80. — P. 1707–1711.

17. Dzierzanowska-Fangrat, K. Hepatitis B virus genotypes in children with chronic hepatitis B in Poland / K. Dzierzanowska-Fangrat, M. Woynarowski, I. Szczygalska, P. Jozwiak, J. Cielecka-Kuszyk, D. Dzierzanowska, K. Madalinski // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — vol. 18. — P. 655–658.

18. Индеева, Л.Д. Эпидемиологическая и клинично-морфологическая характеристика гепатитов В и С и гетерогенность их возбудителей в Республике Саха (Якутия): автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.Д. Индеева. — М., 2010. — 25 с.

19. Кузин, С.Н. Генетическое разнообразие вируса гепатита В на территории Республики Саха (Якутия) / С.Н. Кузин, Н.Н. Забелин, Е.И. Самохвалов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2008. — т. 5. — С. 1–5.

20. Морозов, В. М. Молекулярно-генетическая характеристика вариантов вируса гепатита В, циркулирующих в Санкт-Петербурге и Якутии: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. М. Морозов. — СПб., 2003. — 127 с.

21. Зотова, А.В. Распространенность вирусных гепатитов В и С среди оленеводов-кочевников в Республике Саха (Якутия) / А.В. Зотова, О.Е. Попова, К.К. Кюреган // *Материалы VII Российской научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика"*. — 2007. — С. 28–29.

22. Мануйлов, В.А. Различная встречаемость субгенотипов вируса гепатита В и субтипов HBsAg у коренного населения Сибири / В.А. Мануйлов, Е.В. Чуб, И.Г. Нетесова // *Материалы VII Российской научно-практической конференции с международным участием "Вирусные гепатиты — эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика"*. — 2007. — С. 45–46.

23. Ramachandran, S. Recent Population Expansions of Hepatitis B Virus in the United States / S. Ramachandran, M.A. Purdy, G. Xia, D.S. Campo, Z.E. Dimitrova, E.H. Teshale, Ch.G. Teo, Y.E. Khudyakov // *Virol.* — 2014. — vol. 88 (24). — P. 13971–13980.

24. Tallo, T. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw4 / T. Tallo, H. Norder, V. Tefanova, T. Krispin, L. Priimagi, S. Mukomolov, M. Mikhailov, L. O. Magnus // *J. Med. Virol.* — 2004. — vol. 74. — P. 221–227.

25. Герасимова, В.В. Молекулярная эпидемиология вируса гепатита В в Якутии / В.В. Герасимова, Н.Р. Максимова, И.А. Левакова, С.Л. Мукомолов // *Якутский медицинский журнал.* — 2014. — № 3 (47). — С. 54–57.

26. De Maddalena, C. High level of genetic heterogeneity in S and P genes of genotype D hepatitis B virus / C. De Maddalena, C. Giambelli, E. Tanzi, D. Colzani, M. Schiavini, L. Milazzo, F. Bernini, E. Ebranati, A. Cargnel, R. Bruno, M. Galli, G. Zehender // *Virology.* — 2007. — vol. 365. — P. 113–124.

27. Bissinger, A.L. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe / A.L. Bissinger, C. Fehrle, C.R. Werner, U.M. Lauer, N.P. Malek, C.P. Berg // *Pol. J. Microbiol.* — 2015. — vol. 64(1). — P. 15–21.

28. Khan, A. Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter and precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia / Khan A., Al Balwi M.A., Tanaka Y., Hajeer A., Sanai F.M., Al Abdulkarim I., Al Ayyar L., Badri M., Saudi D., Tamimi W., Mizokami M., Al Knawy B. // *Int. J. Cancer.* — 2013. — vol. 133 (12). — P. 2864–2871.

29. Banerjee, P. A Rare HBV Subgenotype D4 with Unique Genomic Signatures Identified in North-Eastern India — An

Emerging Clinical Challenge? / Banerjee P., Mondal R. K., Nandi M., Ghosh S., Khatun M., Chakraborty N., Bhattacharya S., RoyChoudhury A., Banerjee S., Santra A., Sil S., Chowdhury A., Bhaumik P., Datta S. // *PLoS One.* — 2014. — vol. 9 (10). e109425.

References

1. Nechaev, V.V. Hronicheskie virusnye gepatity: proshloe, nastoyashchee, budushchee / V.V. Nechaev, S.L. Mukomolov, V.YU. Nazarov, L.N. Pozhidaeva, V.V. CHahar'yan // *Ehpidemiologiya i infekcionnye bolezni.* — 2013. — № 3. — С. 4–10. (In Russia)

2. World Health Organization. Hepatitis B factsheet N°204 Updated July 2015. [Internet] Geneva: WHO, 2015. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>

3. Hepatitis B general fact sheet. Centre for Disease Control and Prevention. 2010; Publication №. 21-1073.

4. Yuen, M.F. Hepatitis B virus genotypes: natural history and implications for treatment / M.F. Yuen, C.L. Lai // *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — vol. 1. — P. 321–328.

5. Mukomolov, S.L. Primenenie immunoglobulina protiv gepatita v dlya profilaktiki ehtoj infekcii / S.L. Mukomolov, M.I. Mihajlov // *Ehpidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* — 2014. — № 1. — С. 47–54. (In Russia)

6. Elpaeva, E.A. Genotipicheskaya harakteristika virusa gepatita V u hronicheski inficirovannyh bol'nyh / Elpaeva E.A., Poreckova E.A., Pisareva M.A., Kovelonov A.YU., Alikyan I.S., Gal'braj R.B., Grudin M.P., Esaulenko E.V. // *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii.* — 2009. — № 15. — С. 55–58. (In Russia)

7. Khan, A. Epidemiological and clinical evaluation of hepatitis B, hepatitis C, and delta hepatitis viruses in Tajikistan / A. Khan, F. Kurbanov, Y. Tanaka, A. Elkady, M. Sugiyama, A. Dustov, M. Mizokami // *J. Med. Virol.* — 2008. — vol. 80 (2). — P. 268–276.

8. Kato, H. Hepatitis B virus genotypes in Uzbekistan and validity of two different systems for genotyping / H. Kato, R. Ruzibakiev, N. Yuldasheva, T. Hegay, F. Kurbanov, B. Achundjanov, L. Tuichiev, S. Usuda, R. Ueda, M. Mizokami // *J. Med. Virol.* — 2002. — vol. 67 (4). — P. 477–483.

9. Elpaeva, E. A. Rol' mutantnyh form virusa gepatita V v progressiruyushchem techenii hronicheskogo gepatita V / E. A. Elpaeva, M. M. Pisareva, O. E. Nikitina, S. N. Kizhlo, M. P. Grudin, O. P. Dudanova // *Uchenye zapiski Petrozavodskogo Gosudarstvennogo universiteta. Ceriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki.* — 2014. — t. 6. — С. 41–46. (In Russia)

10. Pisareva, M. M. Molekulyarno-biologicheskie osobennosti virusa gepatita B dikoj i mutantnoj form v trekh regionah Rossijskoj Federacii: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk / M. M. Pisareva. — SPb., 2007. — 110 s. (In Russia)

11. Guirgis, B.S.S. Hepatitis B virus genotyping: current methods and clinical implications / B.S.S. Guirgis, R.O. Abbas, H.M.E. Azzazy // *Int. J. Infect. Dis.* — 2010. — vol. 14. — P. 941–953.

12. Semenov, A.V., Molekulyarno-ehpidemiologicheskie osobennosti izolyatov virusa gepatita S iz raznyh regionov Respubliki Saha (Yakutiya) / Semenov A.V., Ostankova YU.V., Gerasimova V.V., Bichurina M.A., Kozlov A.V., Mukomolov S.L., Totolyan Areg A. // *Infekciya i immunitet.* — 2015. — Т. 5. № 4. — С. 359–372. (In Russia)

13. Brichler, S. African, Amerindian and European hepatitis B virus strains circulate on the Caribbean Island of Martinique / S. Brichler, G. Lagathu, M.A. Chekaraou, F. Le Gal, A. Edouard, P. Dény, R. Césaire, E. Gordien // *J. Gen. Virol.* — 2013. — vol. 94 (Pt 10). — P. 2318–2329.

14. Higgins, D.G. CLUSTAL V: improved software for multiple sequence alignment / D.G. Higgins, A.J. Bleasby, R. Fuchs // *Comput. Appl. Biosci.* — 1992. — vol. 8. — P. 189–191.

15. Tamura, K. Nei: MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods / K. Tamura, D. Peterson, N. Peterson, G. Stecher // *Mol. Biol. Evol.* — 2011. — vol. 28. — P. 2731–2739.
16. Deterding, K. Prevalence of HBV genotypes in Central and Eastern Europe / K. Deterding, I. Constantinescu, F.D. Nedelcu, J. Gervain, V. Nemecek, O. Srtunecy, A. Vince, I. Grgurevic, K.P. Bielawski, M. Zalewska // *J. Med. Virol.* — 2008. — vol. 80. — P. 1707–1711.
17. Dzierzanowska-Fangrat, K. Hepatitis B virus genotypes in children with chronic hepatitis B in Poland / K. Dzierzanowska-Fangrat, M. Woynarowski, I. Szczygalska, P. Jozwiak, J. Cielecka-Kuszyk, D. Dzierzanowska, K. Madalinski // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — vol. 18. — P. 655–658.
18. Indeeva, L.D. EHpidemiologicheskaya i kliniko-morfologicheskaya harakteristika gepatitov B i C i geterogennost' ih vzbuditelej v Respublike Saha (YAkutiya): avtoref. dis. ... kand. med. Nauk / L.D. Indeeva. — M., 2010. — 25 s. (In Russia)
19. Kuzin, S.N. Geneticheskoe raznoobrazie virusa gepatita V na territorii Respubliki Saha (YAkutiya) / S.N. Kuzin, N.N. Zabelin, E.I. Samohvalov // *EHpidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* — 2008. — t. 5. — S. 1–5. (In Russia)
20. Morozov, V. M. Molekulyarno-geneticheskaya harakteristika variantov virusa gepatita V, cirkuliruyushchih v Sankt-Peterburge i YAkutii: avtoref. dis. ... kand. biol. nauk / V. M. Morozov. — SPb., 2003. — 127 s. (In Russia)
21. Zotova, A.V. Rasprostranennost' virusnyh gepatitov V i S sredi olenovodov-kochevnikov v Respublike Saha (YAkutiya) / A.V. Zotova, O.E. Popova, K.K. Kyuregyan // *Materialy VII Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Virusnye gepatity — ehpidemiologiya, diagnostika, lechenie i profilaktika».* — 2007. — S. 28–29. (In Russia)
22. Manujlov, V.A. Razlichnaya vstrechaemost' subgenotipov virusa gepatita V i subtipov HBsAg u korennoho naseleniya Sibiri / V.A. Manujlov, E.V. CHub, I.G. Netesova // *Materialy VII Rossijskoj nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Virusnye gepatity — ehpidemiologiya, diagnostika, lechenie i profilaktika».* — 2007. — C. 45–46. (In Russia)
23. Ramachandran, S. Recent Population Expansions of Hepatitis B Virus in the United States / S. Ramachandran, M.A. Purdy, G. Xia, D.S. Campo, Z.E. Dimitrova, E.H. Teshale, Ch.G. Teo, Y.E. Khudyakov // *Virol.* — 2014. — vol. 88 (24). — P. 13971–13980.
24. Tallo, T. Hepatitis B virus genotype D strains from Estonia share sequence similarity with strains from Siberia and may specify ayw4 / T. Tallo, H. Norder, V. Tefanova, T. Krispin, L. Priimagi, S. Mukomolov, M. Mikhailov, L. O. Magnus // *J. Med. Virol.* — 2004. — vol. 74. — P. 221–227.
25. Gerasimova, V.V. Molekulyarnaya ehpidemiologiya virusa gepatita V v YAkutii / V.V. Gerasimova, N.R. Maksimova, I.A. Levakova, S.L. Mukomolov // *YAkutskij medicinskij zhurnal.* — 2014. — № 3 (47). — S. 54–57. (In Russia)
26. De Maddalena, C. High level of genetic heterogeneity in S and P genes of genotype D hepatitis B virus / C. De Maddalena, C. Giambelli, E. Tanzi, D. Colzani, M. Schiavini, L. Milazzo, F. Bernini, E. Ebranati, A. Cargnel, R. Bruno, M. Galli, G. Zehender // *Virology.* — 2007. — vol. 365. — P. 113–124.
27. Bissinger, A.L. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe / A.L. Bissinger, C. Fehrle, C.R. Werner, U.M. Lauer, N.P. Malek, C.P. Berg // *Pol. J. Microbiol.* — 2015. — vol. 64(1). — P. 15–21.
28. Khan, A. Novel point mutations and mutational complexes in the enhancer II, core promoter and precore regions of hepatitis B virus genotype D1 associated with hepatocellular carcinoma in Saudi Arabia / Khan A., Al Balwi M.A., Tanaka Y., Hajeer A., Sanai F.M., Al Abdulkarim I., Al Ayyar L., Badri M., Saudi D., Tamimi W., Mizokami M., Al Knawy B. // *Int. J. Cancer.* — 2013. — vol. 133 (12). — P. 2864–2871.
29. Banerjee, P. A Rare HBV Subgenotype D4 with Unique Genomic Signatures Identified in North-Eastern India — An Emerging Clinical Challenge? / Banerjee P., Mondal R. K., Nandi M., Ghosh S., Khatun M., Chakraborty N., Bhattacharya S., RoyChoudhury A., Banerjee S., Santra A., Sil S., Chowdhury A., Bhaumik P., Datta S. // *PLoS One.* — 2014. — vol. 9 (10). e109425.

Авторский коллектив:

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: shenna1@yandex.ru

Герасимова Вилена Васильевна — врач-вирусолог высшей квалификационной категории, научный сотрудник учебно-научной лаборатории «Геномная медицина» клиники медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; тел.: +7(4112)36-05-04, e-mail: virilab@mail.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@nr3854.spb.edu

Козлов Антон Владимирович — заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)275-19-01, e-mail: kafedrabk@mail.ru

Тотolian Арег Артемович — заведующий лабораторией молекулярной иммунологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, заведующий кафедрой иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)232-00-66, e-mail: totolian@pasteurorg.ru

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОККУЛЬТНОГО ГЕПАТИТА В

Е.В. Эсауленко, А.А. Сухорук, М.В. Понятишина, Е.О. Шibaева, К.А. Захаров

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

Clinical and laboratory characteristics of occult hepatitis B

E.V. Esaulenko, A.A. Sukhoruk, M.V. Ponyatishina, E.O. Shibaeva, K.A. Zakharov
Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

HBsAg ранее всегда считался обязательным серологическим маркером текущей HBV-инфекции, а наличие HBsAb рассматривалось как свидетельство предшествующей инфекции с элиминацией вируса и выздоровлением. Исключения из данного правила были обнаружены более двух десятилетий назад, после чего появилась концепция «оккультного» гепатита В.

Цель исследования: охарактеризовать клиническое течение хронического гепатита В HBsAg-негативного (оккультного) в зависимости от уровня HBsAb в сыворотке крови.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 198 пациентов с диагнозом хронического гепатита В HBsAg-негативного, с подтверждением моноинфицирования при отсутствии факторов поражения печени неинфекционной этиологии.

Результаты: большинство пациентов были старше 40 или пожилого возраста. У 53 пациентов (27,7 %) выявлены HBcAb и HBsAb в титре более 10 МЕ/л: HBcAb и HBsAb в титре от 10 до 100 МЕ/л в 21,2 % случаев; HBcAb и HBsAb в титре более 100 МЕ/л – в 5,5 %. DNA HBV определялась в 7,1 % случаев. Цирротическая стадия заболевания диагностирована у 30,2 % пациентов при низком уровне HBsAb и у 13,2 % пациентов при высоком уровне HBsAb. Оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени выявила класс С в 86,9 % случаев. У пациентов с декомпенсированным циррозом в два раза чаще выявлялись HBsAb в низком титре, чем в высоком.

Заключение: хронический гепатит В с серологическим профилем «завершенной инфекции» вне зависимости от уровня HBsAb может расцениваться как заболевание с латентным течением, прогрессированием патологического процесса вплоть до цирроза печени. Данные пациенты подлежат диспансерному наблюдению с частотой углубленного обследования один раз в год в условиях дневного стационара специализированного центра.

Ключевые слова: хронический гепатит В HBsAg-негативный, оккультный гепатит, уровень HBsAb, клинические проявления, цирроз печени.

Abstract

HBsAg earlier was always considered as the required serological marker of the current HBV-infection, and the presence of HBsAb was considered as evidence of the previous infection with the elimination of virus and the recovery. Exceptions of this rule were discovered more than two decades ago, after which it appeared the concept «occult» hepatitis B.

Aim: to characterize clinical course of chronic HBV-infection HBsAg-negative (occult) depending on HBsAb levels in serum.

Materials and methods: were examined 198 patients with HBsAg-negative chronic HBV-infection, with the confirmation mono-infection in the absence of factors of liver injury noninfectious etiology.

Results: most of the patient was in 45–74 years old. In 53 patients (27,8 %) were identified HBcAb and HBsAb titer greater than 10 IU/l: positive HBcAb and HBsAb titre from 10 to 100 IU/l in 21,2 % of cases; positive HBcAb and HBsAb titer more than 100 IU/l – 5,5 %. DNA HBV was determined in 7,1 % of cases. Cirrhotic stage of disease diagnosed in 30,2 % of patients with low levels of HBsAb and 13,2 % of patients with a high level of HBsAb. Evaluation of the degree of liver cirrhosis were revealed a class C in 86,9 % of cases. Patients with decompensated cirrhosis are twice as likely HBsAb in low titre than high.

Conclusion: chronic HBV-infection with the serological profile of «past infection» independently of the level HBsAb can estimate as disease with the latent flow and may progression of pathologic process up to cirrhosis of the liver. These patients are subject to regular medical check once a year in a day hospital of a specialized center.

Key words: chronic HBV-infection, HBsAg-negative hepatitis B, «occult» hepatitis B, HBsAb level, clinical manifestations, liver cirrhosis.

Введение

Отечественными и зарубежными учеными к настоящему времени достигнуты большие успехи в изучении острого (ОГВ) и хронического гепатита В (ХГВ), начиная от разработки и внедрения в широкую практику высокочувствительных тест-систем для обнаружения маркеров инфекции и репликации возбудителя до обоснованных и эффективных методов терапии, в том числе противовирусной [1–4]. Однако до сих пор в ряде случаев диагностика ХГВ вызывает затруднения, поскольку проявления и варианты течения заболевания чрезвычайно разнообразны [4, 5]. В настоящее время не вызывает сомнения возможность формирования латентной инфекции у инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) [4–8]. В данной ситуации возможно выявление маркеров перенесенной HBV-инфекции (антитела, прежде всего «изолированные» HBcAb) в сыворотке крови пациента, которые могут являться и признаком хронической латентной (скрытой, «окультной», HBsAg-негативной) инфекции. Патогенетически данный вариант ХГВ в соответствии с международными взглядами является одной из фаз (пятой) естественного течения ХГВ [4]. Для данной фазы характерна спонтанная элиминация HBsAg при наличии HBcAb в сыворотке крови, а в ряде случаев и HBsAb. Генетический материал вируса (DNA HBV) обычно не обнаруживается или определяется в низкой концентрации (≤ 200 МЕ/мл) в плазме крови, а также в ткани печени [4].

В России и за рубежом применяются разные подходы к трактовке серологического профиля пациентов в HBsAg-негативной фазе ХГВ. В соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В», действующими на территории России, для постановки диагноза следует выявлять серологические маркеры инфицирования ВГВ (HBsAg, HBcAb, HBcIgM, HBsAb, HBeAg, HBeAb) и DNA HBV. Данные маркеры считаются индикаторами инфекционного процесса и репликации вируса [6].

Однако в сыворотке крови возможно выявление только антител, прежде всего «изолированных» HBcAb в сочетании с HBsAb. В большинстве случаев данный серологический вариант трактуется как перенесенная ранее и завершившаяся HBV-инфекция (past-infection) [6]. Вместе с тем, согласно клиническим рекомендациям EASL (2012 г.), одновременное обнаружение в сыворотке крови вышеуказанных серологических маркеров при отсутствии DNA HBV позволяет диагностировать «HBsAg-негативную» фазу ХГВ [4], а не считать инфекцию завершённой.

Своевременная диагностика HBsAg-негативного ХГВ актуальна прежде всего в связи

с высокой эпидемиологической опасностью данной формы заболевания, о чем свидетельствуют многочисленные сообщения российских и зарубежных ученых [6–9]. Данный вариант ХГВ вносит весомый вклад в распространение инфекции. В литературе описаны случаи инфицирования ВГВ при пересадке органов, в том числе печени, от доноров, имеющих серологические маркеры HBsAb в сочетании с HBcAb [7]. В 1978 г. зарегистрирован случай развития ОГВ у реципиента при переливании крови от донора, в сыворотке крови которого присутствовали только изолированные HBcAb [7]. При обследовании доноров крови выявлено 7,7% HBsAg-негативных лиц с наличием HBcAb, из них в 5% случаев в крови идентифицирована DNA HBV методом ПЦР [9].

В реальной клинической практике по ряду причин достаточно сложно выявить латентный ХГВ, правильно поставить диагноз и, следовательно, обосновать правомерность длительного диспансерного наблюдения пациента. Как правило, пациенты, имеющие HBsAb, расцениваются как лица, перенесшие ОГВ. Чем выше уровень HBsAb, тем больше уверенность практических врачей в паст-инфекции. В ряде случаев только при констатации цирроза печени идёт поиск этиологического фактора.

Цель исследования — охарактеризовать клиническое течение ХГВ HBsAg-негативного (окультного) в зависимости от уровня HBsAb в сыворотке крови.

Материалы и методы

Обследовано 198 пациентов с диагнозом ХГВ HBsAg-негативный, госпитализированных в СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина» ($n = 137$) или находящихся на диспансерном учете в ГБУЗ ГП № 107 Красногвардейского района ($n = 61$). Диагноз ХГВ установлен при комплексном учете эпидемиологических, клинических, биохимических и серологических данных. Для подтверждения диагноза проведено серологическое исследование сыворотки крови пациентов на маркеры HBV (HBsAg, HBcAb, HBcIgM, HBsAb, HBeAg, HBeAb) методом ИФА и молекулярно-биологическое исследование методом ПЦР (DNA HBV). Определение DNA HBV в плазме крови (тест-системы фирмы ООО «Интерлабсервис» и «Рибо-сорб», Россия) происходило методом ПЦР в режиме реального времени с чувствительностью качественной реакции 100 МЕ/л. При положительном результате качественного анализа определяли уровень вирусной нагрузки тест-системами с чувствительностью 150 МЕ/мл и линейным диапазоном 150 – 100 000 000 МЕ/л. Из анализа исключены пациенты с маркерами виру-

сов гепатитов А, С, D, ВИЧ-инфекции и факторами поражения печени другой этиологии.

Клиническое наблюдение дополнялось общепринятыми лабораторными и инструментальными методами обследования. Степень тяжести цирроза печени у пациентов оценивалась по балльной системе в соответствии с классификацией Child – Turcotte – Pugh с выделением классов А, В и С.

Полученные данные были обработаны с помощью лицензионных пакетов программ Microsoft Excel 2007 и SPSS Statistica 17.0. Описательная статистика количественных признаков представлена средними величинами и стандартными отклонениями. Для оценки достоверности сравниваемых величин в независимых выборках использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критерия χ^2 . Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Все обследованные пациенты с клинико-инструментальными проявлениями ХГВ ($n = 198$) были HBsAg-негативными, но с наличием в сыворотке крови HBcAb.

Углубленное серологическое исследование, проведенное всем пациентам, включенным в исследование, позволило нам выделить три группы пациентов с различными вариантами серологического профиля:

1. HBsAb-негативный. В данную группу вошло большинство пациентов ($n = 145$; 73,3%). Отрицательным расценивался уровень антител менее 10 МЕ/л.

2. HBsAb-позитивный с низким уровнем HBsAb. Данную группу составили пациенты ($n = 42$; 21,2%) с наличием HBsAb с концентрацией в диапазоне от 10 до 100 МЕ/л.

3. HBsAb-позитивный с высоким уровнем HBsAb. В группу вошли пациенты ($n = 11$; 5,5%) с наличием HBsAb в концентрации выше 100 МЕ/л.

Следует отметить, что пациенты с наличием HBsAb с высоким уровнем антител при поступлении в стационар для проведения углубленного обследования уже имели диагноз ХГВ, хотя на протяжении десятилетий считалось, что наличие в сыворотке крови пациента HBsAb свидетельствует о перенесенном ранее ОГВ с завершенным инфекционным процессом или наличии поствакцинального иммунитета (защитный титр > 10 МЕ/л) [2]. Отсутствие у наших пациентов поствакцинального иммунитета подтверждено наличием HBcAb в сыворотке крови и данными эпидемиологического анамнеза, указывающими на отсутствие проведения вакцинации против гепатита В. Однако в соответствии с современной концепцией патогенеза ХГВ и выделением пяти фаз в естественном течении заболевания маркеры ВГВ, как мы считали ранее, перенесенной HBV-инфекции могут являться и признаками хронической латентной HBV-инфекции [4, 6].

Анализ возрастной структуры пациентов (табл. 1), распределенных согласно классификации симпозиума ВОЗ по геронтологии (1963 г.), показал, что преобладали лица старшего и пожилого возраста (72,7%), пациентов возрасте от 18 до 29 лет было меньше всего – 3,5%.

Детальный анализ возрастной структуры пациентов внутри каждой из трех групп выявил, что распределение пациентов в разных возрастных группах среди HBsAb-негативных и HBsAb-позитивных пациентов было практически одинаковым.

Более 2/3 пациентов составили лица старшего (37,2% из HBsAb-негативных и 41,5% из HBsAb-позитивных) и пожилого возраста (35,9% и 28,3% соответственно). Самой малочисленной оказалась возрастная группа 18–29 лет – 3,4% из HBsAb-негативных и 3,7% из HBsAb-позитивных пациентов.

Лица молодого и среднего возраста преобладали среди HBsAb-позитивных пациентов с высоким уровнем HBsAb – 36,3% пациентов данной

Таблица 1

Возрастная структура пациентов с ХГВ HBsAg-негативным ($n = 198$)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Возраст, лет											
	18–29		30–44		45–59		60–74		75 и более		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
Менее 10	5	2,5	25	12,6	54	27,3	53	26,8	8	4,1	145	73,3
10–100	1	0,5	8	4,1	18	9,1	12	6,0	3	1,5	42	21,2
Более 100	1	0,5	3	1,5	4	2,0	3	1,5	0	0	11	5,5
Всего	7	3,5	36	18,2	76	38,4	68	34,3	11	5,6	198	100

группы (18–29 лет — 9,1%; 30–44 лет — 27,2%), а среди пациентов с низким уровнем HBsAb этот показатель составил 21,5% группы (2,4% и 19,1% соответственно). Лица старшего и пожилого возраста распределились следующим образом: 71,3% пациентов с низким уровнем HBsAb (старшего возраста — 42,8%, пожилого — 28,5%) и 63,6% пациентов с высоким уровнем HBsAb (36,4% и 27,2% соответственно).

Среди HBsAb-положительных пациентов с высоким уровнем HBsAb лиц старше 75 лет не было, тогда как в группе HBsAb-положительных пациентов с низким уровнем HBsAb их доля составила 7,2%.

Полученные результаты соответствуют данным официальной статистики в Северо-Западном федеральном округе, согласно которым первое место по болезненности ХГВ занимает возрастная группа 50–59 лет с показателем болезненности 760,4 на 100 тыс. населения, второе место приходится на возрастную группу 40–49 лет (24,0 на 100 тыс. населения). В этих возрастных группах регистрируется и достаточно высокая заболеваемость ХГВ: в возрасте 50–59 лет — 38,9 на 100 тыс. населения, 60 лет и старше — 42,4 на 100 тыс. населения [10]. Согласно исследованиям других авторов, серологический профиль пациентов старшего возраста характеризуется наличием HBsAb, снижением HBsAg до неопределяемого уровня, наряду с наличием или отсутствием HBsAb [11].

Изучение клинко-биохимических показателей у HBsAb-положительных пациентов представляет особый интерес, поскольку данные литературы свидетельствуют, что HBsAb определяются у 35% пациентов с «оккультным» гепатитом В [12].

Выявлено, что из 53 HBsAb-положительных пациентов у 42 (79,3%) уровень HBsAb был низким. Положительным расценивали уровень HBsAb от 10 МЕ/л, но надежную иммунологическую защиту обеспечивают антитела в концентрации выше

100 МЕ/л [13], что имело место у 20,7% обследованных пациентов.

Известно, что протективный уровень антител не является постоянной величиной, а имеет тенденцию к снижению [13, 14]. Несмотря на то, что концентрация HBsAb как результат естественно приобретенного иммунитета снижается медленнее, чем у вакцинированных пациентов [15], скрининговый контроль уровня HBsAb должен быть применен и к пациентам с серологическим профилем ОГВ в анамнезе для своевременной диагностики ХГВ, протекающего по «оккультному» варианту.

При обследовании HBsAb-положительных пациентов с низким уровнем HBsAb ($n = 42$) на наличие DNA HBV в плазме крови положительные результаты выявлены в 7,1% случаев ($n = 3$). Полученные нами данные соответствуют результатам аналогичных исследований о частоте встречаемости DNA HBV (4,8 — 7,7%) среди HBsAg-негативных пациентов с ХГВ [16].

Клиническая картина заболевания у пациентов с ХГВ и наличием HBsAb была разнообразной. Зарегистрированы основные синдромы, характерные для хронического гепатита: диспепсия (58,5%), геморрагический синдром в виде носовых кровотечений и кровотечений из десен, подкожных кровоизлияний (49,1%), желтуха (33,9%), артралгии (30,2%), астенический синдром (13,2%). Гепатоспленомегалия, подтвержденная УЗИ, определена у 56,6% пациентов. Вторичные печеночные знаки и варикозное расширение вен пищевода по данным ФГДС отмечены у 19 пациентов (35,9%).

У пациентов с низким уровнем HBsAb по сравнению с пациентами с высоким уровнем антител чаще отмечены кожный зуд, телеангиэктазии, асцит, желтуха проявления геморрагического синдрома (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления ХГВ в зависимости от уровня HBsAb ($n = 53$)

Клинические проявления	Распределение пациентов по уровню HBsAb, МЕ/л плазмы				p
	10 – 100		более 100		
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	
Кожный зуд	8	15,1	4	7,5	< 0,05
Телеангиоэктазии	13	24,5	7	13,2	< 0,05
Асцит	12	22,6	6	11,3	< 0,05
Периферические отеки	9	16,9	7	13,2	< 0,05
Желтуха	13	24,5	5	9,4	>0,05
Геморрагический синдром	20	37,7	6	11,3	>0,05

Персистенция ВГВ в печени приводит к непрерывно протекающим некро-воспалительным изменениям, которые способствуют прогрессированию патологического процесса и переходу заболевания в хроническую форму и цирроз печени [17]. У 23 из 53 (43,4%) HBsAb-положительных пациентов диагностирован цирроз печени (табл. 3).

Средний возраст пациентов с циррозом печени при низком уровне HBsAb составил $53,9 \pm 12,7$ лет, в группе больных с высоким уровнем антител — $49,9 \pm 14,9$ лет ($p > 0,05$). Полученные результаты соответствуют данным литературы о тенденции к снижению уровня HBsAb с течением времени при естественном течении ХГВ [12–14].

Согласно классификации печеночно-клеточной функции по Child – Turcotte – Pugh (1964), проведена оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени и интерпретация показателей, позволившая диагностировать класс А у 1 (4,35%) пациента, класс В — у 2 (8,70%), класс С — у 20 (86,95%) пациентов (табл. 4). Частота встречаемости цирроза выше в группе пациентов с низким уровнем HBsAb, чем с высоким (69,57 и 30,43% соответственно; $p < 0,05$).

Анализ результатов биохимического обследования показал умеренное повышение активности АлАТ ($83 \pm 24,7$ Ед/л), наряду с более высокой активностью АсАТ (130 ± 23 Ед/л). Обычно при ХГВ активность АлАТ выше, чем АсАТ, однако при прогрессировании заболевания и развитии цирроза печени может наблюдаться обратное соотношение [4], что имело место у 32 (60,4%) HBsAb-положительных пациентов.

Превышение нормальных значений уровня билирубина отмечено у 23 (43,3%) пациентов — среднее значение $93,8 \pm 18,8$ мкмоль/л.

Показатели протеинограммы свидетельствовали о незначительных нарушениях белково-синтетической функции печени: общий белок $68,1 \pm 7,7$ г/л, альбумины $52,0 \pm 8,2\%$, гамма-глобулины $22,0 \pm 8,5\%$.

Известно, что характерными лабораторными признаками цирроза печени являются прогрессирующее снижение уровня альбумина плазмы и/или повышение уровня гамма-глобулинов, что часто сопровождается снижением числа тромбоцитов [4]. По данным нашего исследования, тромбоцитопения наблюдалась у 17 (32,1%) пациентов, среднее количество тромбоцитов составило $190,1 \pm 79,2 \times 10^9$ /л, минимальный показатель 30×10^9 /л. Хотя, по данным других авторов, тромбоцитопения у пациентов ХГВ встречается реже, лишь в 11% случаев. Проявления тромбоцитопении усугубляются с увеличением возраста пациентов и прогрессированием патологического процесса в печени [18].

Значение протромбинового индекса (ПТИ) в среднем составило $78,2 \pm 18,4\%$ с минимальным показателем 38%. Снижение уровня ПТИ, наряду с тромбоцитопенией, способствовало развитию геморрагического синдрома в виде малых проявлений (кровотечения из носа и десен, подкожные кровоизлияния) у 21 (39,6%) пациента. Массивные желудочно-кишечные кровотечения отмечены у 5 (9,4%) пациентов данной группы.

Таблица 3

Распределение пациентов с ХГВ в зависимости от уровня HBsAb и наличия цирроза (n = 53)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Пациенты с ХГВ					
	Без цирроза печени		С циррозом печени		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
10 – 100	26	49,1	16	30,2	42	79,3
Более 100	4	7,5	7	13,2	11	20,7
Всего	30	56,6	23	43,4	53	100

Таблица 4

Распределение пациентов с циррозом в зависимости от уровня HBsAb и стадий цирроза (n = 23)

Уровень HBsAb, МЕ/л плазмы	Стадии цирроза печени							
	Класс А		Класс В		Класс С		Всего	
	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %	абс., чел.	доля, %
10 – 100	1	4,35	1	4,35	14	60,87	16	69,57
Более 100	0	0	1	4,35	6	26,08	7	30,43
Всего	1	4,35	2	8,7	20	86,95	23	100

Летальный исход зафиксирован в двух случаях. У одного из HBsAb-положительных пациентов непосредственной причиной смерти стало массивное желудочно-кишечное кровотечение. Во втором случае имел место анамнестический профиль ОГВ, тогда как при последней госпитализации пациента, закончившейся летальным исходом, HBsAb не определялись. Непосредственной причиной смерти явилась декомпенсация отёчно-асцитического синдрома и отек легких. У умерших пациентов диагноз ХГВ подтвержден патоморфологически.

Заключение

ХГВ с серологическим профилем «завершенной инфекции» вне зависимости от уровня HBsAb может расцениваться как заболевание с латентным течением, прогрессированием патологического процесса вплоть до цирроза печени. Результаты проведенного исследования позволили диагностировать практически у половины (43,4%) пациентов цирротическую стадию заболевания: частота встречаемости цирроза выше в группе пациентов с низким уровнем HBsAb, чем с высоким — 30,2 и 13,2% соответственно ($p < 0,05$). Оценка степени тяжести состояния больных циррозом печени выявила класс С в 86,95% случаев. У пациентов с декомпенсированным циррозом в два раза чаще выявлялись HBsAb в низком титре, чем в высоком. Данные пациенты подлежат диспансерному наблюдению с частотой углубленного обследования один раз в год в условиях дневного стационара специализированного центра. В то же время необходимо проведение мероприятий, направленных на предотвращение новых случаев инфицирования вирусом гепатита В.

Литература

1. Елпаева, Е.А. Генотипическая характеристика вируса гепатита В у хронически инфицированных больных / Е.А. Елпаева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2009. — № 15. — С. 55–58.
2. Эсауленко, Е.В. Опыт применения препарата Энтекавир в терапии хронического гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 72–75.
3. Жданов, К.В. Эволюция противовирусной терапии хронических гепатитов В, С и D / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // Журнал инфектологии. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 23–35.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2012; 57: 167-185.
5. Сологуб, Т.В. Носительство HBsAg: состояние или болезнь? / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, № 3. — С. 5–10.
6. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В» (Утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28 февраля

2008 г. № 14) [Электронный ресурс] // Консультант-Плюс. — Режим доступа: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (дата обращения 10.01.2016).

7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibodies to hepatitis B core antigen. Gastroenterology. 1997; 113: 1668-1674.

8. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. N.Engl J Med. 1978; № 298:1379–1383.

9. Бацких, С.Н. Серопозитивная латентная HBV-инфекция у доноров крови. / С.Н. Бацких [и др.] // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 4. — С. 12–14.

10. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.Б. Жебруна. — СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. — С. 6–112.

11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. J. of Hepatology. 2001 Dec; 34(6):1225-1241.

12. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. Lancet Infect Dis. 2002 Aug; 2(8): 479-86.

13. Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, et.al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2008;12:143–146.

14. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et.al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. Vaccine. 2011; 29: 9618–9623.

15. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, et.al. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. Clin Nephrol. 2007; 68: 228–234.

16. Семенов, А.В. Предварительные итоги лабораторной диагностики вирусных гепатитов В и С в рамках приоритетной национальной программы «Здоровье» в Санкт-Петербурге / А.В. Семенов, С.С. Вашукова, А.Г. Рахманова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2010. — №3. — С. 61-64.

17. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. Pathol. Biol. 2010; 58: 254–257.

18. Эсауленко, Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляция с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 67–72.

References

1. Elpaeva E.A., Poreckova E.A., Pisareva M.A. i dr. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2009; 15: 55-58 (in Russian).
2. Esaulenko E.V., Alikjan I. S., Emel'janova O. Ju. i dr. Zhurnal infektologii. 2009; 1(4):72-5 (in Russian).
3. Zhdanov K.V., Kozlov K. V., Sukachev V. S. Zhurnal infektologii. 2009; 1(4):23-35 (in Russian).
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology. 2012; 57: 167-185.
5. Sologub T.V., Esaulenko E.V., Romancov M.G i dr. Infekcionnye bolezni. 2008; 6 (3): 5-10 (in Russian).
6. Sanitarно-jepidemiologicheskie pravila SP 3.1.1.2341-08 «Profilaktika virusnogo gepatita V» (Utverzheny Postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 28 fevralja 2008 g. № 14) [Jelektronnyj resurs] // Konsul'tantPljus. — Rezhim dostupa: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=75983> (data obrashhenija 10.01.2016) (in Russian).

7. Dickson R.C., Everhart J.E., Lake J.R. et al. Transmission of hepatitis B by transplantation of livers from donors positive for antibodies to hepatitis B core antigen. *Gastroenterology*. 1997; 113: 1668-1674
8. Hoofnagle JH, Seeff LB, Bales ZB, Zimmerman HJ. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. *N.Engl J Med*. 1978; № 298:1379 – 1383
9. Backih S.N., Seropositivnaja lanentnaja HBVinfekcija u donorov krvi/ S.N. Backih i dr. // *Infekcionnie bolesni*. 2007; T. 5 №4 S. 12-14 (in Russian).
10. Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii. Analiticheskiy obzor. 9 vypusk / pod red. V.I. Pokrovskogo, A.B. Zhebruna.- SPb.: FBUN NIIEM im. Pastera, 2013 S. 6-112 (in Russian).
11. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *J. of Hepatology*. 2001 Dec; 34(6):1225-41.
12. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *Lancet Infect Dis*. 2002 Aug; 2(8): 479-86.
13. Ramezani A, Velayati AA, Eslamifar A, et.al. Persistence of hepatitis B vaccine immunity in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2008;12:143 – 146.
14. Chaves SS, Daniels D, Cooper BW, et.al. Immunogenicity of hepatitis B vaccine among hemodialysis patients: effect of revaccination of non-responders and duration of protection. *Vaccine*. 2011; 29: 9618 – 9623
15. Tsouchnikas I, Dounousi E, Xanthopoulou K, et al. Loss of hepatitis B immunity in hemodialysis patients acquired either naturally or after vaccination. *Clin Nephrol*. 2007; 68: 228 – 234.
16. Semenov A.V., Vaczukova S.S., Rahmanova A.G. Medico-biologicheskie i socialno- psihologicheskie problemi bezopasnosti v cherezvichainih situacijah. 2010 ; 3 : 61-64 (in Russian).
17. Raimondo G., Pollicino T., Romano L., Zanetti A.R. A 2010 update on occult hepatitis B infection. *Pathol. Biol*. 2010; 58: 254 – 257
18. Esaulenko E.V., Nikitina O.E., Poretskova E.A., Pisareva M. M. *Zhurnal infektologii*, – 2012; 4(2):67-72 (in Russian).

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Понятишина Марина Владимировна — доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Шibaева Елена Олеговна — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

Захаров Константин Анатольевич — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФЕРМЕНТОВ ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.М. Хасанова^{1,2}, А.В. Тутельян³, Д.А. Валишин¹, А.Н. Хасанова¹

¹Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

²Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

³Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Forecasting Model of Gene Enzyme Polymorphism Detoxification in Patients Suffered from HFRS

G.M. Hasanova^{1,2}, D.A. Valishin¹, A.V. Tutel'jan³, A.N. Hasanova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

²Bashkir State University, Ufa, Russia

³Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучить полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в зависимости от формы тяжести ГЛПС.

Материалы и методы: молекулярно-генетическое обследование проведено у 292 больных ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров. Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции синтеза ДНК. Анализ полиморфных локусов генов CYP1A1 и GSTP1 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК на термоциклере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (город Москва), в автоматическом режиме с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров.

Результаты: гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Ключевые слова: гены ферментов детоксикации, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в нашей стране занимает ведущее место среди природно-очаговых болезней человека. На территории Республики Башкортостан (РБ) природные очаги ГЛПС являются самыми актив-

Abstract

Aim: to study gene enzyme polymorphism of xenobiotic detoxification in patients suffered from HFRS influenced by disease severity

Proceedings : Molecular genetic checkup has been done in 292 patients suffered from HFRS and 426 seronegative donors. DNA samples isolated from lymphocytes of peripheral gene enzyme were used for molecular genetic checkup. Phenic-chloroform extraction method was applied to isolate DNA. The given DNA was used for polymerase chain reaction of DNA synthesis. Polymorphous CYP1A1 and GSTP1 gene locus analysis was performed on an automatic basis by polymerase chain reaction of DNA synthesis in a thermal cycle «Terzik» produced «DNK—techologiya» (Moscow city) with the use of locus specific and oligonucleotide primers.

Outcomings: Glutathion-S-transferase class π with A313G locus of AG heterozygous genotype is typical for people of Bashkortostan due to underlying risk for HFRS. A combination of genotypes in the form of cytochrome P-450A1 with polymorphous locus A2455G and glutathione-S-transferase class π with A313G locus of AG can be found only in case of severe form of HFRS.

Key words: gene enzyme detoxification, hemorrhagic fe-

ными и крупными в России. По роду занятий среди больных ГЛПС в целом по республике значительно преобладали рабочие промышленных предприятий [1–3]. Техногенное загрязнение окружающей среды вызывает накопление токсичных микроэлементов в организме человека, в то же время

при ГЛПС отмечается увеличение в крови токсичных микроэлементов и накопление эндотоксинов [4, 5]. Известно, что интоксикационный синдром занимает одно из кардинальных мест в патогенезе ГЛПС и носит многофакторный характер. Одним из факторов выраженности интоксикационного синдрома является нарушение в системе ферментов детоксикации. Гены ферментов детоксикации ксенобиотиков контролируют биотрансформацию и выведение из организма эндогенных и экзогенных токсических соединений. Представлялось важным изучить значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации в прогнозировании риска развития тяжелой формы ГЛПС.

Цель исследования – определить прогностическую значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом.

Задачи исследования – изучить полиморфизм генов ферментов детоксикации ксенобиотиков у больных ГЛПС в зависимости от формы тяжести ГЛПС.

Материалы и методы

292 больным ГЛПС и 426 серонегативных по ГЛПС доноров (контрольная группа) проведён молекулярно-генетический анализ ассоциаций полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) и полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) с развитием ГЛПС и тяжестью течения заболевания.

Диагноз ГЛПС подтверждён методом флюоресцирующих антител (МФА). Критерием диагностики явилось четырёхкратное и более нарастание титра антител во втором образце сыворотки, взятом с интервалом 10 дней. У всех больных получено информированное согласие на проведение обследования и лечения.

Всем больным, помимо общеклинического обследования, проводили определение уровня сывороточного креатинина, мочевины, белка, трансфераз, коагулограммы, исследование мочи по Зимницкому и Нечипоренко, исследование кислотно-щелочного состояния и электролитов крови, ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости.

Из 292 больных у 127 была диагностирована тяжёлая форма ГЛПС, у 165 – среднетяжёлая форма. Степень тяжести заболевания оценивалась согласно методическим рекомендациям по клинике и диагностике ГЛПС [6].

Больные с выраженными проявлениями интоксикации в виде токсико-инфекционного шока, тяжёлой степени острой почечной недостаточности (уровень креатинина выше 400 мкмоль/л,

мочевины выше 24 ммоль/л, снижение диуреза до 200 – 300 мл в сутки, вплоть до полной анурии), тяжёлого тромбгеморрагического синдрома (в виде массивных и полостных кровотечений) составили группу с тяжёлым течением заболевания. Среднетяжёлая форма заболевания представлена группой больных с менее выраженными признаками интоксикации, с умеренной степенью ОПН (креатинин от 140 до 400 мкмоль/л, мочевина до 24 ммоль/л, олигурия от 300 до 1000 мл в сутки) и отсутствием тяжёлых проявлений ДВС-синдрома.

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции [7]. Выделенную ДНК использовали для проведения полимеразной цепной реакции на термощипере «Терцик» производства компании «ДНК-технология» (г. Москва), в автоматическом режиме с использованием локус-специфических олигонуклеотидных праймеров. После амплификации ПЦР-продукты всех локусов подвергались гидролизу соответствующими эндонуклеазами рестрикции. Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в 7–8% полиакриламидном неденатурированном геле (ПААГ). После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и анализировали в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе («Vilber Lourmat», TCP-20M). Размеры аллелей определяли путём одновременного электрофореза с маркером (ДНК фага λ , гидролизированный рестриктазой PstI). Характеристики исследованных локусов и условий их анализа представлены в таблице 1.

Исследование проводилось в научной лаборатории кафедры биологии БГМУ (заведующая кафедрой Т.В. Викторова) и в лаборатории «Ситилаб – Башкортостан», г. Уфа.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами параметрической и непараметрической статистики с использованием статистических программ Statistica 7.0 for Windows. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йетса с помощью программы RxC-статистика (Rows and Columns) (Roff D., Bentzen P., 1989). Силу ассоциаций маркеров с риском развития и клиническими особенностями ГЛПС оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). OR>1 рассматривали как положительную ассоциацию заболевания с аллелем или генотипом («фактор риска»), OR<1 – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»), OR = 1 считали отсутствием ассоциации.

Таблица 1

Характеристика локусов, исследованных методами ПЦР-ПДРФ, и условий их анализа

Локус гена	Последовательность олигонуклеотидных праймеров	Способ анализа и температура отжига, °C	Номенклатура аллелей (размер фрагментов, пн)	Ссылка
A2455G CYP1A1	5'-GAACTGCCACTTCAGCTGTCT-3' 5'-GAAAGACCTCCCAGCGGTCA-3'	ПЦР-ПДРФ (HincII) 55	AA-139 + 48 пн AC-139 + 120 + 48 пн CC-120 + 48 пн	Oyama T. et al., 1995
A313G GSTP1	5'-ACCCCAGGGCTCTATGGGAA-3' 5'-TGAGGGGCACAAGAAGCCCCCT-3'	ПЦР-ПДРФ (BsoMAI) 54	AA-176 пн AG-176 + 91 + 85 пн GG-91 + 85 пн	Harries L. et al., 1997

Результаты и обсуждение

Группа генов детоксикации фазы I представлена генами суперсемейства цитохрома P-450, а также нецитохромных окислителей. Один из наиболее известных представителей семейства цитохромов P-450 — цитохром P-450 1A1 (арил-гидрокарбонкарбоксилаза), кодируется геном CYP1A1.

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе представлен в таблице 2.

Статистический анализ не выявил достоверных различий по распределению частот генотипов гена CYP1A1 между больными ГЛПС и в контрольной группе.

Данные по изучению полиморфизма гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, гетерозиготный генотип 1A2C достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2=11,1$; $P=0,001$; $OR=4,47$; $95\%CI=1,84\div10,86$).

На следующем этапе мы изучили полиморфизм генов детоксикации фазы II у больных ГЛПС. Данные, полученные при изучении генотипов гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе, представлены в таблице 4.

Сравнительный анализ распределения частот генотипов гена GSTP1 выявил статистически значимые различия между общей выборкой больных и контрольной группой. Несмотря на то, что в обеих группах чаще встречается генотип AA, доля лиц с данным генотипом в контроле оказалась значительно выше — 58,5%, чем среди больных (45,7%). Как следует из представленных в таблице 4 ре-

Таблица 2

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	264	90,4	382	91,39	0,098	0,754	0,89	0,53÷1,49
1A2C	28	9,6	34	8,13	0,292	0,589	1,2	0,71÷2,02
2C2C			2	0,48	0,215	0,643	0,28	0,01÷5,92

Таблица 3

Полиморфизм гена CYP1A1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжёлая форма		ГЛПС среднетяжёлая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A1A	106	83,5	158	95,8	11,131	0,001	0,22	0,09÷0,54
1A2C	21	16,5	7	4,2	11,1	0,001	4,47	1,84÷10,86

Таблица 4

Распределение частот генотипов полиморфизма гена GSTP1 у больных ГЛПС и в контрольной группе

Генотипы	ГЛПС		Контроль		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	133	45,7	247	58,5	11,7	0,001	0,59	0,44÷0,8
AG	150	51,4	166	39,3	10,1	0,001	1,6	1,2÷2,2
GG	9	3	9	2,13	0,63	0,4	1,5	0,57÷3,72

зультатов, гетерозиготный генотип AG в 1,3 раза чаще встречался у больных (51,4%) по сравнению с контрольной группой (39,2%). Статистический анализ подтверждает наличие достоверных различий по частоте гетерозиготного генотипа между группами и позволяет использовать его в качестве генетического маркера, ассоциированного с повышенным риском развития ГЛПС при уровне отношения шансов OR = 1,6 (CI = 1,0 – 2,58).

Статистический анализ не выявил достоверных различий по частоте встречаемости гомозиготного по мутации генотипа GG у больных ГЛПС и в контрольной группе. Это можно объяснить редкой частотой указанного маркера, который встречается лишь на 3 хромосомах из 584 хромосом больных ГЛПС и в 9 случаях из 844 проанализированных хромосом контрольной группы.

Данные по полиморфизму гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания представлены в таблице 5.

Гетерозиготный генотип AG достоверно ассоциировался с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2 = 4,697$; $P = 0,03$; OR = 1,72; 95%CI = 1,08÷2,74).

Нами исследована значимость комбинаций генотипов по локусам CYP1A1 и GSTP1 в клинической характеристике больных ГЛПС (табл. 6).

Как видно из приведенных данных, комбинация генотипов CYP1A1 и GSTP1 в виде 1A2C/AG встречалась только при тяжёлой форме заболевания ГЛПС и достоверно ассоциировалась с тяжёлым течением заболевания ($\chi^2 = 13,274$; $P = 0,0001$; OR = 79,29; 95%CI = 4,36÷1442,6).

Генотипирование больных ГЛПС позволит оценить индивидуальную предрасположенность к тяжёлому течению болезни. На сегодняшний день существует способ определения повышенного рис-

ка тяжелого течения ГЛПС на основе анализа полиморфизма генов таких цитокинов, как фактора некроза опухоли и интерлейкина 1 β [8]. Однако при ГЛПС происходят не только сдвиги в иммунной системе, но и накопление эндотоксинов и нарушение выведения экзотоксинов. Выраженность симптомов интоксикации является одним из критериев тяжелого течения ГЛПС. Известно, что биотрансформация ксенобиотиков и эндогенных веществ является трехступенчатым процессом, который включает в себя их активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение из организма (фаза 3).

В первой фазе детоксикации происходит активация ксенобиотиков с образованием активных промежуточных электрофильных метаболитов. Эта фаза катализируется, главным образом, многочисленным семейством ферментов – цитохромов P-450, которые локализованы в основном в мембранах эндоплазматического ретикула и относятся к микросомальной или монооксигеназной системе метаболизма. Цитохромы P-450 – это гемопротеиды, связывающиеся с мембраной белков, с молекулярным весом 5000 кД [9]. В настоящее время описано 36 семейств генов P-450. У человека суперсемейство цитохрома P-450 (CYP) представлено 57 функционально активными генами и 58 псевдогенами, локализованными на различных хромосомах.

Основная функция цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) заключается в образовании в молекуле ксенобиотика гидрофильной группы. В результате продукты становятся более полярными, благодаря чему происходит детоксикация тысячи веществ [10]. Повышение ферментативной активности цитохрома P-450 1A1 может приводить к накоплению в клетке промежуточных высокотоксичных мета-

Таблица 5

Полиморфизм гена GSTP1 у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС среднетяжелая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
AA	56	44,1	83	50,3	0,875	0,35	0,78	0,49÷1,24
AG	71	55,9	70	42,4	4,697	0,03	1,72	1,08÷2,74
GG			12	7,3	7,875	0,005	0,05	0,0÷0,81

Таблица 6

Комбинации генотипов 1A2C гена CYP1A1 и генотипов AA и AG гена GSTP1, у больных ГЛПС с различной степенью тяжести заболевания

Генотипы	ГЛПС тяжелая форма		ГЛПС среднетяжелая форма		χ^2	p	OR	CI
	Абс.	%	Абс.	%				
1A2C/AA	3	83,5	7	100	13,274	0,0001	0,01	0,0÷0,23
1A2C/AG	18	16,5			13,274	0,0001	79,29	4,36÷1442,6

болитов, а также свободных радикалов и активных форм кислорода, которые в совокупности провоцируют развитие оксидативного стресса.

Мы изучали полиморфизм в 7-м экзоне гена CYP1A1 (A4889G). Данный полиморфизм приводит к замене изолейцина на валин в 462 кодоне аминокислотной последовательности белка, затрагивающей каталитический центр фермента (Hayashi S. et al., 1991). В результате такой замены продуцируется фермент, активность и индукцибельность которого почти в 2 раза выше, чем у фермента без замены (Cosmo G. et al., 1993). Это приводит к увеличению концентрации промежуточных токсических метаболитов фазы I, более выраженным симптомам интоксикации, и, как показали наши исследования, полиморфизм A2455G является одним из предрасполагающих фактор тяжелого течения ГЛПС.

Во время второй фазы детоксикации промежуточные активированные ксенобиотики преобразуются в водорастворимые нетоксичные компоненты, которые выводятся из организма через кожу, почки, кишечник. В этой фазе принимают участие глутатион-S-трансферазы, глюкуронил-трансферазы, сульфотрансферазы, ацетилтрансферазы и другие, среди которых имеются и мутантные формы.

Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами C, N, S, O широкого спектра соединений. Глутатион-S-трансферазы присутствуют в самых разных тканях. Особенно высока их концентрация в печени, плаценте, лёгких, мозге, почках, кишечнике [11]. Суперсемейство глутатионтрансфераз состоит из пяти классов: альфа (α), мю (μ), пи (π), тета (θ) и зет (ζ). Глутатион-опосредованная детоксикация играет важную роль в обеспечении резистентности клеток к перекисному окислению жиров, свободным радикалам, алкилированию белков и предотвращении поломок ДНК. Кроме того, глутатионтрансферазам принадлежит роль внутриклеточных переносчиков билирубина, а также биосинтеза некоторых физиологически активных веществ — простагландинов [12].

Гены детоксикации фазы II представлены в основном генами, контролирующими синтез, суперсемейство глутатионтрансфераз и ариамин-N-ацетилтрансфераз. Глутатион-S-трансферазы катализируют взаимодействие глутамата с электрофильными атомами C, N, S, O широкого спектра соединений. Ген GSTP1 находится на хромосоме 11 (11.g13). Транзиция аденина на гуанин в 313 положении в 5 экзоне гена приводит к замене изолейцина на валин в 105 положении, которая затрагивает последовательность ДНК, кодирующую сайт связывания фермента с определёнными субстратами. Установлена важная роль ферментов GSTP1 в детоксикации пестицидов, а так же в про-

цессе канцерогенеза [13]. F.D. Gilliland et al., (2004) обнаружили, что фермент гена GSTP1 модифицирует воздействие сжиженного газа и дизельного топлива на человека, поскольку в группе лиц, подвергшихся экспозиции и имеющих гетерозиготный генотип, наблюдается повышение IgE и антигистаминов [14].

Наши исследования показали, что генетическими маркерами повышенного риска развития тяжёлого течения ГЛПС являются генотипы AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1). Данный факт можно объяснить тем, что при наличии мутантных форм активность фермента значительно снижается, что сопровождается уменьшением процесса детоксикации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, следовательно, не подвергающиеся метаболическим преобразованиям ксенобиотики и эндотоксины накапливаются в организме, усиливая выраженность синдрома интоксикации при ГЛПС.

Выводы

1. Гетерозиготный генотип AG полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) у жителей Республики Башкортостан ассоциирован с повышенной предрасположенностью к ГЛПС и с тяжёлым течением заболевания.
2. Гетерозиготный генотип 1A2C полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) достоверно ассоциировался с тяжёлым течением ГЛПС.
3. Комбинация генотипов в виде 1A2C/AG генов полиморфного локуса A2455G гена цитохрома P-450 1A1 (CYP1A1) и полиморфного локуса A313G гена глутатион-S-трансферазы класса π (GSTP1) встречается только при тяжёлой форме ГЛПС.

Литература

1. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета. — 2007. — Т. 12., № 1. — С. 57-59.
2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости, течения, осложнений и исходов геморрагической лихорадки с почечным синдромом в крупном промышленном городе / Г.М. Хасанова // Вестник Башкирского университета. — 2007. — Т. 12., № 4. — С. 45-47.
3. Хасанова Г.М., Валишин Д.А., Хасанова А.Н. Клинико-эпидемиологические проявления геморрагической лихорадки с почечным синдромом в период подъёма заболеваемости в республике Башкортостан / Г.М. Хасанова, Д.А. Валишин, А.Н. Хасанова // Международный академический вестник. — 2015. — № 1 (7). — С. 148-150.
4. Ускова Ю.Г., Павелкина В.Ф., Альмяшева Р.З. Интоксикационный синдром и его патогенетическое значение при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Ю.Г. Ускова, В.Ф. Павелкина, Р.З. Альмяшева // Научный альманах. — 2015. — №1 (3). — С. 110–114.
5. Хасанова Г.М. Концентрация тяжёлых металлов в плазме крови при геморрагической лихорадке с почечным синдромом в различные периоды болезни / Г.М. Хасанова,

Д.А. Валишин // Сибирский медицинский журнал. - Иркутск, 2009. - №4. - С. 101 - 102.

6. Рошупкин В.И. Клиника, диагностика и лечение геморрагических лихорадок: Методические рекомендации для врачей / В.И. Рошупкин, В.Н. Лазарев, В.А. Фигурнова. — М., 1989. — 28 с.

7. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology / C.C. Mathew // Ed. J.M. Walker. — 2004 Jan. — Vol. 2 (1). — P. 31 - 4.

8. Хабелова Т.А. Клинико-патогенетическое значение полиморфизма генов цитокинов и индуцибельной синтазы оксида азота у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в Республике Башкортостан: автореф. дис. на соиск. ... канд. мед. наук / Т.А. Хабелова. - Москва, 2007. - 23 с.

9. Кольман Л. Наглядная биохимия / Л. Кольман, Н.Г. Рем. — М.: Мир, 2000. — 469 с.

10. Nelson Ch.P. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1 / Ch.P. Nelson, L.C.R. Kidd, J. Sauvageot [et al.] // Cancer research. — 2001. — Vol. 161. — P. 103 - 109.

11. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease/ T. Ishii, T. Matsuse, S. Teramoto [et al.] // Thorax. — 1999 Jan. — Vol. 54 (1). — P. 693 - 6.

12. McLellan R. Characterisation of Human Glutathione S-Transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity / R. McLellan, M. Oscarson, A.K. Alexandrie [et al.] // Mol. Pharmacol. — 1997. — Vol. 52, № 6. — P. 958 - 965.

13. Menegon A. Parkinson disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms / A. Menegon, P.G. Board, A.C. Blackburn [et al.] // Lancet. — 1998. Oct. 24 — 352 (9137). — P. 1344 - 1346.

14. Gilliland F.D. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study / F.D. Gilliland, Y.F. Li, A. Saxon [et al.] // Lancet. — 2004. — Vol. 10, № 363. — P. 119 - 125.

References

1. Hasanova G.M. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2007; 1: 57-9 (in Russian).
2. Hasanova G.M. Vestnik Bashkirskogo universiteta. 2007; 4: 45-7 (in Russian).
3. Hasanova G.M., Valishin D.A., Hasanova A.N. Mezhdunarodnyj akademicheskij vestnik. 2015; 1: 148- 50. (in Russian).

4. Uskova Ju.G., Pavelkina V.F., Al'mjasheva R.Z. Nauchnyj al'manah. 2015; 1 (3): 110-14 (in Russian).

5. Hasanova G.M. Sibirskij medicinskij zhurnal. 2009; 4: 101-2 (in Russian).

6. Roshupkin V.I., Lazarev V.N., Figurnova V.A. The clinic, diagnosis and treatment of hemorrhagic fevers: Guidelines for Physicians. Moscow; 1989 (in Russian).

7. Mathew C.C. The isolation of high of molecular weight eucariotic DNA: Methods in Molecular Biology. Ed. J.M. Walker. 2004 Jan; 2 (1): 31 - 4.

8. Habelova T.A. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie polimorfizma genov citokinov i inducibel'noj sintazy oksida azota u bol'nyh gemorragicheskoy lihoradkoj s pochechnym sindromom v Respublike Bashkortostan [Clinico-pathogenetic value of polymorphism of cytokine genes and inducible nitric oxide synthase in patients with hemorrhagic fever with renal syndrome in the Republic of Bashkortostan] [avtoreferat dissertacii]. Moscow (Russia); 2007. 23 p (in Russian).

9. Kol'man L., Rem. N.G. Transparent biochemistry. Moscow; 2000 (in Russian).

10. Nelson Ch.P., Kidd L.C.R., Sauvageot J., et al. Protection against 2-hydroxyamino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine cytotoxicity and DNA adduct formation in human prostate by glutathione S-transferase P1. Cancer research. 2001; 161: 103-9.

11. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, et al. Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) polymorphisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1999 Jan; 54 (1): 693 - 6.

12. McLellan R., Oscarson M., Alexandrie A.K., et al. Characterisation of Human Glutathione S-Transferase M Cluster Containing a Duplicated GSTM1 Gene that Causes Ultrarapid Enzyme Activity. Mol. Pharmacol. 1997; 52, № 6: 958-65.

13. Menegon A., Board P.G., Blackburn A.C., et al. Parkinson disease, pesticides and glutathione transferase polymorphisms. Lancet. 1998 Oct; 352 (9137): 1344 -46.

14. Gilliland F.D., Li Y.F., Saxon A., et al. Effect of glutathione-S-transferase M1 and P1 genotypes on xenobiotic enhancement of allergic responses: randomized, placebo-controlled crossover study. Lancet. 2004; 10, № 363: 119-25.

Работа выполнена при поддержке ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований», проект № 16-04-20105

Авторы:

Хасанова Гузель Миргасимовна — профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.

Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Тутельян Алексей Викторович — заведующий лабораторией внутрибольничных инфекций и эпидемиологического надзора Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор

Тел: (495)305-57-55, e-mail: bio-tav@yandex.ru

Валишин Дамир Асхатович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, главный инфекционист МЗРБ, д.м.н., профессор

Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: damirval@yandex.ru

Хасанова Алия Наилевна — студентка 5 курса лечебного факультета Башкирского государственного медицинского университета, Тел: (347) 250-18-83, факс: (347) 250-28-96, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ ВТОРОЙ ВОЛНЫ ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.В. Рудакова¹, Д.А. Гусев², А.Н. Усков¹, Л.Н. Коновалова¹, Ю.В. Лобзин¹

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

² Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of the second wave of protease inhibitors in the treatment of chronic hepatitis C (genotype 1) in patients not previously treated with antiviral drugs, and for relapsed disease

A.V. Rudakova¹, D.A. Gusev², A.N. Uskov¹, L.N. Konovalova¹, Yu.V. Lobzin¹

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

² Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В терапии хронического гепатита С (ХГС) активно применяются ингибиторы протеазы (ИП).

Целью работы являлась оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы. Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. Предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель и прекращение терапии симепревиrom при отсутствии УВО через 4 недели. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС (10 %) и 10 % торговой наценки. Затраты на прочие противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2015 г.

Результаты. В базовом варианте затраты на противовирусные препараты при назначении в качестве терапии первой линии нарлапревира ниже по сравнению с симепревиrom на 12,2 % (950,6 и 1083,0 тыс. руб. соответственно), а затраты в расчете на пациента с УВО 24 — на 7,8 %. У пациентов после рецидива снижение объема затрат на противовирусные препараты составит при терапии нарлапревиrom по сравнению с симепревиrom 4,3 % (971,3 и 1014,7 тыс. руб., соответственно), а затраты на пациента с УВО 24 снизятся при этом на 25,0 %.

Анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов. Так, при предположении о равной клинической эффективности нарлапревира и симепревира затраты на лечение наивных пациентов будут на 10,6 % ниже при назначении нарлапревира по сравнению с симепревиrom.

Abstract

The protease inhibitors (PI) actively using for the treatment of chronic hepatitis C (CHC).

The aim of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of narlaprevir and simeprevir in the CHC (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapses.

Material and methods. Analysis of the cost-effectiveness of simeprevir and narlaprevir was conducted from the perspective of the health care system and base on QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE and PIONEER clinical trials. The relative risk of achieving SVR 24 compared to the peg-INF + RBV therapy was used in the model.

Treatment discontinuation in patients receiving narlaprevir assumed in the absence of a SVR after 12 weeks and in patients receiving simeprevir in the SVR absence after 4 weeks.

The cost of narlaprevir was calculate based on estimated registration price in case of EDL (essential pharmaceutical list approved by MOH) inclusion, including VAT (10 %) and 10 % as trade margin. Costs of other antiviral products were in line with the results of 2015 average auctions prices.

Results. In the base case costs on antiviral products with narlaprevir as first-line therapy are lower compared with simeprevir by 12,2 % (950,6 and 1083,0 thousand RUR, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 7,8 %. In patients group after relapse costs on antiviral products with narlaprevir as first-line therapy will decrease compared with simeprevir by 4,3 % (971,3 and 1014,7 thousand RUR, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 25,0 %.

The sensitivity analysis demonstrated a high reliability of obtained results. Thus, assuming equal clinical effectiveness of narlaprevir and simeprevir, costs of treatment naïve patients will be 10.6 % lower for narlaprevir group compared to simeprevir group (953,0 and 1066,0 thousand RUR, respectively), and by 12,9 % for the treatment of relapses (957,9 and 1100,0 thousand RUR, respectively).

Conclusions. With comparable clinical efficacy and tolerability of narlaprevir and simeprevir both in treatment-naïve patients and patients with relapse after therapy, which included PEGylated interferon and ribavirin, narlaprevir

вином (953,0 и 1066,0 тыс. руб. соответственно), а при терапии пациентов с рецидивом снижение затрат на противовирусные препараты составит при назначении наларпревира 12,9 % (957,9 и 1100,0 тыс. руб. соответственно).

Выводы. При сопоставимой клинической эффективности и переносимости наларпревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, наларпревир позволяет снизить нагрузку на бюджет. В связи с существенной вариабельностью цен ингибиторов протеазы при реализации региональных программ целесообразно осуществлять выбор с учетом особенностей регионального ценообразования.

Ключевые слова: хронический гепатит С, наивные пациенты, рецидив, симепревир, наларпревир, эффективность затрат.

Введение

В настоящее время в качестве терапии первой линии хронического гепатита С (ХГС) и при рецидиве заболевания рекомендовано использование терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия [1]. К числу используемых при терапии режимов относятся схемы, включающие ингибиторы протеазы, пегилированный интерферон (Пег-ИФ) и рибавирин (РБВ). Ингибиторы протеазы первой волны характеризуются низким генетическим барьером резистентности и эффективностью только в отношении вируса гепатита С (ВГС) 1 генотипа. Ингибиторы протеазы второй волны имеют более высокий барьер резистентности, более высокую активность в отношении ВГС различных генотипов, за исключением генотипа 3, более простые схемы дозирования и улучшенный профиль безопасности [2]. К числу ингибиторов протеазы второй волны относятся зарегистрированные в Российской Федерации симепревир (СПВ) и наларпревир (НПВ), назначаемый в комбинации с ритонавиром.

Эффективность симепревира у наивных пациентов оценивалась в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2, у пациентов после рецидива ХГС — в исследовании ASPIRE [3-5]. Эффективность наларпревира у аналогичных групп пациентов оценивалась в масштабном международном исследовании PIONEER с двойным слепым контролем [6].

reduces the burden on the budget. Due to substantial variability of PI prices, it is advisable to take into account local pricing at regional programs implementation.

Key words: chronic hepatitis C, naive patients, relapse, simeprevir, narlaprevir, cost-effectiveness.

Эффективность симепревира и наларпревира при терапии ХГС представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что эффективность симепревира и наларпревира сопоставима как у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, так и у пациентов с рецидивом после двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ.

При этом добавление как симепревира, так и наларпревира к двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности. Так, частота отмены терапии вследствие побочных эффектов в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и ASPIRE составила 3% vs 3%; 1,6% vs 0,7%, 5% vs 2% в группах ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ и ПЕГ-ИФ + РБВ соответственно, а в исследовании PIONEER частота отмены терапии вследствие побочных эффектов составила 3,2% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ и 6,5% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир [3–6].

Затраты на терапию, включающую противовирусные препараты прямого действия, весьма значительны. В связи с этим при принятии решения об их применении в клинической практике необходимо оценивать не только клиническую эффективность и переносимость схем лечения, но и фармакоэкономические аспекты их применения.

Цель исследования — оценка эффективности затрат на наларпревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее

Таблица 1

Эффективность ингибиторов протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип) (УВО 24,%)

Пациенты	Симепревир (QUEST-1; QUEST-2; ASPIRE) [3–5]			Наларпревир (PIONEER) [6]		
	ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ vs ПЕГ-ИФ + РБВ)	ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир vs ПЕГ-ИФ + РБВ)
Наивные пациенты	81	50	1,62	88	57	1,54
Рецидив ХГС	85	37	2,30	88	29	3,03

противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы

Анализ эффективности затрат на симепревид и нарлапревид проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER [3–6]. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. При расчете использовали средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и PIONEER у наивных пациентов (52%) и средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследованиях ASPIRE и PIONEER у пациентов с рецидивом – 33% [3–5].

Длительность терапии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ у всех пациентов в соответствии с дизайном исследования PIONEER составила при расчете 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревид, при отсутствии УВО через 12 недель терапии.

Длительность терапии СПВ + Пег-ИФ + РБВ

составляла у всех пациентов 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали, что, в соответствии с инструкцией по применению симепревира терапию прекращают при отсутствии УВО через 4 недели.

В связи с сопоставимым профилем безопасности препаратов учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2015 г. (www.zakupki.gov.ru): симепревид (Совриад) капс. 150 мг № 28 – 325 288,71 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Пегасис) 180 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 – 9630,72 руб., рибавирин таб. 250 мг № 30 – 526,00 руб., ритонавир (Норвир) 100 мг № 60 – 3730,58 руб. Затраты на нарлапревид рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и 10% торговой наценки – 100 мг № 56 – 242 000 руб. (цена регистрации – 200 тыс. руб.)

Таблица 2

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип)

Параметры	СПВ + Пег-ИФ + РБВ		НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ	
	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ
Затраты на терапию, тыс. руб.	1083,0	1014,7	950,6	971,3
УВО 24, %	0,84	0,76	0,80	0,97
Затраты / эффективность, тыс. руб./ пациента с УВО 24	1289,3	1335,1	1188,3	1001,3

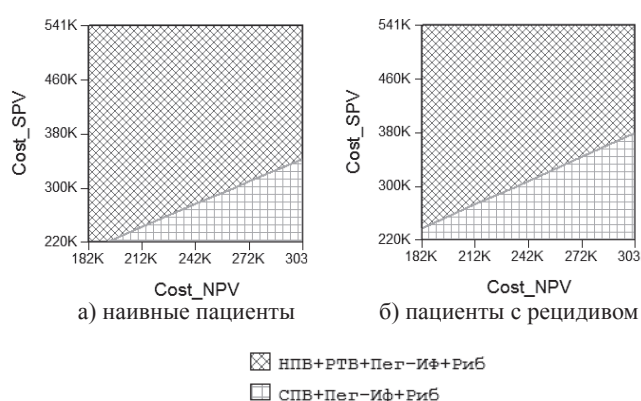


Рис. Влияние изменения стоимости нарлапревира и симепревира на объем затрат на противовирусную терапию пациентов с ХГС (заштрихованные области означают, что затраты на лечение НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ или СПВ + Пег-ИФ + РБВ при соответствующем соотношении стоимости нарлапревира и симепревира минимальны)

Результаты и обсуждение

Результаты оценки представлены в таблице 2.

Очевидно, что тройная терапия с нарлапревидом, назначаемая в первой линии, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости экономически более выгодна, чем вариант с назначением в первой линии симепревира. При этом нагрузка на бюджет при назначении в качестве терапии первой линии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ снизится по сравнению с СПВ + Пег-ИФ + РБВ на 12,2%, а затраты в расчете на пациента с УВО 24 – на 7,8%.

У пациентов после рецидива снижение нагрузки на бюджет составит при терапии нарлапревидом по сравнению с симепревидом 4,3%, а затраты на пациента с УВО 24 будут ниже на 25,0%.

При анализе чувствительности оценивали влияние на результат изменения цены симепревира в реальных пределах (220,0 тыс. руб. – 540,5 тыс. руб. за упаковку), а цены нарлапревира – на 25%

по сравнению с базовым вариантом. Кроме того, вследствие отсутствия прямых сравнительных исследований и сопоставимой абсолютной частоты УВО 24 в группах симепревира и наларпревира (без учета частоты УВО 24 в группе Пер-ИФ + РБВ) оценивали вариант с равной клинической эффективностью наларпревира и симепревира.

Результаты анализа чувствительности к изменению стоимости наларпревира и симепревира представлены на рисунке.

Из рисунка видно, что при изменении стоимости симепревира в реальных пределах и наларпревира на 25% от базового варианта в большинстве случаев затраты на лечение наларпревиром будут минимальны.

При предположении о равной эффективности наларпревира и симепревира (82% у naïвных пациентов и 86% у пациентов с рецидивом) предполагаемая стоимость лечения naïвных пациентов будет на 10,6% ниже при назначении наларпревира по сравнению с симепревиrom (953,0 и 1066,0 тыс. руб. соответственно). При терапии пациентов с рецидивом снижение нагрузки на бюджет при назначении наларпревира составит 12,9% (957,9 и 1100,0 тыс. руб. соответственно).

Таким образом, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости наларпревира и симепревира как у naïвных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, наларпревир позволяет снизить нагрузку на бюджет. В связи с существенной вариабельностью цен ингибиторов протеазы при реализации региональных программ целесообразно осуществлять выбор с учетом особенностей регионального ценообразования.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199 – 236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Гусев Денис Александрович — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел. +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail stepanova-work@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.

4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014; 384: 403-13.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы наларпревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) / И.Г. Бакулин, Д.Т. Абдурахманов, П.О. Богомолов // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02–03.03.2016. — С. 20.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199 – 236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.
3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.
4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014;384:403-13.
5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.
6. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty is-sledovaniya 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy narlaprevira u per-vichnyh i ranee lechennyh bol'nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovanie PIONEER) // Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokaza-tel'noj mediciny v klinicheskuyu praktiku», 02-03.03.2016, str.21.

ОБЩАЯ АЛЛЕРГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ У ПРИВИТОГО – ВСЕГДА ЛИ «ВИНОВАТА» ВАКЦИНА? (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

С.М. Харит, И.В.Фридман, А.А. Рулева

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

Common allergic reactions in the graft – if «fault» is always vaccine? (clinical case)

S.M. Kharit, I.V. Fridman, A.A. Ruleva

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

Нежелательные аллергические осложнения на вакцинацию развиваются в виде местных или общих проявлений, как правило, при повторном введении вакцин. Они обусловлены повышенной чувствительностью организма привитого к компонентам вакцин, преимущественно к балластным веществам (консервантам – формальдегиду, мертиоляту, феноксиэтанолу, сорбенту – гидроокиси алюминия, гетерологичным белкам – альбумину и яичному белку, антибиотикам), которые включены в состав вакцин.

Наиболее часто местные аллергические реакции регистрируются после введения неживых вакцин, содержащих в качестве сорбента гидроксид алюминия. При использовании живых вакцин местные аллергические реакции наблюдаются реже и также связаны с дополнительными веществами, входящими в препарат. Клинические проявления местных аллергических осложнений – гиперемия и отек (уплотнение) более 8 см в диаметре в месте введения вакцинного препарата. По классификации ВОЗ местной реакцией считают отек и гиперемию, распространяющиеся за пределы близлежащего сустава или занимающие более половины участка тела в области проведения прививки, а также болезненность, гиперемию, отек (вне зависимости от размеров), сохраняющиеся более 3 дней. В редких случаях при использовании вакцин, содержащих гидроксид алюминия, возможно формирование асептического абсцесса. Патогенез местных аллергических осложнений, как правило, связан с реакцией гиперчувствительности замедленного типа [1–3]. Срок появления местных аллергических реакций при использовании как неживых вакцин, так и живых приходится на первые 1–3 дня после иммунизации.

Общие аллергические осложнения встречаются существенно реже. К крайне редким относятся анафилактический шок и анафилактоидная реакция, частота которых 1 на 1 000 000 доз вакцин, используемых для вакцинации в рамках календаря прививок. Несколько чаще – 1 на 50–100 000 доз

развиваются общие аллергические осложнения по типу крапивницы, различных аллергических сыпей; отек Квинке. Общие аллергические реакции (анафилактический шок, крапивница) развиваются по механизму реакций I типа – гиперчувствительности немедленного типа. Сроки их возникновения при введении неживых вакцин в первые 1–3 дня после прививки, при введении живых вакцин чаще с 4–5-го по 14-й день (в периоде разгара вакцинации). Они развиваются наиболее часто по IgE зависимому типу. Примерно у половины пациентов крапивница сочетается с отеком Квинке. Отеки Квинке могут локализоваться на лице, в полости рта, поражать дыхательную систему, что проявляется осиплостью голоса, лающим кашлем, приступами кашля, удушья, вплоть до асфиксии. В 30% случаев возможны отеки в желудочно-кишечном тракте, что реализуется клинически в виде тошноты, рвоты, метеоризма, непроходимости. При поражении нервной системы возможны головная боль, головокружение, тошнота, рвота, менингеальные явления.

При постановке диагноза общей аллергической реакции (осложнения) на вакцинацию ведущими являются сроки появления симптомов после введения вакцины, сведения о повторном ее введении и отсутствие других возможных причин аллергии [4, 5].

Однако эти критерии в ряде случаев не позволяют правильно установить связь с проведенной вакцинацией. В представленном примере правильная оценка причин развившейся аллергической реакции была осуществлена практически через год.

Ребенок С.А., 1 мес. поступила в НИИДИ в день вакцинации с жалобами на аллергическую сыпь, с диагнозом «необычная реакция на вакцинацию».

Из анамнеза болезни известно, что 3.05 сделана вторая прививка против гепатита В. Через несколько часов подъем температуры тела до 37,5°C, появилась аллергическая сыпь типа крапивницы на кистях, стопах, конечностях, туловище, а также отек, гиперемия вокруг локтевых и коленных суставов. Одновременно жидкий стул после каждого кормления, срыгивания.

Из анамнеза жизни: ребенок от 1-й беременности. У матери папилломатоз гортани, хронический пиелонефрит, уреоплазмоз, удаление яичника (из-за апоплексии), в оставшемся — поликистоз, аднексит. Роды на 37-й неделе, вес при рождении 2850 г, длина — 49 см. Прививки в р/доме: БЦЖ 30.03.05, V1 п/гепатита В. 1-ю прививку от гепатита В в роддоме перенесла бессимптомно. В возрасте 1 мес. на профилактическом приеме в поликлинике (29.04.) установлено, что девочка прибавила в весе 260 г за 1 месяц и с 29.04. была введена для докорма смесь «Фрисовом». Через 4 дня на повторном приеме выявлено, что за 4 дня прибавка веса 250 г, посчитали ребенка здоровым и привили (V2 гепатит В).

В стационаре со дня поступления получала внутримышечно гормоны (преднизолон), антигистаминные, адсорбенты, биопрепараты (бифидорм), ферменты (креон). С 5.05. на фоне преднизолона сыпь стала угасать, с 6.05. отеки прошли, на месте сыпи — «пестрота» кожи. За сутки пребывания в стационаре обращали на себя внимание упорные срыгивания и жидкий стул при уменьшении аллергической симптоматики. Высказано предположение о непереносимости белка коровьего молока. Проведена смена питания. После введения гидролизатной смеси «Дамил-пепти», со следующего дня перестала срыгивать, нормализовался стул, девочка стала прибывать в весе. Аллергическая реакция ушла полностью за 2 дня.

При обследовании в стационаре в клинических анализах крови — при поступлении анемия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, выраженная эозинофилия. К моменту выписки — тенденция к нормализации показателей клинического анализа крови (табл.).

При обследовании кала (с учетом жидкого стула с поступления) в копрограмме — детрит 1, крахмал 1, жирные кислоты 1, мыла 1, слизь. В посеве кала патогенной и условно-патогенной флоры не выявлено. Анализ мочи: реакция кислая, белок — 0,033 г/л; эпителий плоский = 2, лейкоциты = 0–2, эритроциты измененные = 2, слизь = 2, бактерии = 4. Проведено ЭКГ: ритм синусовый, отклонение электрической оси вправо, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, умеренные нарушения процессов реполяризации желудочков.

На основании клинических проявлений общей аллергической реакции в виде распространенной

крапивницы с кратковременной тромбоцитопенией, выраженной эозинофилией, развившихся в день проведения второго введения вакцины против гепатита В, основной диагноз был сформулирован следующим образом: Поствакцинальное осложнение — патологическая общая аллергическая реакция на 2 вакцинацию против гепатита В. В связи с выявленной эмпирически (путем смены питания) непереносимости белка коровьего молока, проявлявшейся срыгиванием, рвотой, поносом после назначения молочной смеси и исчезновение данной симптоматики практически сразу после ее отмены, в качестве сопутствующего диагноза были выставлены: лактазная недостаточность, гастроинтестинальная форма. Пищевая аллергия. Гипотрофия 2–3 степени.

В связи с гипотрофией девочка была переведена из НИИДИ в соматическое отделение другой больницы, где посчитали мало обоснованным перевод на другое питание и вернулись к вскармливанию молочной смесью. С первых суток назначения смеси возобновились срыгивания, появилась рвота, частый жидкий стул. Девочка была переведена в следующий стационар с подозрением на пилоростеноз, высокую непроходимость с жалобами на неукротимую рвоту «фонтаном», гипотрофию. После перевода хирургический диагноз был отменен, вновь отменена молочная смесь на «Альфаре», однако в связи с заболеванием ребенка ОРЗ лечилась в течение двух недель с диагнозом: ОРВИ, обструктивный бронхит; сопутствующие: гипотрофия II, нормохромная анемия, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, дисбактериоз, пищевая аллергия на белок коровьего молока. В анализах крови сохранялась длительно эозинофилия (от 28.05 э-27, от 2.06 э-34, от 16.06 э-6).

В возрасте 6 мес. 28.09. консультирована по поводу дальнейших прививок в поликлинике НИИДИ. Вскармливается смесью «Альфаре» и кашей. По-прежнему отстаёт в весе, вес в 6 мес. — 6640 г. Больше ничем не болела. Срыгиваний, рвот нет. Стул густой кашицеобразный. График прививок: трехкратное введение бесклеточной коклюшной пентавалентной вакцины на фоне приема фенистила по 6–8 капель 3 раза в день со дня прививки в течение 7 дней. Привита, реакций на вакцинацию не было. В связи с тем, что на введение вакцин не было никаких реакций, а также с установлен-

Таблица

Показатели клинического анализа крови при поступлении и перед выпиской

	Эр	Гем	Тр	Лц	п/я	с/я	лф	м	э/ф	СОЭ
№ 1	$3,0 \cdot 10^{12}/л$	108 г/л	$70 \cdot 10^9/л$	$13,0 \cdot 10^9/л$	5%	22%	40%	7%	23%	10 мм/ч
№ 2	$3,6 \cdot 10^{12}/л$	124 г/л	$240 \cdot 10^9/л$	$11,0 \cdot 10^9/л$	2%	36%	43%	4	15%	6 мм/ч

ной аллергией на молоко, было сделано заключение, что аллергическая реакция, которую ребенок перенес в возрасте 1 мес., была обусловлена смесью, получаемой ребенком в течение 4 дней до прививки против гепатита В. В возрасте 1 года обследована на наличие антител к вирусу гепатита В (антиHBsAg), титры нулевые. Проведена третья прививка против гепатита в 1 год — вакциной Эн-джерикс, никаких реакций в поствакцинальном периоде не возникло. Таким образом, через год стало понятно, что первоначальное заключение о наличии поствакцинального осложнения было не объективным. Данный случай еще раз демонстрирует важность соблюдения одного из принципов проведения прививок, особенно для аллергиков, — не вводить новые продукты питания до или сразу после прививок, а если это проведено, то вакцинацию осуществлять через неделю после введения новых продуктов.

Литература

1. M. Erlewyn-Lajeunesse, L. P. Hunt, P. T. Heath, A. Finn, Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. Downloaded from adc.bmj.com on May 20, 2013 — Published by group.bmj.com
2. A. Vanlandera, K. Hoppenbrouwers Review Anaphylaxis after vaccination of children: Review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium Vaccine xxx (2014) xxx—xxx <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.096>
3. M. M. McNeil, E. S. Weintraub, J. Duffy, L. Sukumaran, S. J. Jacobsen, N. P. Klein, S. J. Hambidge, G. M. Lee, L. A. Jackson, S. A. Irving, J. P. King, E. O. Kharbanda, R. A. Bed-

narczyk, F. DeStefano Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults (J Allergy Clin Immunol 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>)

4. Методические указания МУ 3.3.1879-04 «Расследование поствакцинальных осложнений».

5. Постановление правительства Российской Федерации «Перечень поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий» от 02.08.99 № 885.

References

1. M. Erlewyn-Lajeunesse, L. P. Hunt, P. T. Heath, A. Finn, Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. Downloaded from adc.bmj.com on May 20, 2013 — Published by group.bmj.com
2. A. Vanlandera, K. Hoppenbrouwers Review Anaphylaxis after vaccination of children: Review of literature and recommendations for vaccination in child and school health services in Belgium Vaccine xxx (2014) xxx—xxx <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.096>
3. M. M. McNeil, E. S. Weintraub, J. Duffy, L. Sukumaran, S. J. Jacobsen, N. P. Klein, S. J. Hambidge, G. M. Lee, L. A. Jackson, S. A. Irving, J. P. King, E. O. Kharbanda, R. A. Bednarczyk, F. DeStefano Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults (J Allergy Clin Immunol 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>)
4. Guidelines MU 3.3.1879-04 "Investigation of post-vaccination complications.
5. "Russian Federation Government Resolution "list of post-vaccination complications caused by preventive vaccinations included in the national calendar of preventive vaccinations, and preventive vaccination for epidemic indications entitling citizens to government lump sums" from 02.08.99 N 885.

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: +7-905-213-53-23, e-mail: kharit-s@mail.ru

Фригман Ирина Владимировна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-952-205-29-59, e-mail: fridiv@mail.ru

Рулева Анна Александровна — младший научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: +7-921-929-01-98, e-mail: ruleanna@yandex.ru

ТАЛАНТЛИВЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬ И РАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРАКТИК (К 60-ЛЕТИЮ АЛЕКСЕЯ АВЕНИРОВИЧА ЯКОВЛЕВА)

Профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и венерологии Санкт-Петербургского университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина Алексей Авенирович Яковлев родился 28 марта 1956 г. в г. Ленинграде во врачебной семье. Отец — Аvenir Михайлович Яковлев, полковник в отставке, профессор-микробиолог, многие годы заведовал кафедрой микробиологии в Ленинградском педиатрическом медицинском институте, мать — Светлана Дмитриевна Яковлева, по образованию врач-микробиолог, работала в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, рано ушла из жизни. Вторая супруга отца — Зоя Константиновна Колб тоже имела медицинское образование и работала заведующей лабораторией Микологического центра МАПО, а затем заведующей вирусологической лабораторией 1 ЛМИ им. акад. И.П. Павлова. Родители оказали влияние на формирование мировоззрения Алексея Авенировича, сумели привить любовь к медицине, к медицинской науке.

Поступив в 1972 г. в Первый Ленинградский медицинский институт им. академика И.П. Павлова, Алексей Авенирович сразу принял активное участие в научной работе на кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии, опубликовал две научные работы, посвященные вирусным инфекционным заболеваниям. После клинической ординатуры в 1980 г. и успешной защиты кандидатской диссертации в 1983 г. на тему «Клинико-иммунологическая характеристика острого вирусного гепатита у лиц пожилого и старческого возраста» он не остановился на достигнутом и далее продолжал научные исследования, работая ассистентом кафедры инфекционных болезней в Первом Ленинградском медицинском институте им. акад. И.П. Павлова. Трудился в Ленинградском институте ядерной физики («Бреслеровском центре») совместно с профессором В.А. Носкиным и его сотрудниками в области лазерной корреляционной спектроскопии для анализа биологических жидкостей. Первым в мире он применил метод лазерной корреляционной спектроскопии в диагностических целях и совместно с математиками в 1985—1992 гг. создал компьютерную модель прогнозирования течения вирусного гепатита. В 1987 г. в Лондоне получил первое место в мире на Всемирном конкурсе молодых ученых и был представлен к пре-



мии компании «Abbott» за лучшую научную работу по созданию новых принципов диагностики и исследования патогенеза вирусных гепатитов.

В 1992 г. блестяще защитил докторскую диссертацию на тему «Клинико-патогенетическая характеристика вирусного гепатита В с учетом распределения макромолекулярных структур сыворотки крови», на десятилетия обогнавшую методики прогнозирования течения HBV-инфекции. После защиты много и плодотворно занимался с аспирантами, руководил научными исследованиями, получил звание профессора. В 1993 г. был избран по конкурсу на должность руководителя специализированной (волонтерской) клиники Министерства здравоохранения России, руководил научными клиническими испытаниями совместно с зарубежными исследователями (компания Searle). Он возглавил специализированную клинику по лечению вирусного гепатита в НИИ гриппа РАМН России, успешно занимался испытаниями новых противовирусных препаратов, сотрудничал с крупнейшими фармацевтическими компаниями мира. Впервые в России в 1993 г. Алексей Авенирович организовал лечение больных хроническими вирусными гепатитами с использованием инновационной в те годы методики интерферонотерапии, что соответствовало уровню мировых стандартов. В письме президента академии медицинских наук В.И. Покровского от 18 мая 1994 г. так и было указано, что «..академия РАМН одобряет

и поддерживает деятельность отделения для лечения больных вирусным гепатитом, как оказывающую современную и высококвалифицированную медицинскую помощь инфекционным больным в Санкт-Петербурге». Результатом исследовательской работы явились 20 рационализаторских предложений и 10 научных изобретений.

Испытание новых противовирусных препаратов для лечения вирусных гепатитов он успешно продолжает и в настоящее время совместно с крупнейшими фармакологическими кампаниями мира. Одновременно продолжает активную преподавательскую работу с врачами и студентами, приглашается для чтения лекций для финских, шведских врачей, приглашался также для ведения международных симпозиумов компаний «Roche», «Shering-Plough», «Smith-Kline Beecham». В 1994 г. был официальным консультантом Игр доброй воли. С 1998 по 2000 г. являлся координатором группы № 1 эпидемиологии и тестирования ВИЧ/СПИД Российско-Канадского проекта. Многие годы читает вебинары по инфекционным болезням для специалистов всей России.

В 1994 г. А.А. Яковлев был назначен главным врачом Городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина. За работу в этой должности он показал себя не только как ученый и высококвалифицированный врач-инфекционист, но и как руководитель, свободно ориентирующийся в экономике переходного периода, так как в 1995 г. прошел обучение в японской бизнес-школе компании «ISKRA» в г. Токио и в 1997 г. окончил шведскую бизнес-школу в г. Стокгольме. Алексей Авенирович успешно руководит этим крупнейшим лечебно-профилактическим учреждением уже 22 года, и за этот период инфекционная больница значительно расширила свою структуру и претерпела ряд серьезных реорганизаций. Было открыто второе отделение реанимации и интенсивной терапии, открыты два дневных стационара для лечения и наблюдения ВИЧ-инфицированных пациентов, больных вирусными гепатитами, создана первая в медицинских учреждениях Российской Федерации медико-социальная служба. Алексей Авенирович, будучи главным врачом и постоянно внедряя новые передовые диагностические и лечебные технологии, добился того, чтобы инфекционный стационар функционировал как многопрофильное медицинское учреждение. Больница работает по широкой комплексной программе борьбы с ВИЧ-инфекцией, оказывается хирургическая, акушерско-гинекологическая помощь ВИЧ-инфицированным пациентам, в том числе осуществляется профилактика перинатальной ВИЧ-трансмиссии. В 1996 г. в Каннах получил приз «Золотая пальма» за организацию медицинского менеджмента. В 2003 г. награжден знаком «Отлич-

нику здравоохранения», приказом МЧС — знаком «За заслуги» и знаком «10 лет ФСКН России». В 2007 г. ему присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», имеет медаль «Ветеран труда». В 1997 г. А.А.Яковлеву присуждена Премия Больничного фонда Святой Ксении как лучшему главному врачу Санкт-Петербурга за качество и профессионализм в здравоохранении.

С 1997 г. А.А. Яковлев преподает на медицинском факультете Санкт-Петербургского государственного университета, вложив большой труд в создание кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии, которой он в настоящее время заведует. При этом научно-исследовательскую работу в университете он сочетает с руководящей работой в больнице. Ни на день он не прекращает лечебную и научно-педагогическую работу. Сотрудничал и имеет совместные изобретения с корифеем отечественной гепатологии академиком А.Ф. Блюгером, профессором Ивановым (изобретателем, предложившим метод ядерно-магнитного резонанса для медицинских исследований), сотни работ опубликованы совместно с выдающимся ученым профессором А.Г. Рахмановой. Под его руководством защищено 6 кандидатских диссертаций, он автор свыше 300 публикаций в отечественных и зарубежных изданиях, включая несколько монографий и методических пособий. Индекс Хирша его работ в «Scopus» является одним из самых высоких среди научного цитирования инфекционистов России. Постоянно является членом ученых советов высших медицинских учебных заведений Санкт-Петербурга и на протяжении многих лет выполняет работу оппонирования кандидатских и докторских диссертаций. Много лет является членом редакционной коллегии журналов «Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина», «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Журнал инфектологии».

Алексей Авенирович — член Европейской ассоциации гастроэнтерологов, член общества иммунологии и иммунореабилитации (EASL), член Попечительского Совета областной тюремной больницы им Ф.П. Гааза ГУФСИН, член методической комиссии Министерства здравоохранения по инфекционным болезням, включая ВИЧ-инфекцию.

Является членом городской аттестационной комиссии при Комитете по здравоохранению по специальности «Эпидемиология», «Инфекционные болезни», членом «Общества иммунологии и иммунореабилитации».

А.А. Яковлев неоднократно представлял здравоохранение Санкт-Петербурга на парламентских слушаниях в Государственной Думе. Награжден медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2004 г.), юбилейной медалью «100 лет профсою-

зам России» (2006 г.), имеет благодарности от Президента РФ, от Правительства Санкт-Петербурга.

Работа Алексея Авенировича имеет также и международное признание: он был признан лучшим главным врачом в 1996 г. Российско-Американским Фондом, отмечен благодарностью от медицинской службы Белого Дома США. Он является одним из учредителей Международного конкурса классической музыки «Дворцы Санкт-Петербурга», персональным участником Санкт-Петербургского ежегодника «Известные влиятельные люди города».

Алексей Авенирович свободно владеет английским языком, много ездит по всему миру, сотрудничает с зарубежными медицинскими университетами, участвует в реализации совместных проектов и программ, часто выезжает с докладами на международные симпозиумы. Это современный ученый-исследователь с передовым мировоззре-

нием и масштабным мышлением, беззаветно служащий инфекционному и эпидемиологическому делу в течение многих лет. Это успешный руководитель большого инфекционного стационара, это врач с высокой профессиональной честью и человек с большим оптимизмом и темпераментом, высоким человеческим достоинством. Он открыт, деятелен и полон творческих планов.

Поздравляем его со знаменательной датой — 60-летием и желаем никогда не останавливаться, поднимать новые вопросы инфектологии, совершенствовать работу инфекционно-эпидемиологической службы города, решать научные и практические задачи в медицине, воспитывать новые поколения инфекционистов и эпидемиологов. Удачи Вам, Алексей Авенирович! Успехов, счастья и здоровья!

К 50-ЛЕТИЮ ДМИТРИЯ АНАТОЛЬЕВИЧА ЛИОЗНОВА

21 марта 2016 г. отметил свой юбилей заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова доктор медицинских наук Дмитрий Анатольевич Лиознов.

Дмитрий Анатольевич родился в г. Ленинграде, окончил с отличием лечебный факультет СПбГМИ им. И.П. Павлова в 1994 г. На кафедру он пришел еще студентом, с большим интересом занимался в СНО и был зачислен в клиническую ординатуру. Затем успешно завершил обучение в очной аспирантуре с блестящей (был отмечен стипендией Президента Российской Федерации) защитой кандидатской диссертации в 1999 г. на тему «Течение дизентерии Флекснера у больных, злоупотребляющих алкоголем». Имеет благодарность Министерства здравоохранения Российской Федерации (1999 г.).

Научно-исследовательские интересы Дмитрия Анатольевича после защиты кандидатской диссертации были связаны с тогда еще новой и до настоящего времени одной из наиболее актуальных проблем — ВИЧ-инфекцией. Высокий уровень компетенции был подкреплен зарубежными стажировками по клиническим вопросам ВИЧ-инфекции (2002 г., США), общественному здравоохранению и профилактической медицине (2003 г., США), эпидемиологии и биостатистике (2005 г., США), по работе комитета по оценке безопасности мультирегиональных клинических исследований (2013 г., США), а также активным участием в международных и всероссийских форумах.

В 2010 г. он успешно защитил докторскую диссертацию «Коморбидность гемоконтактных вирусных инфекций и наркологических заболеваний у лиц молодого возраста» по проблеме ВИЧ-инфекции. Как крупный специалист в этой области руководил Северо-Западным окружным центром по профилактике и борьбе со СПИД ФБУН НИИЭМ имени Пастера. Исполнял обязанности ответственного секретаря Программного комитета «Наука и медицина» Пятой конференции по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии.

Является членом президиума Ассоциации врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области и Президиума Санкт-Петербургского отделения Российского Красного Креста, входит в состав редколлегии нескольких



научных профессиональных журналов. Дмитрий Анатольевич является членом учёного и научного советов, а также диссертационного совета ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.

Дмитрий Анатольевич обладает незаурядными организаторскими способностями. В 2006—2011 гг. одновременно с работой на кафедре возглавлял Институт сестринского образования, совмещал должность проректора по сестринскому образованию. В настоящее время руководит Центром непрерывного медицинского образования университета.

В 2011 г. Д.А. Лиознов возглавил кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии — высококвалифицированный преподаватель, клиницист, опытный организатор, автор множества статей в отечественных и зарубежных журналах, учебно-методических изданий, включая учебники и справочники.

В 2016 г. поощрен благодарностью Президента Российской Федерации за заслуги в оказании гуманитарной помощи по организации комплекса противоэпидемических мероприятий и диагностики лихорадки Эбола на территории Гвинейской Республики.

Дмитрий Анатольевич — человек удивительной энергии, большой эрудиции, феноменальной работоспособности и понимания ответственности, открыт к общению, обаятелен, с тонким чувством юмора, является бесспорным авторитетом для коллег, учащихся и пациентов.

Коллектив кафедры сердечно поздравляет Дмитрия Анатольевича с 50-летием, желает ему удачи и успехов во всех начинаниях!

К 25-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ У ДЕТЕЙ ФП И ДПО САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО ПЕДИАТРИЧЕСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Кафедра инфекционных болезней у детей факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки ГОУ ВПО СПбГПМА Росздрава была создана 4 февраля 1991 г. по инициативе ректора ЛПМИ д.м.н. профессора Вячеслава Петровича Алферова и на основании решения Министерства здравоохранения РФ. Основателем кафедры и первым ее заведующим была директор НИИ детских инфекций д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова. Основной базой кафедры стала клиника НИИ детских инфекций.

При формировании кадрового состава кафедры В.В. Иванова руководствовалась принципом профильной ориентации преподавателей, т.е. каждую проблему преподавал руководитель или сотрудник профильного научного отдела НИИДИ, все преподаватели были педиатры, имели смежные специализации, что позволяло профессорско-преподавательскому составу кафедры умело оперировать данными междисциплинарных связей, преломляя их к профильной патологии. Это и стало визитной карточкой всей последующей творческой деятельности кафедры и это определяло и определяет востребованность кафедры, ее индивидуальность.

Обязательное включение с 1993 г. в программу профессиональной переподготовки врачей основ вакцинопрофилактики, тактики разработки индивидуальной программы вакцинации детей, в том числе и с хронической патологией, иммунодефицитными состояниями, детей групп риска, явилось еще одной особенностью кафедры. Появилось осознание того, что, повышая профессиональный уровень врачей по вопросам инфекционных болезней и иммунопрофилактики, без вовлечения в этот процесс среднего медицинского персонала проблему совершенствования оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией не решить.

В этой связи с 1996 г. на кафедре были разработаны программы профессиональной переподготовки медицинских сестер по профильным вопросам, причем образование среднего персонала поликлинического звена отличалось от стационарного. Эти циклы обучения стали пользоваться высокой популярностью, которая сохраняется до настоящего времени. В организацию и становление кафедры огромный вклад внесли к.м.н. Фарфонтова Елизавета Григорьевна, д.м.н. профессор



Коллектив кафедры: в первом ряду слева направо Фивейская Н.В., к.м.н. Сиземов А.Н., профессор Харит С.М., профессор Скрипченко Н.В., профессор Бабаченко И.В., профессор Горячева Л.Г.; второй ряд слева направо к.м.н. Левина А.С., Ныrkova О.И., доцент Рогозина Н.В., к.м.н. Иванова М.В., доцент Бехтерева М.К., Рулева А.А., д.м.н. Иванова Г.П.

Сорокина Маргарита Николаевна, д.м.н. профессор Цыбульский Эдуард Кузьмич, к.м.н. Курбатова Галина Павловна и др. Член-корреспондент РАН, д.м.н. профессор Вера Васильевна Иванова возглавляла кафедру до ноября 2008 г., а с 1 ноября 2008 г. (Приказ № 2142 от 29.10.2008 г.) передала руководство кафедрой своей ученице доктору медицинских наук профессору Наталье Викторовне Скрипченко, которая бережно хранит традиции, заложенные своим учителем.

В это время на кафедре повышается статус преподавателей, вводится 2 ставки профессора (ранее было лишь 0,5 ставки) и 1 ставка доцента. Начинается обучение клинических ординаторов, аспирантов и интернов. Появляется 5 новых клинических баз, включая Республиканскую клиническую инфекционную больницу в Усть-Ижоре (ВИЧ), Детскую клиническую инфекционную больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (коклюш), Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и др.

Расширяется структура проводимых циклов тематического усовершенствования, включая организационные основы вакцинопрофилактики, врожденные инфекции, нейроинфекции и др. С 2013 г. учебная работа на кафедре инфекционных заболеваний у детей стала проводиться согласно

обновленному УМК «Актуальные вопросы инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный) и новому УМК «Актуальные вопросы педиатрии и инфекционных болезней у детей с курсом иммунопрофилактики» (общее усовершенствование, сертификационный). Производственная необходимость разработки последнего была связана с тем, что во многих детских инфекционных стационарах РФ работают врачи, имеющие сертификат педиатра, а не инфекциониста.

Проводится также специализированный цикл для иммунологов и врачей кабинетов вакцинопрофилактики «Актуальные вопросы иммунопрофилактики и капельных инфекций» на 144 часа по специальности «Инфекционные болезни». Обучение проводится на стационарных, прерывистых и выездных циклах. Ежегодно проводится 9–10 образовательных циклов. Основной деятельностью на кафедре является образовательная деятельность в сфере среднего, высшего, послевузовского и дополнительного профессионального образования. Кроме того, сотрудниками кафедры осуществляются научно-исследовательская деятельность, лечебно-диагностическая и консультативная деятельность, организационно-методическая работа с органами практического здравоохранения.

На кафедре активно ведётся научная работа по следующим направлениям: совершенствование организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией; разработка и совершенствование диагностики инфекционных заболеваний у детей; комплексное изучение патогенеза и научное обоснование терапевтической тактики при инфекционных заболеваниях; совершенствование реабилитации реконвалесцентов после инфекционных заболеваний; совершенствование организационных основ вакцинопрофилактики. За последние 5 лет на кафедре защищены 1 докторская и 7 кандидатских диссертаций. Средний Индекс Хирша сотрудников кафедры составляет 5, однако двое преподавателей имеют индекс свыше 10. Только за последние 5 лет опубликовано 130 статей.

Основной клинической и научной базой кафедры по-прежнему является федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций», который под руководством академика РАН Юрия Владимировича Лобзина стал лидером в области инфекционной патологии детского возраста, координирующим деятельность службы в стране. В настоящее время по своему статусу и оснащённости новейшим оборудованием экспертного класса учреждение соответствует мировому уровню, аналогов которому нет. По функциям, возложенным на учреждение, оно является национальным дет-

ским научным центром по инфекционным болезням. Директор НИИДИ академик РАН Ю.В. Лобзин, являясь главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава РФ, оказывает всестороннюю поддержку деятельности кафедры, создает благоприятные условия для совершенствования образовательного процесса. За это ему огромное СПАСИБО от всего коллектива кафедры.

Ведение образовательного процесса у постели больного является одной из незыблемых традиций кафедры, с чем связана творческая связь с другими стационарами города и области. Со своей стороны, сотрудники кафедры непрерывно оказывают практическую помощь врачам стационаров, проводя профессорские обходы и разборы больных. На кафедре инфекционных болезней у детей осуществляется последипломная переподготовка врачей и медицинских сестер по актуальным вопросам инфекционных заболеваний у детей с курсом вакцинопрофилактики. Все практические занятия проводятся в специализированных отделах НИИ детских инфекций у постели больного по профильным нозологическим формам, здесь же осуществляются клинические разборы и преподаватели используют результаты научных разработок в учебном процессе. На кафедральных заседаниях постоянно корректируются учебные программы с учётом эпидемиологической ситуации в Санкт-Петербурге и Российской Федерации, ежегодно вводятся новые лекции и практические занятия в зависимости от приоритетов отечественного здравоохранения.

Бесценную помощь в формировании программ обучения, в их модификации за все годы существования кафедры оказывали проректора факультета ФП и ДПО з.д.н. РФ, д.м.н. профессор Орел Василий Иванович, затем д.м.н. профессор Суслова Галина Анатольевна. В настоящее время всестороннюю помощь кафедре оказывает проректор (с 2015 г.) факультета д.м.н. профессор Александрович Юрий Станиславович и декан факультета доцент Дитковская Лилия Викторовна, проректор по научной работе д.м.н. профессор Насыров Руслан Абдулаевич. Всегда кафедра пользовалась вниманием и поддержкой бывшего ректора СПбГПМУ профессора Левановича Владимира Викторовича, а с 2015 г. — профессора Иванова Дмитрия Олеговича.

Учебный процесс на кафедре организован на современном уровне и соответствует потребностям практического здравоохранения. Кафедра оснащена компьютерной техникой, созданы программы тестового контроля по оценке знаний, широко используются иллюстративные материалы, симуляторы. На кафедре повышают квалификацию врачи-инфекционисты, педиатры, иммуно-

логи, эпидемиологи, неврологи, семейные врачи и врачи скорой и неотложной помощи, в числе слушателей постоянно присутствуют начмеды клиник и заведующие отделениями. Ежегодно на кафедре последипломное тематическое усовершенствование проходят около 400 специалистов из различных регионов России. Именно авторитет сотрудников кафедры, их профессионализм привлекают врачей всех специальностей на курсы повышения квалификации. Профессионализм уважают все. Преподаватели кафедры, даже разбирая ситуационную задачу, демонстрируют логический и творческий, индивидуальный подход к больному, представляют современное видение проблемы.

Во время выездных циклов осуществляется постоянная консультативная помощь практическому здравоохранению. Сотрудниками кафедры за последние 5 лет получено 11 патентов. Следует отметить, что особое место в деятельности кафедры занимает организационно-методическая помощь практическому здравоохранению. Только за последние годы на кафедре издано 9 руководств, 25 методических рекомендаций и пособий для врачей, среди них «Особо опасные инфекции у детей», «Нейроинфекции у детей», «Неотложные состояния при нейроинфекциях у детей (клиника, патогенез, диагностика, терапия)», «Нежелательные явления после вакцинации (диагностика, лечение и профилактика)», «Сальмонеллез у детей на современном этапе», «Синдром инфекционно-моноклеоза у детей», «Тактика иммунизации ослабленных детей», «Герпес-вирусные инфекции у детей», «Избранные лекции по инфекционной и паразитарной патологии детского возраста: руководство для врачей», «Ветряная оспа у

детей: руководство для врачей» и др. Огромную общественную работу ведут сотрудники кафедры, являясь членами диссертационных советов по защите диссертаций, членами редколлегии 9 журналов, рецензируемых ВАК, таких как «Детские инфекции», «Российский Вестник перинатологии и педиатрии», «Инфекционные болезни», «Журнал инфектологии», «Педиатрия», «Лечение и профилактика», «Нейроиммунология», «Вопросы современной педиатрии» и др.

За последние 5 лет 10 сотрудников кафедры были награждены почетными грамотами и дипломами. Сотрудниками кафедры активно внедрялись научные достижения в практику. Так, за отчетный период было осуществлено внедрение 38 предложений, по которым получено 72 акта внедрения, из них по вопросам диагностики и прогнозирования — 13, по вопросам изучения клинико-патогенетических механизмов, разработки терапевтической тактики и усовершенствования иммунопрофилактики — 59. В результате внедрения достигнуто увеличение частоты ранней диагностической расшифровки этиологии инфекционного процесса в 1,8–2 раза, сокращение сроков восстановительного периода при различных инфекциях от 2,5 до 3 недель, снижение частоты осложнений на 15–18%, улучшение исходов заболевания за счет уменьшения формирования затяжных и рецидивирующих форм на 15–18%.

Таким образом, кафедра инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО, осуществляя многогранную деятельность, способствует повышению профессионального статуса врача-педиатра, оптимизации деятельности практического здравоохранения, укрепляя тем самым национальную безопасность страны.

Подготовила профессор Н.В. Скрипченко

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический 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, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. 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, Gerdtts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).