

# 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, № 2, 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 Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор 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 Kovelenuov 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 журнала [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru); e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru)

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

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

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

*Богданова А.В., Самогова О.В., Рогущина Н.Л., Щепина И.В.*  
Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор).....5

*Утенкова Е.О.*  
Иксодовый клещевой боррелиоз и беременность.....10

*Пузырёва Л.В., Сафонов А.Д., Мордык А.В.*  
Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) .....17

*Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобошко М.Ю., Ушакова Г.М.*  
Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции.....26

### Оригинальные исследования

*Любезнова О.Н., Бондаренко А.А.*  
Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе европейской части России.....32

*Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А., Мазинг А.В., Лапин С.В., Смирнов А.В., Гусев Д.А.*  
Противовирусная терапия хронического гепатита с, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом.....40

*Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Русанова М.Г., Гагарина И.В., Марьямова Е.С., Кузнецова Н.А., Марьяновская Т.В., Лопатина Т.В., Кузина О.В., Алексеева И.Н., Шуренкова Е.Н., Девяткин А.В., Линькова Ю.Н., Морозова М.А.*  
Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики.....48

*Жукова О.В., Бруснигина Н.Ф., Кононова С.В., Сперанская Е.В., Ефимов Е.И.*  
Математико-статистическая оценка персистирующих возбудителей как факторов риска внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей .....56

*Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Шишко Л.А., Черкасская И.В., Кириллова Л.П.*  
Вирусы Коксаки В1 – 6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции .....65

## CONTENTS

### Review

*Bogdanova A.V., Samodova O.V., Rogushina N.L., Shchepina I.V.*  
Etiology of acute lower respiratory tract infections in children: current state of the issue (review).....5

*Utenkova E.O.*  
Lyme disease and pregnancy .....10

*Puzyrjova L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V.*  
Diseases of respiratory organs at HIV infection (review) .... 17

*Ivanova R.A., Vasiliev V.V., Vikhnina S.M., Boboshko M.Yu., Ushakova G.M.*  
The problem of congenital cytomegalovirus infection.....26

### Original Research

*Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L.*  
The clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis at the endemical region of Russia's European part .....32

*Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorobyeva O.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Smirnov A.V., Gusev D.A.*  
Antiviral therapy of chronic hepatitis C complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis .....40

*Blokhina N.P., Nurmuhametova E.A., Rusanova M.G., Gagarina I.V., Mar'jamova E.S., Kuznetsova N.A., Mar'janovskaja T.V., Lopatina T.V., Kuzina O.V., Alekseeva I.N., Shurenkova E.N., Devjatkin A.V., Linkova Yu.N., Morozova M.A.*  
The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients. The experience of everyday clinical practice .....48

*Zhukova O.V., Brusnigina N.F., Kononova S.V., Speranskaya E.V., Efimov E.I.*  
Persistent pathogens as risk factors of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children..... 56

*Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Shishko L.A., Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P.*  
Coxsackieviruses B1 – 6 as Etiological Factor of Enterovirus Infection .....65

Войтенков В.Б., Малли Дж., Скрипченко Н.В.,  
Климкин А.В.

Транскраниальная магнитная стимуляция  
как инструмент диагностики острой воспалительной  
демиелинизирующей полиневропатии у детей.....72

Титова Л.В., Самогова О.В., Кригер Е.А., Гордиенко Т.А.,  
Круглова Н.В., Щепина И.В., Гонтова Ю.В.

Туляремия в Архангельской области:  
клинико-эпидемиологическая характеристика .....78

Ковалева В.А., Жевнерова Н.С., Антонова Т.В.

Уровень галектина-3 в сыворотке крови  
больных хроническим гепатитом С .....85

### Эпидемиология

Зобов А.Е., Кузин А.А., Колесников В.В.

Нормативное регулирование обязательной  
иммунопрофилактики гриппа в системе управления  
заболеваемостью медицинских работников.....92

### Клинический случай

Барамзина С.В., Любезнова О.Н., Протасов А.В.,  
Утенкова Е.О., Осокина А.А.

Случай тяжёлого течения аутохтонного гепатита Е  
у пожилого мужчины .....97

Нестеренко А.В., Зимина В.Н., Брехова И.С.

Случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированной  
беременной женщины .....100

Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Драп А.С.,  
Иващенко И.А.

Герпес-вирусы как возможная причина осложненного  
течения генерализованной менингококковой  
инфекции (клиническое наблюдение) .....105

Хроника .....109

Правила для авторов .....119

Voitenkov V.B., Málly J., Skripchenko N.V., Klimkin A.V.

Diagnostic transcranial magnetic stimulation in children  
with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy .....72

Titova L.V., Samodova O.V., Krieger E.A., Gordienko T.A.,  
Kruglova N.V., Shhepina I.V., Gontova Yu.V.

Tularemia in Arkhangelsk region: clinical and  
epidemiological aspects .....78

Kovaleva V.A., Zhevnerova N.S., Antonova T.V.

The level of galectin-3 in the blood serum of patients  
with chronic hepatitis C .....85

### Epidemiology

Zobov A.E., Kuzin A.A., Kolesnikov V.V.

Standard regulation of obligatory immunoprevention  
of flu in a control system of incidence of health workers .... 92

### Clinical Case

Baramzina S.V., Lyubeznova O.N., Protasov A.V.,  
Utenkova E.O., Osokina A.A.

Heavy flow autochthonic case of hepatitis E  
in elderly men .....97

Nesterenko A.V., Zimina V.N., Brekhova I.S.

A case of tuberculosis in HIV-infected  
pregnant women .....100

Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Drap A.S., Ivashchenko I.A.

Herpesviruses, as a possible cause complicated course  
of invasive meningococcal disease (clinical case) .....105

Chronicle .....109

Instruction to autor .....119

# ЭТИОЛОГИЯ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

А.В. Богданова, О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина, И.В. Щепина  
Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

**Etiology of acute lower respiratory tract infections in children: current state of the issue (review)**

A.V. Bogdanova, O.V. Samodova, N.L. Rogushina, I.V. Shchepina  
Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

## Резюме

Респираторные инфекции нижних дыхательных путей — ведущая причина заболеваемости и смертности детей до 5 лет во всем мире. Верификация этиологии респираторных инфекций нижних дыхательных путей необходима для определения тактики ведения пациентов и направлений профилактической работы. В качестве основных причин респираторных вирусных инфекций рассматривают респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов и аденовирус. Структура респираторных инфекций зависит от возраста, сезона, региона проживания. Анализ результатов исследований, проведенных в разных странах мира, показал значительные колебания частоты верификации респираторных вирусов — от 25 до 90%. Однако практически повсеместно при вирусном поражении нижних дыхательных путей ведущие позиции занимает респираторно-синцитиальный вирус, достигая максимума в группе детей до 1 года.

**Ключевые слова:** острые респираторные заболевания, вирусы, дети.

Острые респираторные заболевания составляют до 90% всей инфекционной патологии, регистрируются независимо от сезона года во всех возрастных и профессиональных группах и протекают с поражением верхних и нижних дыхательных путей. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1,9 млн детей ежегодно умирают от респираторных инфекций и их осложнений [2]. Одной из ведущих причин заболеваемости и смертности детей до 5 лет во всем мире остаются инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) [1]. Количество госпитализаций по поводу ИНДП в мире в 2010 г. составило более 14,9 млн эпизодов [1, 3]. К группе риска наиболее тяжелого течения ИНДП относятся недоношенные, дети с хроническими бронхолегочными заболеваниями, врожденными пороками сердца или иммунокомпromетированные. Риск смертности на фоне ИНДП у этой категории пациентов увеличивается

## Abstract

Acute lower respiratory tract infections are the leading cause of global morbidity and mortality in children under five years. Verification of the etiology of acute lower respiratory tract infections is necessary for definition of treatment and direction of prevention. Respiratory syncytial virus, influenza A and B, parainfluenza 1, 2, and 3 and adenovirus are considered the main reasons of acute lower respiratory tract infections. The importance of different viruses depends on countries, district, seasons and ages of children. Analysis of the results of studies from different regions of the world showed fluctuations in frequency of etiology definition of respiratory viruses from 25 to 90%. Respiratory syncytial virus is the main reason of acute lower respiratory tract infections, especially in the group of children up to 1 year.

**Key words:** acute respiratory diseases, viruses, children

в 15–23 раза по сравнению с исходно здоровыми детьми [4, 5].

Кроме того, многие респираторные вирусы могут выступать в качестве триггерного фактора в развитии или обострении у детей соматических заболеваний [6]. Дети, перенесшие тяжелые респираторные инфекции в раннем возрасте, имеют более высокий риск развития гиперреактивности бронхов и бронхиальной астмы в старшем возрасте. Было доказано, что обострение бронхиальной астмы в 80–85% случаев связано с предшествующей респираторной вирусной инфекцией. А также установлено, что среди вирусов триггерными факторами бронхиальной астмы у детей старшего возраста являются риновирус и вирус гриппа, а в раннем возрасте на первое место выходит респираторно-синцитиальный вирус и вирусы парагриппа [7].

Помимо основных известных вирусных патогенов ИНДП (респираторно-синцитиальный вирус

(РСВ), вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа 1, 2, 3 типов и аденовирус), в последние десятилетия выявлены новые вирусы, с которыми также связывают поражение нижних дыхательных путей. К ним относят коронавирусы, человеческий метапневмовирус, бокавирус [8].

Для диагностики респираторных вирусных инфекций используют вирусологический метод (выделение вируса на культуре клеток), серологический (обнаружение специфических иммуноглобулинов класса М и G), также часто используют иммунофлуоресцентный метод (обнаружение антигенов вирусов с помощью меченных флуоресцентным красителем антител). На современном этапе ведущим методом диагностики является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [9, 8]. Метод отличается высокой специфичностью, позволяет обнаруживать нуклеиновые кислоты вирусов, которые ранее были сложны или невозможны для выявления [1]. Кроме того, использование методики мультиплексной ПЦР дает возможность одновременного определения до 18 респираторных вирусов из одной пробы биологического материала [10].

Верификация этиологии респираторной инфекции нижних дыхательных путей необходима для определения тактики ведения пациентов и направлений профилактической работы. Понимание значительного вклада вирусов в качестве этиологических агентов и верификация вирусного патогена как причинного фактора инфекции нижних дыхательных путей у конкретного пациента позволит уменьшить частоту необоснованного назначения антибактериальных препаратов и формирования антибиотикорезистентности.

Цель настоящего обзора — сравнительный анализ этиологической структуры вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей.

В европейских странах у детей, госпитализированных с респираторными заболеваниями нижних дыхательных путей, нуклеиновые кислоты вирусов при использовании метода полимеразной цепной реакции выявляются в 39–77% случаев [11].

Во Франции у пациентов, обращающихся в отделения неотложной медицинской помощи по поводу респираторных инфекций, в зимний сезон 2010–2011 гг. среди возбудителей респираторных инфекций были выявлены: РСВ (39,5%), риновирус (24,4%), вирусы гриппа (14,4%), аденовирусы (9,6%), коронавирусы (9,1%), метапневмовирусы (5,3%), вирусы парагриппа (4,9%) [12]. Британские ученые за аналогичный период исследовали у пациентов в возрасте от 0 до 16 лет, госпитализированных с острыми респираторными заболеваниями, получили похожие данные. Первые три ранговые места занимали РСВ (39%), вирусы гриппа (16,3%) и риновирусы (15,7%) [7].

Существенно отличаются результаты голландских исследователей. Они наблюдали детей первого года жизни и при появлении у них симптомов респираторных заболеваний исследовали мазки из носоглотки в ПЦР. При этом в 73% эпизодов был выявлен риновирус, в 11% случаев — РСВ и в 8% — коронавирус [13]. Возможно, разница в структуре вирусных патогенов у обследованных детей из разных стран Европы обусловлена различными нозологическими формами, преобладанием ринофарингитов у детей Голландии, которые получали лечение в амбулаторных условиях и не требовали госпитализации.

Роль риновирусов в качестве основных этиологических факторов заболеваний нижних дыхательных путей подвергается сомнению. Так, при проведении исследования в Швеции у детей до 5 лет в группе случаев (с респираторными заболеваниями) основными патогенами являлись РСВ (32%), человеческий метапневмовирус (23%) и риновирус (23%). Одновременно в группе контроля у 27% обследованных без каких-либо клинических проявлений ОРВИ выявляли нуклеиновые кислоты риновируса, бокавируса в 21% случаев и коронавируса в 12%, что не исключает носительства этих вирусов здоровыми детьми [14].

Аналогичные результаты о носительстве вирусов были получены R.J. Singleton et al. (2010) на Аляске. При обследовании 440 пациентов, госпитализированных с заболеваниями нижних дыхательных путей (основная группа) и 425 здоровых детей (группа контроля) вирусные патогены были обнаружены в 90% и 52% случаев соответственно. В основной группе были обнаружены: риновирус — в 44% случаев, аденовирусы — в 30%, РСВ — в 23%, вирусы парагриппа — в 18%, человеческий метапневмовирус — в 15%, вирусы гриппа — в 5% и коронавирус — в 6%. В то же время у здоровых детей было установлено носительство риновируса (33%) и аденовируса (16%) [16].

Одно из масштабных исследований по изучению структуры респираторных заболеваний у детей было проведено в Атланте с января 2010 по июнь 2012 г. Выборка включала 2222 ребенка с поражением нижних дыхательных путей. Этиологию инфекции удалось установить в 81% случаев, однако доля респираторных вирусов составила 66%. В структуре патогенов преобладали РСВ — 28% и риновирус — 27%, в меньшей части были выделены человеческий метапневмовирус — 13%, аденовирусы — 11%, вирусы парагриппа и гриппа — по 7%, коронавирусы — в 5% случаев. Проведенный анализ показал, что РСВ, аденовирусы, метапневмовирусы чаще обнаруживали у детей до 5 лет, их удельный вес достигал 37%, 15% и 15% соответственно [15].

С июня 2012 по май 2014 г. в Китае было проведено исследование, которое включало 340 госпитализированных детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет. У 34,12% верифицирована вирусная этиология, максимальная детекция вирусов отмечена в группе детей до 1 года (48,5%). В этиологической структуре преобладал РСВ, составляя 16,18%; вирусы гриппа — 10,29%, вирусы парагриппа — 3,82%, аденовирус — 3,82%. Чаще РСВ обнаруживался у детей первого года жизни — 36,7% случаев. В старших возрастных группах на первое место выходили вирусы гриппа — в 10,32% случаев [2].

На территории Северного Тайваня доля РСВ при респираторных заболеваниях детей в возрасте до 3 лет достигала 41,7%, частота выделения человеческого метапневмовируса составила 27,1%, бокавируса — 6,3% [17].

В Таиланде за период с 2005 по 2010 г. проанализирована этиологическая структура респираторных заболеваний нижних дыхательных путей у детей до 5 лет. Этиология была верифицирована в 25,6% случаев. РСВ выявляли у 19,5% детей, риновирусы — у 18,7%, бокавирусы — в 12,8% случаев и вирусы гриппа — у 8% пациентов. При этом у 23% детей до 6 месяцев определяли РСВ [18].

В Российской Федерации публикации, посвященные установлению этиологической структуры респираторных вирусных инфекций, немногочисленны. В рутинной практике во время госпитализации в стационар в период эпидемического подъема заболеваемости дети обследуются преимущественно на вирусы гриппа, реже на другие респираторные вирусы, при этом метод мультиплексной ПЦР используется редко.

По данным Е.Н. Кожевниковой и А.В. Горелова, в Москве в эпидемический сезон 2001 — 2002 гг. у детей от 1 месяца до 14 лет с клиническими проявлениями респираторных инфекций респираторно-синцитиальный вирус был выявлен в 30,6% случаев и встречался достоверно чаще, чем другие респираторные вирусы. В сезон 2002 — 2003 гг. в той же возрастной группе ведущими были вирусы гриппа (12,9%), а РСВ регистрировали лишь в 7,1% случаев [19].

Ю.С. Патрушевой и др. на базе ФГБУ НЦЗД РАМН было проведено изучение этиологической структуры ОРВИ нижних дыхательных путей у детей до 2 лет в период с октября 2008 по декабрь 2011 г. Для диагностики использовались два метода: метод иммунохроматографии (только для диагностики РСВ) и реакция непрямой иммунофлюоресценции. Наличие вирусных патогенов было подтверждено в 95% случаев. Основным этиологическим фактором был РСВ (68% случаев). Аденовирус регистрировали у 38% детей, парагрипп — у 27%, грипп — у 4% обследованных. Практически в половине случаев (41%) были определены коинфекции [20].

В Санкт-Петербурге с октября 2011 по декабрь 2013 г. у детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет, госпитализированных с острыми респираторными инфекциями в ФГБУ НИИДИ ФМБА России, с использованием мультиплексной ПЦР на основные респираторные вирусы этиология была расшифрована в 51,9% случаев. Заболевания чаще были обусловлены РС-вирусом — 27,5%, риновирусом — 23,1%, а также вирусами парагриппа 1 — 4 типов — 14,1% и аденовирусами — 10,6%. Бокавирусы, коронавирусы и метапневмовирусы были выявлены менее чем у 4% пациентов. У 81,7% детей установлена моноинфекция, у 18,3% обследованных были диагностированы микст-инфекции с участием двух и более вирусов одновременно. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция регистрировалась преимущественно в виде моноинфекции (87,3%), в отличие от бокавирусной, метапневмовирусной и парагриппозной инфекций, которые чаще определялись как микст-инфекции (41,9%; 25,8%; 23,8% соответственно). РСВИ достоверно чаще выявляли у детей первого года жизни (20,9%). Частота выделения других респираторных вирусов увеличивалась с возрастом [10, 21].

В эпидемический сезон 2013 — 2014 гг., по данным Н.И. Львова и др., у детей с острыми респираторными инфекциями (как верхних, так и нижних дыхательных путей) генетический материал вирусов был обнаружен в 71,5% случаев. В этиологической структуре ведущие позиции сохранял респираторно-синцитиальный вирус — 37,6% (достигая 65,7% случаев в группе детей до 6 месяцев) и риновирус у 23,6% обследованных [22].

В таблице представлены доли наиболее значимых вирусных патогенов в структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей при использовании метода полимеразной цепной реакции.

Таким образом, анализ опубликованных результатов исследований, посвященных установлению этиологии респираторных вирусных инфекций у детей, показал, что частота выделения нуклеиновых кислот вирусов при заболеваниях нижних дыхательных путей колеблется от 25 до 95%. В этиологической структуре ведущее место занимает респираторно-синцитиальный вирус (от 11 до 39,5%), достигая максимума в группе детей до 1 года (от 11 до 65,7%). Риновирус обнаруживается у большого количества обследуемых как больных, так и здоровых (от 15,7 до 73%), что не исключает носительства этого патогена. РСВИ протекает в основном как моновирусная инфекция, адено- и бокавирусная инфекция — преимущественно как микст-инфекция в сочетании с другими респираторными вирусами (от 8 до 56% случаев). Удельный вес различных вирусов в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей зависит от региона, сезона, возраста, дизайна и метода исследования.

**Удельный вес наиболее значимых вирусных патогенов в этиологической структуре инфекций нижних дыхательных путей у детей**

Автор	Страна	Выборка	Период	Результат (%)		
				РСВ	Рино-вирус	Прочие
Mengelle C. et al. [12]	Франция	914	2010 – 2011	39,5	24,4	43,3
Emily A Lees et al. [7]	Великобритания	645	2010 – 2011	39	15,7	40,3
van der Zalm MM. et al. [13]	Нидерланды	668	2008	11	73	8
Samuel Rhedin et al. [14]	Швеция	123	2011 – 2014	32	23	64
Seema Jain et al. [15]	США, Атланта	2222	2010 – 2012	28	27	43
Singleton RJ. et al. [16]	США, Аляска	440	2005 – 2007	23	44	74
Xiaoli Ge et al. [2]	Китай	340	2012 – 2014	16,18		17,9
Sung CC et al. [17]	Китай (Тайвань)	48	2007	41,7		39,7
Reem Hasan et al. [18]	Таиланд	28543	2005 – 2010	19,5	18,7	28,4
Львов Н.И. и соавт. [22]	Россия, Санкт-Петербург	1123	2013 – 2014	37,6	20,8	44
Патрушева Ю.С. и соавт. [20]	Россия, Москва	182	2008 – 2011	68		71
Ровный В.Б. и соавт. [21]	Россия, Санкт-Петербург	1665	2011 – 2013	27,5	23,1	49,4

#### Литература

- Lukšić I, Kearns PK, Scott F. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age – a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013 Apr; 54(2):122 – 134.
- Ge X, Han Zh, Chen H, Cheng J. Characterization of acute respiratory infections among 340 infants in Wuxi, Jiangsu Province. *Ann Transl Med.* 2015 Oct; 3(18):264.
- Nair H, Sim es AF, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013 Apr; 381(9875):1380 – 1390.
- Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей раннего возраста / И.В. Бабченко [и др.] // Материалы VIII Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей». – М., 2009. – С. 8.
- Holman RC, Shay DK, Curns AT, et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2003 June; Vol.22 – Issue 6: 483-489.
- Мазанкова, Л.Н. Инфекционные заболевания у детей: роль в формировании соматической патологии / Л.Н. Мазанкова, К.И. Григорьев // *Детские инфекции* – 2013. – № 3. – С. 3–8.
- Lees EA, Carrol ED, Gerrard C, Hardiman F, et al. Characterisation of acute respiratory infections at a United Kingdom paediatric teaching hospital: observational study assessing the impact of influenza A (2009 pdmH1N1) on predominant viral pathogens. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14:343
- Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011 May; 52(Suppl 4):S284 – S289.
- Mahony James B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008 Oct; vol. 21:4716-747
- Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.01.09, 14.02.02 / Ровный В.Б. Санкт-Петербург, 2014 – 16 с.
- Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amink MA, et al. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infectious Diseases.* 2012 Dec; 12:350
- Mengelle C, Mansuy JM, Pierre A. The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit. *J Clin Virol.* 2014 Nov; 61(3):411-7
- van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, de Jong BM, Verheij TJ. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Jun; 28(6):472-6.
- Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case – control study. *Thorax* 2015; 70:847-853
- Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015; 372:835-845
- Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *Med Virol.* 2010 Jul;82(7):1282-90
- Sung CC, Chi H, Chiu NC, Huang DT. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Jun;44(3):184-90.
- Hasan R, Rhodes J, Thamthitawat S, et al. Incidence and Etiology of Acute Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Children Younger Than 5 Years in Rural Thailand. *The Pediatric infectious disease journal.* 2014;33(2):e45-e52.
- Кожевникова, Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей /

Е.Н. Кожевникова, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 4. — С. 15–21.

20. Патрушева, Ю.С. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста // Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакарадзе // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4, № 3. — С. 45–51.

21. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный, Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко, О.М. Ибрагимова // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 76–81.

22. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг/ Н.И. Львов, М.М. Писарева, О.В. Мальцев, Ж.В. Бузицкая, // Журнал инфектологии. — 2014. — Том 6, № 3. — С. 62-70

### References

1. Lukšić I, Kearns PK, Scott F. Viral etiology of hospitalized acute lower respiratory infections in children under 5 years of age — a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J.* 2013 Apr; 54(2):122–134.

2. Ge X, Han Zh, Chen H, Cheng J. Characterization of acute respiratory infections among 340 infants in Wuxi, Jiangsu Province. *Ann Transl Med.* 2015 Oct; 3(18):264.

3. Nair H, Sim es AF, Rudan I, et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet.* 2013 Apr; 381(9875):1380–1390.

4. Babachenko I.V. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti respiratorno-sincitial'noj infekcii u detej rannego vozrasta [Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial infection in young children]. In: *Materialy VIII Kongressa detskikh infekcionistov Rossii «Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii i vakcinoprofilaktiki u detej»* [Congress of pediatric infectious disease "Urgent issues of infectious disease and vaccination in children"]. Moscow, 2009. — p. 8. (in Russian)

5. Holman RC, Shay DK, Curns AT, et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2003 June; Vol.22 — Issue 6: 483-489.

6. Mazankova L.N., Grigor'ev K.I Detskie infekcii. 2013; 3: 3-8.

7. Lees EA, Carrol ED, Gerrard C, Hardiman F, et al. Characterisation of acute respiratory infections at a United Kingdom paediatric teaching hospital: observational study assessing the impact of influenza A (2009 pdmH1N1) on predominant viral pathogens. *BMC Infectious Diseases.* 2014; 14:343

8. Pavia AT. Viral Infections of the Lower Respiratory Tract: Old Viruses, New Viruses, and the Role of Diagnosis. *Clin Infect Dis.* 2011 May; 52(Suppl 4):S284–S289.

9. Mahony James B. Detection of Respiratory Viruses by Molecular Methods. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008 Oct; vol. 21:4716-747

10. Rovnyj V.B. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika respiratorno-sincitial'noj virusnoj infekcii u bol'nyh s porazheniem nizhnih otdelov respiratornogo trakta [Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in patients with acute lower respiratory diseases] [dissertation] Saint-Petersburg (Russia); 2014 — 16 p.

11. Shafik CF, Mohareb EW, Yassin AS, Amink MA, et al. Viral etiologies of lower respiratory tract infections among Egyptian children under five years of age. *BMC Infectious Diseases.* 2012 Dec; 12:350

12. Mengelle C, Mansuy JM, Pierre A. The use of a multiplex real-time PCR assay for diagnosing acute respiratory viral infections in children attending an emergency unit. *J Clin Virol.* 2014 Nov; 61(3):411-7

13. van der Zalm MM, Uiterwaal CS, Wilbrink B, de Jong BM, Verheij TJ. Respiratory pathogens in respiratory tract illnesses during the first year of life: a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Jun; 28(6):472-6.

14. Rhedin S, Lindstrand A, Hjelmgren A, Ryd-Rinder M. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched case – control study. *Thorax* 2015; 70:847-853

15. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *N Engl J Med* 2015; 372:835-845

16. Singleton RJ, Bulkow LR, Miernyk K, DeByle C. Viral respiratory infections in hospitalized and community control children in Alaska. *Med Virol.* 2010 Jul;82(7):1282-90

17. Sung CC, Chi H, Chiu NC, Huang DT. Viral etiology of acute lower respiratory tract infections in hospitalized young children in Northern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2011 Jun;44(3):184-90.

18. Hasan R, Rhodes J, Thamthitawat S, et al. Incidence and Etiology of Acute Lower Respiratory Tract Infections in Hospitalized Children Younger Than 5 Years in Rural Thailand. *The Pediatric infectious disease journal.* 2014;33(2):e45-e52.

19. Kozhevnikova, E.N. Gorelov A.V. Infekcionnye bolezni. 2007; Vol. 5 (4): 15–21 (in Russian)

20. Patrusheva, Ju.S. Bakaradze M.D. Voprosy diagnostiki v pediatrii. 2012; Vol. 4 (3): 45–51 (in Russian)

21. Rovnyj V.B., Lobzin Ju.V., Babachenko I.V. Zhurnal infekologii. 2013; Vol. 5(2): 76-81 (in Russian)

22. L'vov N.I., Pisareva M.M., Mal'cev O.V. Zhurnal infekologii. 2014; Vol. 6 (3): 62-70 (in Russian)

### Авторский коллектив:

*Богданова Александра Васильевна* — аспирант кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru

*Самодова Ольга Викторовна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: ovsamodova@mail.ru

*Рогушина Наталья Леонидовна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8182) 285791, e-mail: shishovanl@mail.ru

*Щепина Ирина Валентиновна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: irenschepina@gmail.com

## ИКСОДОВЫЙ КЛЕЩЕВОЙ БОРРЕЛИОЗ И БЕРЕМЕННОСТЬ

Е.О. Утенкова

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

### Lyme disease and pregnancy

Е.О. Utenkova

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

#### Резюме

*Иксодовые клещевые боррелиозы встречаются в Европе, Азии и Америке. Заболевание переносится иксодовыми клещами. Было высказано и доказано предположение о трансплацентарной передаче боррелий. Но до сих пор не доказано существование врожденного боррелиоза. Многочисленные исследования, проведенные в разных странах, не смогли ни доказать, ни опровергнуть возможное влияние инфекции на внутриутробное развитие ребенка. Несмотря на это, в мире разработаны принципы химиопрофилактики боррелиоза у беременных женщин после присасывания клеща. Также разработана эффективная терапия боррелиоза у беременных женщин. Россия относится к странам с высоким уровнем заболеваемости боррелиозом. Между тем в отечественной литературе практически нет описаний случаев, подозрительных на врожденной боррелиоз. Результаты, полученные в других странах, требуют продолжения изучения возможного влияния боррелиоза на плод. Перед отечественными врачами и учеными стоит задача продолжить исследования, начатые коллегами в других странах.*

**Ключевые слова:** боррелиоз, беременность, врожденная инфекция.

Иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ, синонимы: иксодовый клещевой боррелиоз, боррелиоз Лайма, болезнь Лайма) — группа инфекционных трансмиссивных природно-очаговых заболеваний, вызываемых боррелиями группы *B. burgdorferi* и передающихся иксодовыми клещами. Клинически заболевание протекает с преимущественным поражением кожи, нервной системы, опорно-двигательного аппарата, сердца и характеризуется склонностью к хроническому течению.

ИКБ не являются новыми заболеваниями. Кожные проявления заболевания были впервые описаны в 1896 г. русскими дерматологами Никольским и Мещерским. В Европе впервые описали хронический атрофический дерматит в 1902 г. А. Afzelius был первым, кто связал появление кольцевидной мигрирующей эритемы с присасыванием иксодовых клещей. В 1922 г. немецкие врачи Garin и Vujandoux описали больных с эритемой после приса-

#### Abstract

*Ixodes tick-borne borrelioses found both in Europe, Asia and in America. It has long been known that the disease is transferred ticks. It has been proven, and the assumption of transplacental transmission of Borrelia. But so far not proved the existence of congenital borreliosis. Numerous studies conducted in various countries have not been able to prove or disprove the possible impact of infection on prenatal development of the child. In spite of this, the world's developed principles of chemoprophylaxis borreliosis in pregnant women after tick bites. Also developed an effective therapy borreliosis in pregnant women. Russia is a country with a high incidence of Lyme disease. Meanwhile, in the domestic literature is almost no descriptions of cases of suspected congenital Lyme. The results obtained in other countries, need to continue to explore the possible impact on the fetus borreliosis. Before domestic doctors and scientists continue to study the task, begun counterparts in other countries.*

**Key words:** Lyme disease, pregnancy, congenital infection.

сывания клеща с последующим развитием менингита, пареза лицевой мускулатуры и радикулита.

Инфекцией серьезно заинтересовались в 1970-е гг., когда в США обнаружили связь между заболеванием суставов у подростков и присасыванием клещей. В дальнейшем заболевание получило название болезни Лайма в честь городка, где оно было впервые описано.

*Borrelia* (*B.*) *burgdorferi* была открыта в 1982 г. американским исследователем Вилли Бургдорфером [1]. Как самостоятельная нозологическая форма ИКБ известен с 1984 г., когда была обнаружена связь нового вида боррелий с вызываемым им заболеванием [2].

В нашей стране заболевание регистрируется как самостоятельная нозологическая форма с 1992 г. После открытия в последние годы новых геновидов боррелий группы *B. burgdorferi*, также передающихся иксодовыми клещами, в отечественной литературе стало широко употребляться

название болезни — иксодовые клещевые боррелиозы.

Болезнь Лайма считается в США самой распространенной природно-очаговой инфекцией. Но на сегодняшний день болезнь регистрируется не только там, но и в Европе и Азии [3–5].

ИКБ в Европе и Северной Америке протекает схоже, но имеются некоторые отличия, которые, вероятно, связаны с большим разнообразием генотипов боррелий, вызывающих заболевание в Европе, в то время как в США основной генотип — *B. burgdorferi sensu stricto* [6, 7].

К сожалению, до сих пор только некоторые европейские страны ведут статистику боррелиоза. В связи с этим уровень заболеваемости ИКБ в Европе можно оценивать только приблизительно. В разных странах используют разные критерии лабораторной диагностики, что затрудняет сравнение заболеваемости в этих странах [8]. В настоящее время можно говорить только о том, что заболеваемость боррелиозом растет с запада на восток (Словения 155/100000 и Великобритания 0,7/100000) и уменьшается с юга на север в Скандинавии и с севера на юг в Италии, Испании и Греции [9]. До сих пор нет даже единого мнения о частоте исходов заболевания. Заболевание может протекать как с тяжелыми осложнениями (например, боррелиозный эндокардит [10]), так и переноситься субклинически с благоприятными исходами [11].

С начала изучения боррелиоза было выяснено, что основными переносчиками боррелий являются иксодовые клещи [12, 13]. В то же время ученые пытались выяснить и другие возможные пути передачи. В литературе описаны случаи заражения при укусе различных насекомых и даже собак, больных боррелиозом [14–16]. Высказывалось мнение о передаче боррелий с грудным молоком, но этот тезис не нашел подтверждения [17]. В последние годы появились сообщения о возможном половом пути заражения боррелиозом [18].

Так как боррелия является ближайшим родственником возбудителя сифилиса, были высказаны предположения о трансплацентарной передаче микроорганизма и его неблагоприятном влиянии на плод, аналогично с другими спирохетами.

Многочисленные опыты на животных часто давали противоречивые результаты. Проводились исследования с участием мышей, собак, лошадей и других животных. Не во всех опытах даже подтверждалась возможная передача боррелий через плаценту [19–24]. К единому выводу так и не пришли. Кроме того, было решено, что течение заболевания у человека и животных различается, и результаты опытов на последних не могут быть спроецированы на человека.

В 1985 г. был задокументирован первый случай трансплацентарной передачи *B. Burgdorferi* от ма-

тери к ребенку [25]. Боррелии были обнаружены в селезенке, почках и костном мозге ребенка, погибшего вскоре после родов от врожденного порока сердца. Мать новорожденного во время беременности перенесла эритемную форму боррелиоза. Лечение не проводилось.

В другом случае беременная женщина не закончила курс лечения пенициллином [26]. Ребенок умер в течение суток после срочных родов. Причиной смерти посчитали внутриутробное поражение мозга. На вскрытии *B. Burgdorferi* была выделена из печени и ЦНС. Эти факты подтвердили возможность трансплацентарной передачи боррелий, но не дали точного ответа, может ли боррелиоз быть причиной смерти ребенка.

В конце 1980-х — начале 1990-х гг. было проведено несколько исследований, в ходе которых ученые пытались выяснить вероятность врожденного боррелиоза. В одном исследовании под наблюдением находилось 19 женщин, перенесших боррелиоз во время беременности. У пяти из них роды закончились неблагоприятно. Но ни в одном случае это не удалось напрямую связать с перенесенной инфекцией [27]. В другом исследовании среди 17 женщин, у которых в первом триместре был диагностирован боррелиоз, у одной случился выкидыш, а другая родила ребенка с синдактилией. Но эти случаи с боррелиозом также не связали по причине недостаточного обследования пациентов [28].

В трех исследованиях ученые пытались найти связь между частотой врожденных пороков развития и серопозитивностью матерей по боррелиозу.

Вильямс описал 463 младенцев, из которых 282 проживали в эндемичном, а 181 — в не эндемичном регионе по боррелиозу. В ходе исследования не была установлена связь между обнаружением антител к *B. Burgdorferi* у матерей и врожденными пороками развития у детей [29].

В другом исследовании среди 1416 пар матерей с младенцами антитела к боррелиям были обнаружены у 1%. Среди этих 12 детей только один был рожден матерью, перенесшей во время беременности острый боррелиоз, и имел дефект межжелудочковой перегородки. Из оставшихся 11 у шестерых были проблемы периода новорожденности: 2 случая гипербилирубинемии, мышечная гипотония, микроцефалия, суправентрикулярная тахикардия, и 1 ребенок родился недоношенным. Все шестеро к возрасту 8 месяцев были признаны здоровыми. В ходе исследования не было получено данных, подтверждающих связь между серопозитивностью и врожденными пороками развития [30].

В ходе другого исследования под наблюдением находилось 2000 женщин из эндемичного по боррелиозу региона, среди которых антитела к бор-

релиям были обнаружены у 7,1%. Как и в предыдущих двух исследованиях, не было обнаружено прямой корреляции между серопозитивностью матери и врожденными пороками развития. Хотя авторы отмечали, что результаты нельзя считать окончательными из-за небольшого числа наблюдений [31].

В начале 1990-х гг. в США были опрошены 176 неврологов, которые проживали в штатах, где заболеваемость боррелиозом была наиболее высока. Им был задан вопрос, наблюдали ли они в своей практике детей с врожденным боррелиозом. Один детский невролог сообщил, что наблюдал 3 детей с подозрением на врожденный боррелиоз, но у них диагноз не был подтвержден лабораторно. Взрослые неврологи ответили, что никогда не сталкивались в своей работе со случаями, подозрительными на врожденный боррелиоз. Был сделан вывод, что врожденный боррелиоз или встречается крайне редко, или вообще не встречается в штатах, эндемичных по боррелиозу [32].

В конце 1980-х гг. было проведено 2 исследования, в ходе которых не удалось доказать связь между спонтанными абортными у беременных и болезнью Лайма [33, 34].

Изучением ИКБ занимались в разных странах. Но многочисленные исследования ставили только новые вопросы перед учеными. Так, в 1997 г. был описан случай появления множественных эритем, лихорадки и генерализованной лимфаденопатии у трехнедельного ребенка [35]. На протяжении первых трех лет жизни это состояние рецидивировало, несмотря на проводимое лечение джозамицином и амоксициллином. Диагноз был подтвержден биопсией и положительной ПЦР. При обследовании ребенка методом Вестерн Блот были обнаружены IgG к боррелиям. Мать ребенка никогда не болела боррелиозом и даже не отмечала факта присасывания клещей в прошлом. При этом она много времени проводила на свежем воздухе в эндемичном регионе северной Италии и имела слабо-положительный титр антител к боррелиям.

В 1999 г. в одном из эндемичных по клещевым инфекциям штатов США было проведено исследование, в котором приняли участие 796 пациентов с врожденным пороком сердца и 704 здоровых ребенка. Было доказано, что наличие у женщины в анамнезе факта присасывания клеща или проведенного лечения по поводу боррелиоза до или во время беременности не увеличивает риск рождения ребенка с врожденным пороком сердца [36].

К началу XXI в. в ходе исследований, проведенных на людях и животных, было установлено, что боррелии проходят через плаценту. Но в то же время было отмечено, что в настоящее время нет клинических данных, подтверждающих, что

результатом перенесенного матерью во время беременности боррелиоза могут быть врожденные пороки развития у ребенка [37].

В Венгрии с 1986 по 2010 г. наблюдались 97 беременных с диагнозом «Боррелиоз». У всех диагноз был подтвержден лабораторно. В 21,1% случаев беременность закончилась неблагоприятно: 6 случаев — спонтанный аборт, 4 — кавернозные гемангиомы, по 2 случая желтухи новорожденных и дисплазии тазобедренного сустава и по одному случаю недоношенности, мертворождения, стеноза пищевода, гипоспадии, аномалии скелета, мышечной гипотонии, пузырчатки новорожденных, церебрального кровоизлияния. Важно отметить, что ни новорожденные, ни плацента не обследовались на боррелиоз. Вследствие этого ученые заключили, что нельзя говорить, что причиной неблагоприятных исходов явилось заражение плода боррелиозом [38]. Между тем статистически доказанным явился факт более частых неблагоприятных исходов у женщин, не получавших специфического лечения.

Заболеваемость боррелиозом в России достаточно высока. Есть регионы, где она достигает очень высоких цифр [39, 40]. Несмотря на это, в доступной литературе не описано случаев наблюдения за беременными, перенесшими боррелиоз, или за детьми с подозрением на врожденную инфекцию. В 2005 г. был описан единственный случай врожденного нейроборрелиоза по версии авторов [41]. В статье представлена история болезни ребенка 5 лет, мать которого на втором месяце беременности отмечала присасывание клеща. Профилактика не проводилась. Через 2 месяца после родов у женщины появилась прогрессирующая слабость в конечностях. С диагнозом тетрапарез была госпитализирована в стационар, где был установлен диагноз «Нейроборрелиоз. Синдром бокового амиотрофического склероза». Ребенок с рождения развивался нормально, но в возрасте 2 года 10 месяцев появились боли в коленных суставах, хромота. Быстро прогрессировало поражение коленных и тазобедренных суставов. Развились сгибательные контрактуры коленных и тазобедренных суставов. В 2004 г. и у матери, и у дочери выявлена мотосенсорная полинейропатия. Девочка обследована на боррелиоз методом ПЦР с положительным результатом. Антибактериальная терапия дала улучшение состояния ребенка. С учетом анамнеза, клиники и лабораторных данных был выставлен диагноз «Врожденный нейроборрелиоз». Данный случай может стать хорошим поводом для дискуссии по поводу возможности развития врожденного боррелиоза. Но к сожалению, его нельзя считать полностью доказанным. Диагноз матери был подтвержден только методом РНИФ, который в настоящее время уже не исполь-

зуются. Не уточнено, какой материал от ребенка исследовали методом ПЦР.

Также уместно заметить, что Кировская область относится к регионам с высокой заболеваемостью ИКБ. На кафедре инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии написано несколько диссертаций на тему клещевых инфекций [42 – 46]. За все время работы с больными нашими сотрудниками не было зарегистрировано ни одного случая, похожего на врожденный боррелиоз.

Немного стоит остановиться на лечении боррелиоза во время беременности.

Во всех странах врачи и ученые сходятся в том, что беременные женщины в случае развития у них симптомов боррелиоза должны получать лечение, как и остальные пациенты, за исключением назначения доксициклина.

Насчет профилактического курса антибиотиков после присасывания клеща существуют разные мнения. В одном из исследований было доказано, что 10-дневный профилактический курс амоксициллина, назначенный не позднее 72 ч после присасывания, довольно эффективен. Но авторы также признали, что риск развития аллергической реакции на амоксициллин гораздо выше, чем риск развития боррелиоза у беременной даже в эндемичном регионе. Кроме того, антибиотики не дают 100% гарантии [47].

В США принято считать, что даже в случае доказанного присасывания клеща риск развития серьезных осложнений ИКБ крайне низок [48, 49], поэтому обычно не рекомендуют безусловную профилактику.

В Канаде, для которой боррелиоз является весьма актуальным заболеванием, предлагают следующий алгоритм действий в отношении беременных с присасыванием клеща [50] (рис.).



Рис. Алгоритм действий в случае присасывания клеща

Что касается лечения беременных женщин в случае заболевания боррелиозом, то и здесь мнения расходятся.

Американские исследователи в качестве препарата для лечения беременных предлагают амоксициллин [51], европейские – внутривенное введение цефтриаксона [52, 53].

Между тем в России этим вопросом до сих пор серьезно не занимаются. Для России вполне подходит алгоритм, разработанный в Канаде без учета длительности пребывания клеща на теле пациента, т.к. в нашей стране преобладает мнение, что боррелии могут поступать в кровь практически сразу после присасывания клеща [40]. Это объясняется тем, что в Северной Америке основным переносчиком *B. burgdorferi sensu stricto* являются *I. Scapularis*, у которых боррелии чаще обнаруживаются в кишечнике, а в слюнных железах появляются чаще всего не ранее чем через 48 ч после начала их питания [54 – 57]. Однако в России среди переносчиков боррелий преобладают *I. Persulcatus*, у которых боррелии гораздо чаще, чем у *I. Scapularis*, обнаруживаются в слюнных железах, и поступление боррелий в организм человека может начинаться почти сразу после присасывания [40].

За рубежом проблемой врожденного боррелиоза занимаются уже несколько десятков лет. Между тем до сих пор нет единого мнения в этом вопросе. Доказана возможность прохождения боррелией плаценты. Но до сих пор нет исследований, подтверждающих существование врожденного боррелиоза. Единичные описанные в литературе случаи по разным причинам не могут быть признаны доказательством существования данной патологии [58].

Россия относится к странам с высоким уровнем заболеваемости ИКБ. Между тем вопросы врожденных клещевых инфекций практически не освещены в отечественной литературе. Данная проблема требует дальнейшего изучения. Необходимы серьезные исследования среди беременных женщин и новорожденных детей в эндемичных регионах.

В настоящее время можно говорить только о том, что беременные женщины с присасыванием клещей в анамнезе должны быть осведомлены о возможных исходах клещевых инфекций. Им обязательно должна быть проведена профилактика ИКБ и клещевого энцефалита. А в дальнейшем за такими пациентками должно быть установлено наблюдение на протяжении всей беременности и после родов. Дети, рожденные такими женщинами, должны обследоваться на клещевые инфекции как минимум в течение первых двух лет жизни.

## Литература

1. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science*. 1982 Jun; 216(4552):1317–9.
2. Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, et al. *Borrelia burgdorferi* sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Evol Microbiol*, 1984 Oct; 34: 496–7.
3. Esposito S, Bosis S, Sabatini C, et al. *Borrelia burgdorferi* infection and Lyme disease in children. *Inter J of Infect Dis*. 2013 March; 17(3):153–8.
4. Henningsson J, Malmva B.-E., Ernerudh J, et al. Neuroborreliosis—an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol and Infect*, 2010 Aug; 16 ( 8):1245 – 51.
5. Moon S, Gwack J, Hwang K, et al. Autochthonous Lyme Borreliosis in Humans and Ticks in Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2013 4(1): 52-6
6. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003 Nov; 362(9396):1639–7.
7. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis – European perspective. *Infect Dis Clin North Am*. 2008; 22(2): 327 – 39.
8. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K.-P., et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe, *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jan; 17(1): 69 – 79.
9. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Copenhagen: WHO; 2006. Available from: [http://www.euro.who.int/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/96819/E89522.pdf](http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf).
10. Yoona E, Vailla E, Kleinmana G, et al. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc Pathol*. 2015 Sep–Oct; 24( 5): 317 – 21
11. Frylanda L, Wilhelmsson P, Lindgren Per-Eric, et al. Low risk of developing *Borrelia burgdorferi* infection in the south-east of Sweden after being bitten by a *Borrelia burgdorferi*-infected tick. *Interl J of Infect Dis*. 2011 March; 15( 3): 174 – 81
12. Lane RS, Piesman J, Burgdorfer W. Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu Rev Entomol*. 1991; 36:587 – 609,
13. Walker DH, Barbour AG, Oliver JH, et al. Emerging bacterial zoonotic and vector-borne diseases: ecological and epidemiological factors. *JAMA*. 1996; 275:463 – 9.
14. Мотеюнас, Л.Ю. Случай не клещевого заражения боррелиозом Лайма / Л.Ю. Мотеюнас // Журнал микробиол, эпидемиол и иммунол. – 1999. – № 6 – С. 115 – 117.
15. Утенкова, Е.О. Исходы иксодовых клещевых боррелиозов / Е.О. Утенкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2013. – № 1. – С. 31 – 35.
16. Zákóvská A, Capková L, Serý O, et al. Isolation of *Borrelia afzelii* from Overwintering *Culex pipiens* Biotype *Molestus* Mosquitoes. *Ann Agric Environ Med*. 2006; 13(2):345–348.
17. Mylonas I. Borreliosis During Pregnancy: A Risk for the Unborn Child? *Vector-Borne and Zoon Dis*. 2011 July; 11(7): 891–8.
18. Middelveen, MJ, Bandoski, C, Burke J, Sapi E, et al. Isolation and Detection of *Borrelia burgdorferi* from Human Vaginal and Seminal Secretions. Presented at the Western Regional Meeting of the American Federation for Medical Research, Carmel, CA, Jan 25, 2014.
19. Burgess EC. *Borrelia burgdorferi* infection in Wisconsin horses and cows. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 539:235 – 43.
20. Burgess EC, Gendron-Fitzpatrick A, Mattison M.. Foal mortality associated with natural infection of pregnant mares with *Borrelia burgdorferi*. In: Proceedings of the 5th international conference on equine infectious diseases. 1989. p 217 – 20.
21. Moody KD, Barthold SW. Relative infectivity of *B. burgdorferi* in Lewis rats by various routes of inoculation. *Am J Trop Med Hyg*. 1991; 44:135 – 39.
22. Gustafson JM, Burgess EC, Wachal MD, Steinberg H. Intrauterine transmission of *Borrelia burgdorferi* in dogs. *Am J Vet Res* 1993; 54:882 – 90.
23. Silver RM, Yang L, Daynes RA, et al. Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immun* 1995; 63:66 – 72.
24. Steenbarger JR. Congenital tick-borne relapsing fever: report of a case with first documentation of transplacental transmission. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982; 18(3 Pt A):39 – 45.
25. Schlesinger PA, Duray PH, Burkner BA, et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Internal Med* . 1985 Jul; 103(1):67–8.
26. Weber K, Bratzke H-J, Neubert U, et al. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis*. 1988; 7:286–9.
27. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, et al. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255:3394–96.
28. Ciesielski CA, Russell H, Johnson S, et al. Prospective study of pregnancy outcome in women with Lyme disease . Proceedings of the 27th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy; 1987 Oct 4–7; New York, CA. p.39.
29. Williams CL, Benach JL, Curran AS, et al. Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 539:504.
30. Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, et al. Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur J Pediatr*. 1989; 148:426–27.
31. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al. Lyme disease and pregnancy outcome: A prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 169:367–74.
32. Michael A. Gerber, Edwin L. Zolneraitis Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatric Neurology*. 1994 July; 11( 1): 41 – 3.
33. Carlomagna G, Luksa V, Candussi G, et al. Lyme borrelia positive serology associated with spontaneous abortion in an endemic Italian area. *Acta Eur Fertil*. 1988; 19: 279 – 81.
34. Dlesk A, Broste SK, Harkins PG, et al. Lyme seropositivity and pregnancy outcome in the absence of symptoms of Lyme disease. *Arthritis Rheum*. 1989; 32:846.
35. Trevisan G, Stinco G, Cinco M. Neonatal skin lesions due to a spirochetal infection: a case of congenital Lyme borreliosis? *Int J Dermatol*. 1997; 36: 677 – 80.
36. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: a case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 711 – 16.
37. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001; 64: 276 – 81.
38. Andra s Lakos, Norbert Solymosi, Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J of Infect Dis*. 2010; 14: 494 – 98.
39. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В.Скрипченко, А.А. Баλιнова // Журн. Инфект. – 2012. – Т. 4, № 2. – С. 5 – 14.
40. Коренберг, Э.И. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Помелова, Н.С. Осин ; под ред. А.Л. Гинцбурга и В.Н. Злобина. – М.: Наука, 2013. – 463 с.
41. Лазебник, Т.А. Случай врожденного нейроборрелиоза / Т.А. Лазебник, П.Л. Зальцман // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2005. – № 2. – С. 68 – 70.
42. Утенкова, Е.О. Природноочаговые инфекции в Волго-Вятском регионе : дис...д – ра мед. наук / Е.О. Утенкова. – Омск: ОГМА, 2009. – 300 с.

43. Аббасова, С.В. Клинико-биохимические и иммуногенетические особенности раннего периода Лайм-боррелиоза : дис.... канд. мед. наук/С.В.Аббасова.- Москва.: ЦНИИЭ Минздрава РФ, 2002. — 150 с.
44. Быстрых Н.Ю. Клиническая оценка антигенов гистосовместимости в изучении условий хронизации Лайм – боррелиоза: дис. ... канд.мед.наук / Н.Ю. Быстрых. — М.: ЦНИИЭ Минздрава РФ, 2006. — 152 с.
45. Егорова, Т.В. Клиника и иммунологическая характеристика болезни Лайма у детей: дис. ... канд.мед.наук / Т.В. Егорова. — Ижевск: ИГМА, 1998. — 148 с.
46. Любезнова, О.Н. Клинико-патогенетическое значение показателей ПОЛ и антиоксидантной системы при Лайм-боррелиозе : дис. ... канд. мед. наук / О.Н. Любезнова. — Мо.: ЦНИИЭ Минздрава РФ, 2004. — 156 с.
47. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1137–44.
48. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089–134.
49. Shapiro ED. Doxycycline for tick bites — not for everyone. *N Engl J Med.* 2001; 345:133–4.
50. Graeme N. Smith, Ian Gemmill, Kieran M. Moore. Management of Tick Bites and Lyme Disease During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2012;34(11):1087–91.
51. Leslein N. Pregnancy and Lyme Disease. *Proc Obstet Gynecol.* 2010 Apr;1(1):12.
52. Maraspin V1, Ružić-Sabljčić E, Pleterski-Rigler D, Strle F. Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Dec;71(4):446-8.
53. Sjowall J. Clinical and immunological aspects of Lyme Borreliosis[dissertations]. [Lincoping (PA)]: University of Lincoping ;2011. 134 p.
54. Benach J. L., Coleman J. L., Skinner R. A., Bosler E. M. Adult Ixodes dammini on rabbits: hypothesis for the development and transmission of Borrelia burgdorferi. *J. Inf. Dis.* 1987; 155:1300 – 1306.
55. Burgdorfer W .Vector/host relationships of the Lyme disease spirochete Borrelia burgdorferi. *Rheum Dis Clin North Am.* 1989;15:775-87.
56. Ribeiro J. M.C., Mather T. N., Piesman J., Spielman A. Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector tick (Acari: Ixodidae) . *J. Med Entomol.* 1987;24:201-5.
57. Piesman, J. Dynamics of Borrelia burgdorferi transmission by nymphal Ixodes dammini ticks. *J. Infect. Dis.* 1993; 167: 1082 – 85.
58. Elizabeth M. McClure and Robert L. Goldenberg. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 August ; 14(4): 182 – 189.
4. Henningsson J, Malmva B.-E.,Ernerudh J, et al. Neuroborreliosis—an epidemiological, clinical and healthcare cost study from an endemic area in the south-east of Sweden. *Clin Microbiol and Infect,* 2010 Aug; 16 (8):1245–51.
5. Moon S, Gwack J, Hwang K , et al. Autochthonous Lyme Borreliosis in Humans and Ticks in Korea. *Osong Public Health Res Perspect* 2013 4(1): 52-6.
6. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet.* 2003 Nov;362(9396):1639-7.
7. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis — European perspective. *Infect Dis Clin North Am.* 2008; 22(2): 327–39.
8. Stanek G, Fingerle V, Hunfeld K.-P., et al. Lyme borreliosis: Clinical case definitions for diagnosis and management in Europe, *Clin Microbiol Infect.* 2011 Jan; 17(1): 69–79.
9. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures. Copenhagen: WHO;2006. Available from:[http://www.euro.who.int/\\_\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/96819/E89522.pdf](http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0006/96819/E89522.pdf).
10. Yoona E, Vailla E, Kleinmana G, et al. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal Lyme carditis. *Cardiovasc Pathol.*2015 Sep-Oct; 24( 5): 317–21.
11. Frylanda L, Wilhelmsson P, Lindgren Per-Eric, et al. Low risk of developing Borrelia burgdorferi infection in the south-east of Sweden after being bitten by a Borrelia burgdorferi-infected tick. *Interl J of Infect Dis.*2011 March; 15( 3): 174–81.
12. Lane RS, Piesman J, Burgdorfer W. Lyme borreliosis: relation of its causative agent to its vectors and hosts in North America and Europe. *Annu Rev Entomol.* 1991; 36:587–609.
13. Walker DH, Barbour AG, Oliver JH, et al. Emerging bacterial zoonotic and vector-borne diseases: ecological and epidemiological factors. *JAMA.* 1996; 275:463–9.
14. Moteynas L.Y. Zhurnal mikrobiologii, zpidemiologii i immunologii . 1999; 6:115 – 17(in Russian).
15. Utenkova E.O. Jependemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. .2013; 1:31-35(in Russian).
16. ZÁKOVSKÁ A, CAPKOVÁ L, SERÝ O, et al. Isolation of Borrelia afzelii from Overwintering Culex Pipiens Biotype Molestus Mosquitoes. *Ann Agric Environ Med.* 2006; 13(2):345-348.
17. Mylonas I. Borreliosis During Pregnancy: A Risk for the Unborn Child? *Vector-Borne and Zoon Dis.* 2011July; 11(7): 891-8.
18. Middelveen, MJ, Bandoski, C, Burke J, Sapi E, et al. Isolation and Detection of Borrelia burgdorferi from Human Vaginal and Seminal Secretions. Presented at the Western Regional Meeting of the American Federation for Medical Research, Carmel, CA, Jan 25, 2014.
19. Burgess EC. Borrelia burgdorferi infection in Wisconsin horses and cows. *Ann NY Acad Sci.* 1988;539:235–43.
20. Burgess EC, Gendron-Fitzpatrick A, Mattison M.. Foal mortality associated with natural infection of pregnant mares with Borrelia burgdorferi. In: Proceedings of the 5th international conference on equine infectious diseases. 1989. p 217–20.
21. Moody KD, Barthold SW. Relative infectivity of B. burgdorferi in Lewis rats by various routes of inoculation. *Am J Trop Med Hyg.*1991; 44:135–39.
22. Gustafson JM, Burgess EC, Wachal MD, Steinberg H. Intrauterine transmission of Borrelia burgdorferi in dogs. *Am J Vet Res* 1993;54:882–90.
23. Silver RM, Yang L, Daynes RA, et al. Fetal outcome in murine Lyme disease. *Infect Immun*1995; 63:66–72.
24. Steenbarger JR. Congenital tick-borne relapsing fever: report of a case with first documentation of transplacental transmission. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1982;18(3 Pt A):39–45.

## References

- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme disease—a tick-borne spirochetosis? *Science.* 1982 Jun; 216(4552):1317-9.
- Johnson RC, Schmid GP, Hyde FW, et al. Borrelia burgdorferi sp. nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Evol Microbiol,* 1984 Oct; 34: 496-7.
- Esposito S, Bosis S, Sabatini C, et al. Borrelia burgdorferi infection and Lyme disease in children. *Inter J of Infect Dis.* 2013 March;17(3):153-8.

25. Schlesinger PA, Duray PH, Burker BA, et al. Maternal-fetal transmission of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. *Ann Internal Med*. 1985 Jul;103(1):67-8.
26. Weber K, Bratzke H-J, Neubert U, et al. *Borrelia burgdorferi* in a newborn despite oral penicillin for Lyme borreliosis during pregnancy. *Pediatr Infect Dis*. 1988; 7:286-9.
27. Markowitz LE, Steere AC, Benach JL, et al. Lyme disease during pregnancy. *JAMA* 1986; 255:3394-96.
28. Ciesielski CA, Russell H, Johnson S, et al. Prospective study of pregnancy outcome in women with Lyme disease. Proceedings of the 27th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy; 1987 Oct 4-7; New York, CA. p.39.
29. Williams CL, Benach JL, Curran AS, et al. Lyme disease during pregnancy: A cord blood serosurvey. *Ann NY Acad Sci*. 1988; 539:504.
30. Nadal D, Hunziker UA, Bucher HU, et al. Infants born to mothers with antibodies against *Borrelia burgdorferi* at delivery. *Eur J Pediatr*. 1989;148:426-27.
31. Strobino BA, Williams CL, Abid S, et al. Lyme disease and pregnancy outcome: A prospective study of two thousand prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:367-74.
32. Michael A. Gerber, Edwin L. Zolneraitis Childhood neurologic disorders and Lyme disease during pregnancy. *Pediatric Neurology*. 1994 July; 11(1): 41 – 3.
33. Carlomagna G, Luksa V, Candussi G, et al. Lyme borrelia positive serology associated with spontaneous abortion in an endemic Italian area. *Acta Eur Fertil*. 1988;19: 279 – 81.
34. Dlesk A, Broste SK, Harkins PG, et al. Lyme seropositivity and pregnancy outcome in the absence of symptoms of Lyme disease. *Arthritis Rheum*. 1989;32:846.
35. Trevisan G, Stinco G, Cinco M. Neonatal skin lesions due to a spirochetal infection: a case of congenital Lyme borreliosis? *Int J Dermatol*. 1997; 36: 677 – 80.
36. Strobino B, Abid S, Gewitz M. Maternal Lyme disease and congenital heart disease: a case-control study in an endemic area. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 711 – 16.
37. Elliott DJ, Eppes SC, Klein JD. Teratogen update: Lyme disease. *Teratology* 2001; 64: 276 – 81.
38. Andra. s Lakos a, Norbert Solymosi, Maternal Lyme borreliosis and pregnancy outcome. *Int J of Infect Dis*. 2010; 14: 494 – 98.
39. Skripchenko N.V. *Zhurnal Infektologii*. 2012;4(2):5-14 (in Russian).
40. Korenberg E.I., Pomelova V.G., Osin N.S. Natural foci of infection transmitted ticks. *Moscow.: Science*; 2013 (in Russian).
41. Lazebnik T.A. *Nejrohirurgija i nevrologija detskogo vozrasta*. 2005;2:68-70 (in Russian).
42. Utenkova E.O. *Prirodnoochagovye infekcii v Volgo – Vjatskom regione [Natural sources of infection in the Volga-Vyatka area region] [dissertation]*. Omsk (Russia): Omsk Medical Academy; 2009. – 300 p (in Russian).
43. Abbasova S.V. *Kliniko – biohimicheskie i immunogeneticheskie osobennosti rannego perioda Lajm – borrelioza [Clinico-biochemical and immune-genetic features of the early period of Lyme borreliosis] [dissertation]*. Moscow (Russia): Central Scientific-Research Institute of epidemiology of the Health Ministry of the Russian Federation; 2002. – 150 p (in Russian).
44. Bystryh N.Y. *Klinicheskaja ocenka antigenov gistosovmestnosti v izuchenii uslovij hronizacii Lajm – borrelioza [Clinical evaluation of histocompatibility antigens in studying the conditions of the chronicity of Lyme borreliosis] [dissertation]*. Moscow (Russia): Central Scientific-Research Institute of epidemiology of the Health Ministry of the Russian Federation; 2006. – 152 p (in Russian).
45. Egorova T.V. *Klinika i immunologicheskaja harakteristika bolezni Lajma u detej [Clinic and immunological characteristic of Lyme disease in children] [dissertation]*. Izhevsk (Russia): Izhevsk State Medical Academy; 1998. – 148 p (in Russian).
46. Lubeznova O.N. *Kliniko – patogeneticheskoe znachenie pokazatelej POL i antioksidantnoj sistemy pri Lajm – borrelioze [Clinico-pathogenetic significance of lipid peroxidation and antioxidant system in Lyme-borreliosis] [dissertation]*. Moscow (Russia): Central Scientific-Research Institute of epidemiology of the Health Ministry of the Russian Federation; 2004. – 156 p (in Russian).
47. Warshafsky S, Lee DH, Francois LK, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1137 – 44.
48. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED, et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of Lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2006;43:1089 – 134.
49. Shapiro ED. Doxycycline for tick bites — not for everyone. *N Engl J Med*. 2001; 345:133 – 4.
50. Graeme N. Smith, Ian Gemmill, Kieran M. Moore. Management of Tick Bites and Lyme Disease During Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34(11):1087 – 91.
51. Leslein N. Pregnancy and Lyme Disease. *Proc Obstet Gynecol*. 2010 Apr;1(1):12.
52. Maraspin V1, Ružić-Sabljić E, Pleterski-Rigler D, Strle F. Pregnant women with erythema migrans and isolation of borreliae from blood: course and outcome after treatment with ceftriaxone. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011 Dec;71(4):446-8.
53. Sjowall J. *Clinical and immunological aspects of Lyme Borreliosis [dissertations]*. [Lincoping (PA)]: University of Lincoping; 2011. 134 p.
54. Benach J. L., Coleman J. L., Skinner R. A., Bosler E. M. Adult *Ixodes dammini* on rabbits: hypothesis for the development and transmission of *Borrelia burgdorferi*. *J. Inf. Dis*. 1987; 155:1300 – 1306.
55. Burgdorfer W. Vector/host relationships of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989;15:775-87
56. Ribeiro J. M.C., Mather T. N., Piesman J., Spielman A. Dissemination and salivary delivery of Lyme disease spirochetes in vector tick (Acari: Ixodidae). *J. Med Entomol*. 1987;24:201-5.
57. Piesman, J. Dynamics of *Borrelia burgdorferi* transmission by nymphal *Ixodes dammini* ticks. *J. Infect. Dis*. 1993; 167: 1082 – 85.
58. Elizabeth M. McClure and Robert L. Goldenberg. Infection and stillbirth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009 August ; 14(4): 182 – 189.

Автор:

Утенкова Елена Олеговна — профессор кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, д.м.н.; тел.: 8(332)33-03-98, e-mail: utelol@mail.ru

## ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР)

Л.В. Пузырёва, А.Д. Сафонов, А.В. Мордык

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

### Diseases of respiratory organs at HIV infection (review)

L.V. Puzyrjova, A.D. Safonov, A.V. Mordyk

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

#### Резюме

Цель обзора — проанализировать современные эпидемиологические и клинико-лабораторные данные по наиболее актуальным заболеваниям органов дыхания у ВИЧ-инфицированных лиц. Рассмотрены вопросы распространения, особенностей клинического течения туберкулеза легких, пневмоцистной, токсоплазмозной, цитомегаловирусной, бактериальных пневмоний и их сочетанных вариантов у ВИЧ-инфицированных пациентов. По данным отечественной и зарубежной литературы установлены преимущества и ограничения методов лучевой и ядерной диагностики в выявлении наиболее типичных патологических изменений в легких различного генеза.

В обзоре представлены современные сведения, касающиеся вопросов дифференциальной диагностики, при обнаружении у больного ВИЧ-инфекцией так называемого «легочного синдрома». Практикующие терапевты, инфекционисты, фтизиатры, врачи других специальностей должны знать о данной патологии для того, чтобы своевременно заподозрить возможное поражение легких у ВИЧ-инфицированных пациентов, провести тщательное лабораторно-инструментальное обследование, выбрать адекватную дальнейшую тактику ведения больного.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, туберкулез, пневмоцистная, токсоплазмозная, цитомегаловирусная пневмония.

Известно, что по мере прогрессирования иммунодефицита у ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается развитие оппортунистических заболеваний различной этиологии и локализации [1 — 3]. При этом группу заболеваний системы органов дыхания составляют самые разнообразные по происхождению и по клинической картине патологические процессы, являющиеся в большинстве случаев непосредственной причиной смерти больных. Частота данной патологии среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией составляет более 60% [4]. Наиболее часто из вторичных (оппортунистических) заболеваний органов дыхания встречается туберкулез (до 66,5%), который может возникнуть на любой стадии ВИЧ-инфекции и при

#### Abstract

The review purpose — to analyse modern epidemiological and clinical laboratory data on the most actual diseases of respiratory organs at HIV-positive persons. Questions of distribution, features of a clinical course of tuberculosis of lungs, pneumocystisny, toksoplazmozny, Cytomegaloviral, bacterial pneumonia and their combined options at HIV-positive patients are considered. According to domestic and foreign literature advantages and restrictions of methods of beam and nuclear diagnostics in identification of the most typical pathological changes in lungs of various genesis are established.

The modern data concerning questions of differential diagnostics at identification at the patient with HIV infection of a so-called "pulmonary syndrome" are presented in the review. The practicing therapists, infectiologists, phthisiatrists, doctors of other specialties have to know about this pathology in due time to suspect possible damage of lungs at HIV-positive patients, to conduct careful laboratory and tool examination, to choose adequate further tactics of maintaining the patient.

**Key words:** HIV infection, tuberculosis, pneumocystisny, toksoplazmozny, cytomegaloviral pneumonia.

любом количестве CD4+ лимфоцитов. Пневмоцистная, цитомегаловирусная и пневмонии другой этиологии встречаются значительно реже (до 7,1%) [2, 5 — 8]. Однако часть причин летального исхода у пациентов с ВИЧ-инфекцией остается неизвестной, что свидетельствует о низком качестве диагностики этой группы инфекций, частично обусловленном несовершенством лабораторной базы, а частично — недостаточным знанием врачами особенностей течения поражений у больных ВИЧ-инфекцией [4, 9].

Этиологический спектр и тяжесть поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией, как правило, зависит от количества CD4+ лимфоцитов в крови. При сохранении ко-

личества CD4+ лимфоцитов в крови более 500 клеток/мкл наиболее часто встречаются бактериальные бронхиты и пневмонии. При содержании клеток CD4+ в крови от 500 до 200 в 1 мкл регистрируются случаи бактериальной пневмонии и туберкулеза легких, а при снижении количества CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток/мкл – цитомегаловирусная инфекция, пневмоцистоз, токсоплазмоз [10, 11].

За последние 15 лет число больных активным туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, возросло в 50 раз, а поражение микобактериями туберкулеза органов дыхания среди пациентов с ко-инфекцией составило 90% [12, 13, 14, 15]. При этом у 58% больных с сочетанной патологией ведущей причиной смерти явился туберкулез, а смертность от туберкулеза ВИЧ-инфицированных более чем в 10 раз превышает аналогичный показатель всего населения [6, 16].

Среди туберкулеза органов дыхания у пациентов с иммунодефицитом встречаются следующие нозологии: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (68,1%), диссеминированный (12,8%), милиарный туберкулез (10,6%), туберкулезный плеврит/эмпиема (4,3%), инфильтративный туберкулез (3,2%) [12].

Частота бактериовыделителей у больных с сочетанной инфекцией колеблется от 30 до 70% [17, 18]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией нередко развивается лекарственная устойчивость к противотуберкулезным препаратам [19]. Устойчивость к любому туберкулезному препарату может выявляться в 34,7% случаев, а множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) – у 8,1% больных. При этом соотношение МЛУ среди впервые выявленных пациентов с иммунодефицитом и ранее лечившихся может составлять 3,7% и 28,9% соответственно [20]. Существует мнение, что сама по себе ВИЧ-инфекция не влияет на развитие лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам, а способствует заражению устойчивыми штаммами микобактерий туберкулеза [21].

Форма специфического процесса (легочного и внелегочного) зависит от степени иммуносупрессии [4]. У больных на ранних стадиях ВИЧ-инфекции чаще возникает инфильтративный туберкулез, туберкулезный плеврит и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, клинические проявления которых сходны с таковыми у пациентов без ВИЧ-инфекции. Туберкулез в этот период представляет собой медленно развивающуюся, склонную к хронизации инфекцию. При хроническом течении заболевания преобладают деструктивные, фиброзные изменения в легочной ткани [5].

Возникновение туберкулеза внутригрудных лимфоузлов обусловлено следующим механиз-

мом. Известно, что микобактерии туберкулеза, имея тропность к лимфоидной ткани, при первичном инфицировании в ней локализуются, где отмечается и высокий уровень репликации ВИЧ. Следовательно, в лимфоидной ткани происходит первичное соприкосновение ВИЧ и микобактерий туберкулеза с последующим стартом ко-инфекции [5].

Рентгенологическая картина туберкулеза при ВИЧ-инфекции часто представлена в виде очагово-инфильтративных изменений. При высоких показателях клеточного иммунитета у пациентов с ко-инфекцией на фоне адекватного лечения быстро возникает локализация специфического процесса с формированием фиброза. При отсутствии лечения наблюдается нарастание деструктивных процессов в легочной ткани с формированием трехслойной каверны, что также типично для пациентов без ВИЧ-инфекции [5, 22]. Исход ко-инфекции при отсутствии лечения аналогичен для пациентов с изолированными хроническими формами туберкулеза: асфиксия в результате легочного кровотечения, декомпенсация хронического легочного сердца, амилоидоз внутренних органов [23, 24].

На поздних стадиях ВИЧ-инфекции (4Б, 4В, 5) туберкулез характеризуется остро прогрессирующим течением (диссеминированный, милиарный) и склонностью к генерализации [4, 23, 25], нередко с одновременно множественным внеторакальным поражением, встречающимся у пациентов примерно в 80% случаев [5, 26]. Бронхолегочная симптоматика у таких больных зачастую не выражена, а рентгенологическая картина характеризуется атипичным для туберкулезного поражения у взрослых синдромом: поражение корней легких, интерстициальная диссеминация, отсутствие деструкции легочной ткани [27, 28]. Кроме того, клиническую картину болезни у этой категории больных может определять не только туберкулез, но и сочетание его с рядом других вторичных заболеваний. Эти особенности существенно затрудняют своевременную диагностику туберкулеза, что является причиной неадекватного лечения и часто приводит к летальному исходу [11, 29, 30].

У больных туберкулезом на фоне ВИЧ-инфекции клиника напоминает течение пневмонии. Так, интоксикационный синдром от умеренного до резко выраженного появляется гораздо раньше, чем бронхолегочный, длится несколько недель и даже месяцев. Иногда данные проявления зачастую принимают за симптомы прогрессирования ВИЧ-инфекции. Респираторный синдром может отсутствовать при генерализованных формах туберкулеза. Некоторые авторы утверждают, что при наличии четырех основных симптомов (кашель, лихорадка, ночная потливость, потеря

массы тела) туберкулез был подтвержден в 40% случаях [31].

Рентгенологические изменения зависят от формы процесса. При наиболее частой диссеминированной форме наблюдается масса очагов, расположенных либо больше в прикорневой зоне, либо по всем полям легочной ткани с наклоном к слиянию, и очень часто в сочетании с внутригрудной лимфоаденопатией. На компьютерной томограмме могут верифицироваться мелкие (до 1,0–1,5 см) деструктивные изменения в центре с казеозным некрозом без четкой капсулы [5]. Милиарная диссеминация в легочной ткани у ВИЧ-инфицированных лиц встречается достаточно редко. Данная форма туберкулеза носит продуктивный характер, сопровождается формированием гранул, что невозможно при выраженном дефиците Т-лимфоцитов [5]. Туберкулез органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции в течение нескольких дней может осложниться генерализацией (до 66,6%) [32, 33] с развитием туберкулезного менингита [26, 28, 34, 35].

Больные ВИЧ-инфекцией являются медицинской группой риска по туберкулезу, в связи с чем флюорографическое обследование и туберкулинодиагностику необходимо проводить 2 раза в год, так как в 50% случаев возникают диагностические ошибки, обусловленные характерной для этой группы пациентов атипичной рентгенологической картиной [20]. По мере снижения количества CD4+ лимфоцитов (особенно при снижении менее 200 клеток/мкл) данный метод в значительной степени теряет свою значимость. В этот период утрачиваются специфичные для туберкулеза изменения: преимущественная локализация изменений в верхних отделах легких, быстрое появление округлых полостей распада с возникновением бронхиальных отсеков, очагово-продуктивный характер воспалительной инфильтрации [36]. Это связано с тем, что манифестация и течение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией значительно отличаются от его начала и течения у лиц с сохранной иммунной системой [37]. Также пропорционально степени иммунодефицита снижается туберкулиновая чувствительность [12]. В настоящее время уделяется внимание применению более качественных современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза [38].

У больных ВИЧ-инфекцией изменения в легких могут вызываться как туберкулезной, так и нетуберкулезной микобактерией. Род *Mycobacterium* включает более 50 видов и подвидов микобактерии – патогенных, условно-патогенных и сапрофитов, широко распространенных в природе. Одни из них вызывают туберкулез, другие – лепру и микобактериоз. Нетуберкулезные микобактерии кислотоустойчивы, образуют желто-оран-

жевый пигмент на свету, вызывают туберкулезоподобные заболевания легких, лимфадениты, поражения кожи и подкожной клетчатки. Дифференцировать микобактериоз и туберкулез легких бывает весьма сложно, поскольку клинически, рентгенологически и по патоморфологическим изменениям заболевания мало различимы. Главным диагностическим критерием нетуберкулезного микобактериоза является выделение и идентификация микобактерий, которая осуществляется в учреждениях фтизиатрического профиля и вызывает трудности диагностики в других лечебных учреждениях [39].

При микобактериозе легких возбудителем заболевания являются ассоциация *M. avium-intracellulare*, *M. scrofulaceum*, *M. kansasii*, *M. fortuitum* и реже другие [11, 40]. Клиническая картина и течение микобактериоза во многом определяются видом возбудителя. Начало заболевания может быть острым, подострым и хроническим, малосимптомным, т.е. таким же, как и при туберкулезе. Острые формы манифестируются высокой лихорадкой, выраженными симптомами интоксикации, болями в груди, сухим кашлем, кровохарканьем. Хронические формы протекают под маской хронического бронхита с незначительными симптомами интоксикации. Однако при микобактериозах часто поражается желудочно-кишечный тракт с явлениями диареи, болей в животе. Характерно поражение лимфатических узлов с формированием абсцессов, требующее дифференциации от аденопатии туберкулезной этиологии. У больных микобактериозом при остром и подостром течении рентгенологически обнаруживаются инфильтраты с распадом, гематогенная диссеминация или кавернозный и фиброзно-кавернозный процессы. При бессимптомном течении характерно формирование туберкулем, пневмофиброза [41]. Иногда развивается генерализованный микобактериоз в виде милиарного процесса по типу милиарного туберкулеза легких, туберкулезного менингита, приводящие к летальному исходу. Одним из наиболее частых возбудителей поражения легких у больных СПИДом являются *Mycobacterium avium-intracellulare*, которые приобретают выраженную патогенность при глубоком иммунодефиците (CD4+ лимфоцитов менее 50 в 1 мкл). Заболевание характеризуется прогрессирующим течением и нередко заканчивается летальным исходом [42]. При лекарственно устойчивом микобактериозе, вызванном *M. avium*, у больных на стадии СПИДа тяжесть иммунодефицита и невозможность провести антибактериальную и противовирусную терапию способствовали стремительному прогрессированию микобактериоза, ранней лимфогематогенной генерализации и летальному исходу спустя

16 месяцев от начала заболевания. Особенности микобактериоза в данном случае являются массивность бактериального обсеменения, отсутствие специфических гранулематозных изменений в паренхиматозных органах, массивное поражение лимфоузлов, некротизированных на большем протяжении и наличие параспецифических изменений. Это подчеркивает сходство патогенозов микобактериоза и первичного туберкулеза легких [43].

Истинная частота микобактериоза неизвестна вследствие неспецифичного течения данного заболевания и недостаточно полного бактериологического обследования больных [42].

Начиная с 1938 г. [44], в литературе описываются случаи интерстициальной пневмонии, сопровождающейся особыми клиническими симптомами и возникновением инфильтрации в межальвеолярных перегородках при патоморфологическом исследовании. Со временем было установлено, что возбудителем заболевания является *Pneumocystis carini* (современная таксономия: *Pneumocystis jirovecii*), выделенная в 1909 г. Пневмоцистоз поражает преимущественно недоношенных детей [45, 46]. У детей старшего возраста и взрослых пневмоцистоз развивается лишь при иммунодефицитном состоянии [9, 47]. Больные ВИЧ-инфекцией в 90% случаев являются носителями пневмоцист. Патогенез пневмоцистоза связан с механическим повреждением интерстиций легких. Весь свой жизненный цикл пневмоциста проходит в альвеоле, плотно прикрепляясь к ее стенке. Для развития и размножения ей необходима повышенная потребность в кислороде. Размножаясь, пневмоцисты постепенно заполняют все альвеолярное пространство. Воздействие трофозоида на стенку альвеол вызывает ее утолщение, развитие альвеолярно-капиллярного блока, что приводит к тяжелой гипоксии [48, 49]. Известно, что восприимчивость к пневмоцистной пневмонии у данной группы лиц является генетически зависимой [50].

При пневмоцистной пневмонии наиболее ранним признаком является одышка, появляющаяся при умеренной нагрузке, а впоследствии и в покое до 30–50 в минуту. В последующем возникает возвратная, неустановленной причины лихорадка до фебрильных цифр, которая может сохраняться даже при эффективном лечении. Кашель, как правило, сухой или с незначительным количеством мокроты. При прогрессировании заболевания кашель становится постоянным, особенно в ночное время. Отмечаются снижение аппетита, бледность, тахикардия, потеря веса, ночная потливость, а также осложнения в виде спонтанного пневмоторакса, пневмомедиастинума, подкожной эмфиземы [48, 49].

При рентгенологическом исследовании в первые 7–10 дней болезни у 75% больных наблюдается усиление сосудистого рисунка, наиболее выраженное в области корней легких. В течение последующих дней при отсутствии лечения происходит ухудшение рентгенологической картины в виде возникновения диффузных билатеральных прикорневых интерстициальных инфильтратов, часто — в нижнебазальных отделах легких, распространяющиеся от корней к периферии (симптом «матовых стекол», «хлопьев снега», «белые», «ватные» легкие). Эти изменения регистрируются у 30% больных, клинически соответствуют ателектазу и сопровождаются выраженной дыхательной недостаточностью [51]. Кроме того, могут определяться дисковидные ателектазы, диссеминация, верхнедолевые инфильтраты, а также инфильтраты с полостями, имитирующие туберкулез, и буллы, предшествующие пневмотораксу. У 10% больных СПИДом при явной клинике пневмоцистной пневмонии рентгенологические изменения отсутствуют [51]. В настоящее время ведутся научные работы по вакцинации от пневмоцистоза [52].

Бактериальные пневмонии пневмококковой и гемофильной этиологии наиболее часто встречаются у ВИЧ-инфицированных с активной наркотической зависимостью. На фоне ВИЧ-инфекции чаще, чем при нормальном иммунитете, выделяются *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*, а на поздних стадиях, когда количество CD4+ лимфоцитов менее 100 в 1 мкл, еще и *Pseudomonas spp.* При наличии в легких медленно увеличивающегося инфильтрата с полостью распада следует заподозрить редко встречающуюся инфекцию, вызываемую *Rhodococcus equi* (прежнее название — *Corynebacterium equi*), и легочный нокардиоз. Нередко причиной пневмоний у больных СПИДом является условно-патогенная флора. У 10–30% больных возбудителей пневмонии бывает несколько, что затрудняет диагностику [8]. Клиническая картина и прогноз при бактериальной пневмонии у ВИЧ-инфицированных и у лиц с нормальным иммунитетом существенно не различаются. Тем не менее, у ВИЧ-инфицированных чаще отмечаются нормальное количество лейкоцитов в крови и слабо выраженная симптоматика, а также осложнения в виде формирования легочных абсцессов и полостей, эмпиема плевры, рецидивы болезни после адекватной антибактериальной терапии. Исследования бронхолаважной жидкости способствуют этиологической диагностике заболеваний органов дыхания у лиц с положительным ВИЧ-статусом [53].

Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция распространена достаточно широко, однако пневмонии, вызванные этим вирусом, встречаются только у лиц с иммунодефицитом. У больных отмечаются

лихорадка выше 38 – 39°C, явления интоксикационного синдрома в виде быстрой утомляемости, потеря аппетита, существенное снижение веса, ночная потливость, артралгии и миалгии. Основным клиническим симптомом ЦМВ-пневмонии является сильный приступообразный сухой или малопродуктивный коклюшеподобный кашель, присутствующий практически у 100% больных. Одним из ранних и наиболее постоянных признаков заболевания служит одышка, которая носит инспираторный или смешанный характер, появляющаяся вначале только при физической нагрузке, а затем и в покое. Одышка постоянная, умеренная (в отличие от пневмоцистной пневмонии), но значительно возрастающая при минимальной нагрузке [54]. Аускультация легких, несмотря на тяжесть состояния, «нев्यразительна»: выслушиваются везикулярное или жесткое дыхание с ослаблением в нижних отделах и рассеянные крепитирующие или влажные мелкопузырчатые хрипы в средних и нижних отделах легких. ЦМВ-пневмония сопровождается наличием атипичных мононуклеаров в крови, гепатолиенальным синдромом, генерализованной лимфаденопатией, макулопапулезной сыпью, хориоретинитом, развитием судорог при поражении центральной нервной системы [11, 54, 55].

Рентгенологические признаки цитомегаловирусной патологии легких переменны и неспецифичны. В разгар болезни на обзорных рентгенограммах грудной клетки на фоне деформированного усиленного легочного рисунка определяются двусторонние полиморфные мелкоочаговые и инфильтративные тени, расположенные преимущественно в средних и нижних отделах легких. Изменения возникают в периферических отделах нижних долей и распространяются по направлению к корням. Очаги могут носить мигрирующий характер. Рентгенологическая картина ЦМВ-поражения легких сходна с изменениями при пневмоцистной пневмонии, диссеминированном туберкулезе легких. При компьютерной томографии признаки ЦМВ-поражения включают в себя изменения легочной ткани по типу «матового стекла», ее уплотнение, утолщение стенок бронхиол или бронхоэктазы, интерстициальную сетчатость без эмфиземы, наличие очаговых и мелкофокусных изменений [54, 55, 56].

Несмотря на то, что в большинстве случаев криптококкоз (возбудитель – *Cryptococcus neoformans*) протекает в форме менингита, криптококковая пневмония – одна из самых частых грибковых пневмоний у больных СПИДом. Воротами инфекции служат легкие, и бессимптомная легочная инфекция встречается, по-видимому, чаще, чем явная пневмония. Криптококковая пневмония бывает как вялотекущей, так и быстро-

прогрессирующей. На рентгенограмме обнаруживают ограниченное затемнение или сетчатую перестройку легочного рисунка, реже – множественные очаговые или милиарные тени, обширное затемнение легочных полей, круглые тени, полости, плевральный выпот, увеличение лимфоузлов средостения [56].

Изолированная токсоплазмозная пневмония у ВИЧ-инфицированных встречается редко, что, возможно, связано с неспецифической клиникой и, как следствие, – с поздней диагностикой. Токсоплазмоз является одной из основных нейроинфекций у больных с иммунодефицитом [55, 57]. Токсоплазмозная пневмония проявляется диспноэ, выраженной одышкой, сухим непродуктивным кашлем, лихорадкой, внутригрудной лимфаденопатией, плевритом.

Необходимо помнить, что более чем у 1/3 больных ВИЧ-инфекцией поражение легких может быть обусловлено одновременно несколькими оппортунистическими агентами, что затрудняет своевременную постановку диагноза и способствует увеличению частоты летальных исходов [55]. Основной причиной летальных исходов у данной категории больных является генерализация вторичных заболеваний бактериальной, грибковой, вирусной и паразитарной этиологии (туберкулез, токсоплазмоз, криптококкоз, ЦМВ-инфекция и др.) [58].

Дифференциальная диагностика поражений легких у пациентов с ВИЧ-инфекцией крайне сложна. Определиться с причинами заболевания легких у больного ВИЧ-инфекцией и с его прогнозом помогает иммунологическое обследование с установлением количества CD4+ лимфоцитов. При количестве CD4+ лимфоцитов более 200 клеток в 1 мкл прогноз развившегося легочного заболевания лучше и поражение легких протекает, как у пациентов без ВИЧ. При количестве CD4+ лимфоцитов менее 200 клеток в 1 мкл у больных ВИЧ-инфекцией часто развивается туберкулез, микобактериозы, пневмоцистная пневмония и другие оппортунистические инфекции. При наличии у пациента на поздних стадиях ВИЧ-инфекции фебрильной лихорадки в первую очередь следует исключить наличие атипично протекающего туберкулеза. С этой целью необходимо выполнить МСКТ органов грудной клетки и исследование мокроты методами ПЦР на обнаружение ДНК микобактерии туберкулеза. Однако лихорадка в сочетании с выраженной одышкой заставляет направить диагностический поиск для исключения, прежде всего, пневмоцистной пневмонии. Назначение же ко-тримоксазола в лечебных дозах позволяет быстро получить положительную клинико-рентгенологическую динамику и подтвердить диагноз. Предотвратить

развитие пневмоцистной пневмонии у больного ВИЧ-инфекцией помогает прием профилактических доз ко-тримоксазола до достижения количества CD4+ 200 клеток в 1 мкл на фоне ВААРТ. При исключении туберкулеза и пневмоцистной пневмонии у больного на поздних стадиях ВИЧ-инфекции необходимо подумать о других оппортунистических инфекциях, встречающихся несколько реже. В диагностике помогают дополнительные, в том числе иммунологические методы исследования [55].

#### Литература

1. Смольская, Т.Т. ВИЧ – инфекция в Северо-Западном федеральном округе Российской Федерации в 2009 г. / Т.Т. Смольская, С.В. Огурцова // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 4. – С. 311–318.
2. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Омской области с 1996 по 2013 гг. / А.В. Мордык [и др.] // Медицинский альманах. – 2014. – Т. 32, № 2. – С. 62–64.
3. Герпетическая инфекция: клиника, диагностика, некоторые аспекты терапии у ВИЧ-инфицированных / А.Д. Сафонов [и др.]. – СПб: Лисс, 2005. – 91 с.
4. Ермак, Т.Н. Оппортунистические (вторичные) заболевания у больных ВИЧ – инфекцией в Российской Федерации: структура, клиническая диагностика, лечение. Часть 1. Туберкулез и пневмоцистная пневмония / Т.Н. Ермак // Фарматека. – 2010. – № 4. – С. 52–56.
5. Пантелеев, А.М. Туберкулез органов дыхания у больных с ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 16–22.
6. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией на территории Омской области за период с 2008 по 2012 год / А.В. Мордык [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2014. – Т. 6, № 2. – С. 106–109.
7. Клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфекции в Омской области / О.А. Пасечник [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 88–92.
8. Проблемы диагностики легочного криптококкоза. Клинический случай / Е.И. Комаровская [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2014. – № 3. – С. 72–76.
9. Рассохин, В.В. ВИЧ-инфекция и заболевания системы дыхания. Вирус иммунодефицита человека / В.В. Рассохин, под ред. Н.А. Беякова А.Г. Рахмановой. – СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. – С. 126–134.
10. Боровицкий, В.С. Пневмоцистная пневмония, этиология, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика, лечение (лекция) / В.С. Боровицкий // Проблемы медицинской микологии. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 13–20.
11. Легочная патология у больных ВИЧ инфекцией / Т.Е. Васильева [и др.] // Терапевтический архив. – 2007. – № 11. – С. 31–35.
12. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зимина [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 5–8.
13. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection / S.K. Cribbs [et al] // Microbiome. 2016; 4 (1): 3-7.
14. Туберкулез как СПИД-ассоциированное заболевание у ВИЧ-инфицированных в Омской области / С.А. Бай-тугаева [и др.] // Омский научный вестник. – 2005. – Т. 33, № 4. – С. 16–18.
15. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett [et al.] // Arch. Intern. Med. 2003; (163): 1009-21.
16. Анализ эпидемиологических особенностей сочетанной формы туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территориях, существенно отличающихся уровнем пораженности населения вирусом иммунодефицита человека / А.Д. Сафонов [и др.] // Омский научный вестник. – 2006. – Т. 3, № 37. – С. 228–234.
17. Age, Dehydration, Respiratory Failure, Orientation Disturbance, and Blood Pressure Score Predicts In-hospital Mortality in HIV-negative Non-multidrug-resistant Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Japan / K. Naqai [et al] // Sci Rep. 2016; 6: 216-30.
18. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных / Н.С. Соловьева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 248–253.
19. Пантелеев, А.М. Бактериовыделение и лекарственная устойчивость МБТ при туберкулезе у ВИЧ-инфицированных людей в Санкт-Петербурге / А.М. Пантелеев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2011. – Т. 33, № 2. – С. 57–62.
20. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / H.T. Ayele [et al] // PLoS One. 2015; 10 (11): 142-60.
21. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic / D.T.M. Nguyen [et al] // Inf. J. Tuberc Lung Dis. 2016; 20 (2,1): 211-217.
22. Shivaswamy U. Drug resistance pattern of mycobacterial isolates in HIV and non-HIV population in South India / U. Shivaswamy, S.M. Neeiambike // Lang India. 2016; 33 (1): 27-31.
23. Оценка проявлений ВИЧ-инфекции и результатов лечения пациентов от туберкулеза в специализированном стационаре / А.В. Мордык [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 69–75.
24. Оценка характера туберкулезного процесса на исход стационарного этапа лечения пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции / А.В. Мордык [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 207–211.
25. Оценка влияния социальных, эпидемиологических и медицинских факторов на исход стационарного лечения туберкулеза у пациентов с сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции / А.В. Мордык [и др.] // Дезинфекция. Антисептика. – 2014. – Т. 5, № 4. – С. 46–50.
26. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study / D.N. Podlekareva [et al] // Lancet HIV. 2016; 3 (3): 120-131.
27. Туберкулез центральной нервной системы и мозговых оболочек в Омской области за 2009 – 2012 года / А.В. Мордык [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2013. – № 5. – С. 10–14.
28. Бабаева, И.Ю. Рентгенологические особенности диссеминированного туберкулеза легких на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / И.Ю. Бабаева, О.П. Фролова, О.В. Демикова // Проблемы туберкулеза. – 2006. – № 10. – С. 20–25.
29. Пантелеев, А.М. Внелегочный туберкулез у ВИЧ-инфицированных / А.М. Пантелеев, Т.А. Савина, Т.Ю. Супрун // Проблемы туберкулеза. – 2007. – № 7. – С. 16–19.

30. Анализ клинических проявлений и изменений лабораторных показателей у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / А.А. Яковлев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, № 2. — С. 49–55.
31. Мордык, А.В. Опыт применения противотуберкулезной и антиретровирусной терапии у больных туберкулезом с ВИЧ-инфекцией / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 51–55.
32. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons using a WHO symptom screen and Xpert(®) MTB/RIF / M.W. Adelman [et al] // *Inf. J. Tuberc. Lung Dis.* 2015; 19 (10): 1197-03.
33. Причины смерти больных ВИЧ-инфекцией в Ломоносовском районе Ленинградской области в 199 – 2011 гг. / Д.А. Лиознов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 2. — С. 54–59.
34. Туберкулез как причина смерти осужденных с ВИЧ-инфекцией в исправительных учреждениях города Оренбурга / Н.Р. Михайлова [и др.] // Вестник ОГУ. — 2013. — № 12 (161). — С. 150–153.
35. Заболеваемость туберкулезным менингитом в Омской области за 5 лет / А.В. Мордык [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2015. — Т. 20, № 1. — С. 9–12.
36. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — 2-е издание. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с., ил.
37. Летальность от туберкулезного менингита в Омской области за период с 2009 по 2014 годы / Л.В. Пузырёва [и др.] // Забайкальский мед вестник. — 2015. — № 4. — С. 63–66.
38. Применение современных иммунологических методов в диагностике туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией / А.А. Старшинова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 126–131.
39. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз / Н.Р. Михайлова [и др.] // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2015. — № 3. — С. 212–217.
40. Поражения органов дыхания у ВИЧ-инфицированных пациентов / Е.А. Иоанниди [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2010. — № 2. — С. 113-116.
41. HIV-infected presumptive tuberculosis patients without tuberculosis: How many are eligible for antiretroviral therapy in Karnataka, India? / A.M. Kumar [et al] // *J. Epidemiol Glob Health.* 2016; 1: 2210-2236.
42. Кравченко, А.В. Оппортунистические (вторичные) поражения у больных с ВИЧ — инфекцией. Инфекции, вызываемые другими микобактериями. ВИЧ-инфекция и СПИД / А.В. Кравченко, В.Н. Зимина; под ред. Покровского В.В. — М., 2013 — С. 160–163.
43. Генерализованный микобактериоз у пациента с ВИЧ-инфекцией на стадии СПИДа / Т.Ф. Оттен [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 8. — С. 57–62.
44. Ammich O. Über die nichtsyphilitische interstitielle pneumonie des ersten kinderalters / O. Ammich // *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin.* 1938; (302): 539-42.
45. Холкина, Ю.В. Неонатальная пневмоцистная пневмония / Ю.В. Холкина, М.А. Мартынова // Бюллетень медицинских интернет — конференций. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 720–722.
46. Бочкова, Л.Г. Клинические особенности пневмоцистной пневмонии у новорожденных детей / Л.Г. Бочкова, А.С. Эйберман, Т.А. Гасанова // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 4. — С. 962–965.
47. Pneumocystis pneumonia in non-HIV children: A 10-year Retrospective Study / C. Lung [et al] // *Clin Reshir J.* — 2016. — P. 1-7.
48. Куделя, Л.М. Особенности течения пневмоцистной пневмонии к пациентов с ВИЧ-инфекцией / Л.М. Куделя, В.Г. Каширских, Ю.В. Балабанова // Медицина и образование в Сибири. — 2012. — № 1. — С. 15–19.
49. Vaccine-Induced Immunogenicity and Protection Against Pneumocystis Pneumonia in a Nonhuman Primate Model of HIV and Pneumocystis Coinfection / H.M. King, K.A. Norris // *J. Inf. Dis.* 2016; (7): 32-49.
50. Role of APOBEC3F Gene Variation in HIV-1 Disease Progression and Pneumocystis Pneumonia / P. An [et al.] // *PLoS Genet.* 2016; 12 (3): 112-25.
51. Ходош, Э.М. Симптом «матового стекла»: клиническая параллель / Э.М. Ходош, О.А. Ефремова, Д.А. Хорошун // Научные ведомости. Серия медицина. Фармация. — 2014. — Т. 189, № 18. — С. 11–23.
52. Oral Immunization of Mice with Live Pneumocystis murina Protects against Pneumocystis Pneumonia / D.R. Samuelson [et al] // *J. Immunol.* 2016; 196 (6) 6 2655-65.
53. Extended pulmonary tuberculosis and immunocompetence: causes and consequences / S. Ben Nasr [et al] // *Tunis Med.* 2015; 93 (8-9): 537-42.
54. Степанова, Е.В. Цитомегаловирусная инфекция у больных ВИЧ / Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, В.И. Кабанова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 66–73.
55. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. (Copyright © 2007, John G. Bartlett. M.D.) Под ред. Джона Бартлетта и Джозела Галланта (Пер. с англ.). — Балтимор: Издательская бизнес-группа Джона Хопкинса. — 2007. — 557 с.
56. Опыт применения компьютерной томографии высокого разрешения легких в диагностике и оценке результатов лечения внебольничной пневмонии / А.В. Струтынский [и др.] // Пульмонология. — 2011. — № 4. — С. 68–70.
57. Клинические особенности и диагностическое значение лабораторных маркеров церебрального токсоплазмоза у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова [и др.] // Терапевтический архив. — 2007. — Т. 79, № 11. — С. 36–39.
58. Поражения нижних дыхательных путей у больных ВИЧ-инфекцией / С.В. Морозова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 4. — С. 24–27.

## References

- Smol'skaja T.T., Ogurcova S.V. Infekcija i imunitet. 2011; 1(4):311-18 (in Russian).
- Mordyk A.V. et al. Medicinskij al'manah. 2014; 32(2): 62-4 (in Russian).
- Safonov A.D. et al. Herpetic infection: clinical features, diagnosis, some aspects of therapy in HIV. St. Petersburg: Liss, 2005 (in Russian).
- Ermak T.N. Farmateka. 2010; (4): 52-6 (in Russian).
- Panteleev A.M. VICH-infekcija i immunosupressii. 2010; 2 (1): 16-22 (in Russian).
- Mordyk A.V. et al. VICH-infekcija i immunosupressii. 2014; 6 (2): 106-109 (in Russian).
- Pasechnik O.A. et al. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2015; (3): 88-92 (in Russian).
- Ko-marovskaja E.I. et al. Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie. 2014; (3): 72-76 (in Russian).

9. Rassohin V.V. Human immunodeficiency virus. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2011 (in Russian).
10. Borovickij V.S. Problemy medicinskoj mikologii. 2012; 14 (1): 13-20 (in Russian).
11. Vasil'eva T.E. et al. Terapev-ticheskij arhiv. 2007; (11): 31-35 (in Russian).
12. Zimina V.N. et al. Infekcionnye bolezni; 2010; 8(3): 5-8 (in Russian).
13. Correlation of the lung microbiota with metabolic profiles in bronchoalveolar lavage fluid in HIV infection / S.K. Cribbs [et al] // Microbiome. 2016; 4 (1): 3-7.
14. Bajtugaeva S.A. et al. Omskij nauchnyj vestnik. 2005; 33 (4): 16-18. (in Russian).
15. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic / E.L. Corbett [et al.] // Arch. Intern. Med. 2003; (163): 1009-21.
16. Safonov A.D. et al. Omskij nauch-nyj vestnik. 2006; 3 (37): 228-234 (in Russian).
17. Age, Dehydration, Respiratory Failure, Orientation Disturbance, and Blood Pressure Score Predicts In-hospital Mortality in HIV-negative Non-multidrug-resistant Smear-positive Pulmonary Tuberculosis in Japan / K. Naqai [et al] // Sci Rep. 2016; 6: 216-30.
18. Solov'eva N.S. et al. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2014; 16 (4): 248-53 (in Russian).
19. Panteleev A.M. VICH-infekcija i immunosupressii. 2011; 33 (2): 57-62 (in Russian).
20. Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials / H.T. Ayele [et al] // PLoS One. 2015; 10 (11): 142-60.
21. Yield of chest radiograph in tuberculosis screening for HIV-infected persons at a district-level HIV clinic / D.T.M. Nguyen [et al] // Inf. J. Tyberc Lung Dis. 2016; 20 (2,1): 211-217.
22. Shivaswamy U. Drug resistance pattern of mycobacterial isolates in HIV and non-HIV population in South India / U. Shivaswamy, S.M. Neeiambike // Lang India. 2016; 33 (1): 27-31.
23. Mordyk A.V. et al. VICH-infekcija i immunosupressii. 2015; 7 (1): 69-75 (in Russian).
24. Mordyk A.V. et al. Medi-cinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2015; 10 (3): 207-211 (in Russian).
25. Mordyk A.V. et al. Dezinfekcija. Antiseptika. 2014; 5 (4): 46-50 (in Russian).
26. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study / D.N. Podlekareva [et al] // Lancet HIV. 2016; 3 (3): 120-131.
27. Mordyk A.V. et al. Medicina i obrazovanie v Sibiri. 2013; (5): 10-14 (in Russian).
28. Babaeva I.Ju., Frolova O.P., Demihova O.V. Problemy tuberkuleza. 2006; (10): 20-25 (in Russian).
29. Panteleev A.M. Problemy tuberkuleza. 2007; (7): 16-19 (in Russian).
30. Jakovlev A.A. et al. Infekcionnye bolezni. 2012; 10 (2): 49-55 (in Russian).
31. Mordyk A.V. Sitnikova S.V., Puzyreva L.V. Zhurnal infektologii. 2014; 6 (3): 51-55 (in Russian).
32. Intensified tuberculosis case finding among HIV-infected persons using a WHO symptom screen and Xpert(®) MTB/RIF / M.W. Adelman [et al] // Inf. J. Tyberc. Lung Dis. 2015; 19 (10): 1197-03.
33. Lioznov D.A. et al. Zhurnal infektologii. 2015; 7 (2): 54-59 (in Russian).
34. Mihajlova N.R. et al. Vestnik OGU. 2013; 161 (12): 150-153 (in Russian).
35. Mordyk A.V. et al. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2015; 20 (1): 9-12 (in Russian).
36. Beljakova N.A., Rahmanovoj A.G. The human immunodeficiency virus - medicine. SPb.: The Baltic Medical Education Center. 2011 (in Russian).
37. Puzyrjova L.V. et al. Zabajkal'skij med vestnik. 2015; (4): 63-66 (in Russian).
38. Starshinova A.A. et al. Zhurnal infektologii. 2015; 7 (3): 126-131 (in Russian).
39. Mihajlova N.R. et al. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. 2015; (3): 212-217 (in Russian).
40. Ioannidi E.A. et al. Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. 2010; (2): 113-116 (in Russian).
41. HIV-infected presumptive tuberculosis patients without tuberculosis: How many are eligible for antiretroviral therapy in Karnataka, India? / A.M. Kumar [et al] // J. Epidemiol Glob Health. 2016; 1: 2210-2236.
42. Kravchenko A.V., Zimina V.N. Opportunistic (secondary) lesions in patients with HIV - infection. Infections caused by other mycobacteria. HIV - infection and AIDS. M., 2013 (in Russian).
43. Otten T.F. et al. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015; (8): 57-62 (in Russian).
44. Ammich O. Über die nichtsyphilitische interstitielle pneumonie des ersten kinderalters / O. Ammich // Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin. 1938; (302): 539-42.
45. Holkina Ju.V., Martynova M.A. Bjulleten' medicinskih internet – konferencij. 2013; 3 (3): 720-22 (in Russian).
46. Bochkova L.G., Jejbeman A.S., Gasanova T.A. Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2012; 8 (4): 962-65 (in Russian).
47. Pneumocystis pneumonia in non-HIV children: A 10-year Retrospective Study / C. Lung [et al] // Clin reshir J. – 2016. – P. 1-7.
48. Kudelja L.M., Kashirskih V.G., Balabanova Ju.V. Medicina i obrazovani-e v Sibiri. 2012; (1): 15 -19 (in Russian).
49. Vaccine-Induced Immunogenicity and Protection Against Pneumocystis Pneumonia in a Nonhuman Primate Model of HIV and Pneumocystis Coinfection / H.M. King, K.A. Norris // J. Inf. Dis. 2016; (7): 32-49.
50. Role of APOBEC3F Gene Variation in HIV-1 Disease Progression and Pneumocystis Pneumonia / P. An [et al.] // PLoS Genet. 2016; 12 (3): 112-25.
51. Hodosh Je.M. Efreмова O.A., Horoshun D.A. Nauchnye vedomosti. Serija medicina. Farmacija. 2014; 189 (18): 11-23 (in Russian).
52. Oral Immunization of Mice with Live Pneumocystis murina Protects against Pneumocystis Pneumonia / D.R. Samuelson [et al] // J. Immunol. 2016; 196 (6): 2655-65.
53. Extended pulmonary tuberculosis and immunocompetence: causes and consequences / S. Ben Nasr [et al] // Tunis Med. 2015; 93 (8-9): 537-42.
54. Stepanova E.V., Leonova O.N., Kabanova V.I. VICH-infekcija i immunosupressii. 2013; 5 (2): 66-73 (in Russian).
55. Dzhona Bartletta i Dzhojela Gallanta Clinical aspects of HIV-infection. Baltimore: Publishing business group at Johns Hopkins. - 2007 (in Russian).
56. Strutynskij A.V. et al. Pul'monologija. 2011; (4): 68-70 (in Russian).
57. Peregudova A.B. et al. Terapevticheskij arhiv. 2007; 79 (11): 36-39 (in Russian).
58. Morozova S.V. et al. Jependemiologija i infekcionnye bolezni. 2004; (4): 24-27 (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Пузырёва Лариса Владимировна* — интерн кафедры инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)53-26-66, e-mail: puzirevalv@mail.ru

*Сафонов Александр Дмитриевич* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Омского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3812)53-26-66, e-mail: sante@inbox.ru

*Мордык Анна Владимировна* — заведующий кафедрой фтизиатрии и фтизиохирургии Омского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(3812)65-30-15, e-mail: amordik@mail.ru

## ПРОБЛЕМА ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Р.А. Иванова<sup>1</sup>, В.В. Васильев<sup>1,2</sup>, С.М. Вихнина<sup>3</sup>, М.Ю. Бобошко<sup>3</sup>, Г.М. Ушакова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

### The problem of congenital cytomegalovirus infection.

R.A. Ivanova<sup>1</sup>, V.V. Vasiliev<sup>1,2</sup>, S.M. Vikhnina<sup>3</sup>, M.Yu. Boboshko<sup>3</sup>, G.M. Ushakova<sup>1</sup>

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

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

<sup>3</sup>First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

В данной статье представлен обзор современной литературы, посвященной проблеме врожденной цитомегаловирусной инфекции, рассмотрена ее эпидемиология, основные механизмы патогенеза. Сообщается об особенностях и вариантах клинического течения заболевания и его возможных осложнениях, в том числе отсроченных. Значительное внимание уделяется проблемам, которые касаются своевременной диагностики врожденных инфекций на этапе беременности, предложены меры по улучшению качества диагностики. Рассмотрены основные моменты лабораторной верификации цитомегаловирусной инфекции у плода и новорожденного с учетом особенностей иммунной системы у детей раннего возраста. Также освещены вопросы этиотропной терапии врожденной цитомегаловирусной инфекции. Представлены основные группы противовирусных препаратов и показания к их применению в зависимости от варианта течения заболевания и вероятности развития осложнений. Большое внимание уделяется значимости профилактических мер по предотвращению распространения цитомегаловирусной инфекции среди беременных. С учетом широкой распространенности цитомегаловирусной инфекции среди взрослого населения, высокой вероятности ее рецидивирования у беременных с возможностью поражения плода, акцент делается на необходимости повышения квалификации врачей-педиатров, неонатологов. Это связано с тем, что ввиду превалирования субклинических форм течения врожденной цитомегаловирусной инфекции ее диагностика зачастую является запоздалой, а это, в свою очередь, приводит к развитию многих осложнений. Также обосновывается необходимость внедрения всеобщего неонатального скрининга на цитомегаловирусную инфекцию. Таким образом, в этой статье, наряду с систематизацией существующей информации о врожденной цитомегаловирусной инфекции, обозначается основной круг проблем, касающихся своевременной диагностики и лечения врожденных инфекций на всех этапах.

**Ключевые слова:** врожденная инфекция, внутриутробная инфекция, цитомегаловирусная инфекция.

### Abstract

This paper comprises a review of up-to-date literature devoted to the problem of congenital cytomegalovirus infection, its epidemiology and pathogenesis. The paper includes one report on features and variants of clinical presentation of congenital cytomegalovirus infection and its sequelae, including late-onset complications. We pay attention to the problems related to timely diagnostics of congenital infections during pregnancy and suggest measures that can improve the quality of the survey. The basic aspects of laboratory verification of cytomegalovirus infection in fetus and newborn are reviewed in the light of peculiarities of the features of the newborns' immune system. In addition, significant points of etiotropic therapy are emphasized. Principal groups of antiviral drugs are delineated in this review, with proposal for their administration according to the clinical course and sequelae development. Furthermore, in this review we pay attention to the importance of preventive measures for reducing prevalence of cytomegalovirus in pregnant women. In view of its high prevalence among adult population and likelihood of recurrent clinical course in pregnant women, we specifically focus on necessity of further professional development of pediatricians and neonatologists. This necessity is determined by the prevalence of latent course of congenital cytomegalovirus infection, as its diagnostics is frequently retarded and, consequently, provokes development of severe complications. In this paper the indispensability of universal neonatal cytomegalovirus screening embedding is proven. Therefore, this review presents contemporary data about the problem of congenital cytomegalovirus infection and highlights general problems related to timely diagnostics and treatment of intrauterine infections.

**Key words:** congenital infection, intrauterine infection, cytomegalovirus infection.

## Введение

Врожденные инфекции в настоящее время являются одной из ведущих патологий детского возраста. Они не только приводят к высокому проценту летальности, особенно в перинатальном периоде, но и являются в ряде случаев причиной глубокой инвалидности, обусловленной врожденными пороками развития и хроническими заболеваниями [1]. Существенный вклад в заболеваемость врожденными инфекциями вносит цитомегаловирус (ЦМВ). За последние десятилетия проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) приобретает все большую актуальность в практической медицине. Врожденная ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [2]. ЦМВИ — инфекция, вызываемая возбудителем из группы бета-герпес-вирусов, для которого основными клетками-мишенями в организме человека являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, эпителиальные и эндотелиальные клетки, фибробласты, гладкомышечные клетки [3]. ЦМВИ признана серьезной проблемой в акушерстве и неонатологии в связи с широким ее распространением среди беременных женщин и возможностью передачи возбудителя плоду или новорожденному. Принимая во внимание важность проблемы, ВОЗ включила ЦМВИ в группу врожденных инфекций, TORCH (Toxoplasmosis, Others, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes simplex), в который также вошли наиболее важные инфекции: токсоплазмоз, краснуха, ЦМВИ и др. [4] — их воздействие может вызывать внутриутробную гибель плода, множественные поражения органов и тканей или отсроченные осложнения, которые проявляются впоследствии, в процессе роста и развития ребенка.

## Распространенность

ЦМВИ имеет самый высокий удельный вес среди врожденных инфекций [3]. Значимым фактором в ее распространении является бессимптомное течение у большинства взрослых людей и малая осведомленность об опасности, которую влечет за собой заражение плода и новорожденного ребенка. ЦМВИ выявляется, по разным данным, у 0,18 — 2,5% новорожденных [5]. В России учет ее заболеваемости не ведется. Первичное инфицирование во время беременности встречается у 1 — 4% ранее серонегативных женщин, и риск передачи вируса плоду в этом случае составляет 30 — 40%. Реактивация вируса отмечается в 10 — 30% случаев с риском инфицирования плода 1 — 3% [6]. По другим данным [7], риск инфицирования плода при реактивации вируса еще ниже и составляет 0,1 — 0,2%, при этом необходимо учитывать возможность заражения «иммунных» к цитомегаловирусу женщин новым штаммом вируса. У женщин, сероположительных по ЦМВ до наступления беременности, вероят-

ность инфицирования плода значительно ниже [8]: это связано с тем, что высокоavidные материнские антитела защищают большую часть новорожденных от развития врожденной ЦМВИ [9].

## Патогенез

Вертикальная передача ЦМВ возможна в течение всей беременности. Для врожденной ЦМВИ характерно антенатальное инфицирование плода, частота интранатального инфицирования значительно ниже [10]. ЦМВ обладает тропизмом к различным клеткам человеческого организма (эпителий слюнных желез, клетки слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта и мочевой системы, печени, легких, селезенки, сердца, головного мозга и др.), вызывая их цитомегалическую трансформацию [7]. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются слюнные железы, почки, желудочно-кишечный тракт и ЦНС (центральная нервная система) [10]. Основными очагами латенции вируса являются моноциты/макрофаги, а также, видимо, Т-лимфоциты, стромальные клетки костного мозга и, возможно, эндотелий сосудов [7].

Механизм иммунопатогенеза при ЦМВИ сложен и до конца не ясен, но доказано, что этот вирус является мощным супрессором Т-клеточного иммунитета. ЦМВ влияет на спектр экспрессии клеточных белков и цитокинов, что позволяет ему оказывать общее иммуносупрессивное воздействие на весь организм. При активной репликации вируса в клетках экспрессия генов ЦМВ вызывает нарушение транспорта и быстрое разрушение HLA-1 (human leucocyte antigens), тем самым затрудняется презентация антигена и происходит снижение цитотоксической активности Т-клеток и нормальных киллеров. Вирус вызывает уменьшение продукции интерлейкинов (ИЛ-1, ИЛ-2) [3].

Патогенное действие вируса начинает проявляться еще на этапе внутриутробного развития: вирус поражает ткань плаценты, вызывая последовательно процессы воспаления, фиброза и некроза. Вследствие этого развивается плацентарная гипоксия [11]. Особое значение среди механизмов, приводящих к деструктивным нарушениям клетки, имеет апоптоз: заражение ЦМВ запускает внутриклеточные механизмы апоптоза параллельно с активацией антиапоптозных процессов для достижения полноценной репликации и продукции вируса [9].

Патогенез ЦМВ-ассоциированной сенсоневральной тугоухости (СНТ) точно не известен. Исследования I. Foulon et al. показали, что инфицирование плода в 1-м триместре беременности вызывает СНТ в 80% случаев и в 8% — при материнской инфекции во втором триместре [12]. Вирус и фрагменты вирусного ДНК были обнаружены в перилимфе пациентов с врожденной ЦМВИ [13]. Врожденная ЦМВИ, перенесенная в первые

7–8 недель беременности, вызывает развитие мальформации улитки, расширение водопровода и деформацию Мондини. Доказано, что инфекция проникает в эндолимфу через сосудистую полость, что подтверждено путем выделения вируса из перилимфы методом ПЦР (полимеразно-цепная реакция) [6].

По данным некоторых исследований, белок UL76, специфический для всего семейства герпес-вирусов, индуцирует мутацию клеточной ДНК [13]. Именно эти специфические поломки генома могут быть причиной морфологических изменений и, как следствие, развития СНТ [14].

### Клинические проявления

При первичной ЦМВИ матери частота клинически выраженной инфекции у новорожденных составляет 5–10%, при реинфекции – течение ЦМВИ у новорожденного чаще бессимптомное. Среди новорожденных с ЦМВИ отмечена высокая частота недоношенности (более 30%) [10]. ЦМВИ протекает манифестно в 10% случаев [15], а в 90% случаев – субклинически. При наличии тяжелой формы врожденной ЦМВИ прогноз неблагоприятен, заболевание нередко заканчивается летальным исходом в первые недели жизни. Летальность при манифестных вариантах врожденной ЦМВИ составляет 10–30%. ЦМВИ занимает одно из ведущих мест в структуре перинатальной смертности, являясь причиной смерти у 37,5% умерших новорожденных [16]. Однако в 90% случаев инфекция протекает в виде субклинической формы, которая диагностируется либо путем выявления вируса, его ДНК, иммуноглобулинов классов М и низкоавидных иммуноглобулинов класса G без клинических проявлений, либо после манифестации или развития осложнений [7]. По данным некоторых исследований, предиктором развития внутриутробной инфекции плода является высокий титр вируса в околоплодных водах [17].

У двух третей детей с манифестной формой инфекции происходит вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы [6]. После диссеминированной формы поражения мозга в 90% случаев возникают серьезные неврологические нарушения [10]. При врожденной ЦМВИ часто развивается энцефалит с очагами некроза в периваскулярных зонах с последующим образованием кальцинатов. Последствиями внутриутробного энцефалита могут быть микроцефалия, гидроцефалия и прочие пороки. Другие органы и системы также могут вовлекаться в патологический процесс, однако чаще не так тяжело и необратимо [7].

Основными клиническими проявлениями ЦМВИ является классическая триада: желтуха (встречается в 62% случаев), петехии (58%) и гепатоспленомегалия (50%). Другими проявлениями

заболевания могут быть: недоношенность плода, задержка внутриутробного развития, асцит, гипотония, церебральная венрикуломегалия, формирование внутримозговых кальцинатов, микроцефалия, ретинопатия, реже – гепатит, пневмония, остеит, внутримозговые кровоизлияния и др. [15]. Многообразие клинических проявлений заболевания связано со способностью ЦМВ инфицировать практически все клетки организма [7].

ЦМВИ вносит существенный вклад в структуру общей заболеваемости СНТ, составляя от 15 до 21% от всех регистрируемых случаев снижения слуха у детей [5]. По данным ретроспективного исследования было установлено, что 10% детей с врожденной СНТ и 35% с развившимися впоследствии нарушениями слуха были инфицированы ЦМВ при рождении [18]. Частота встречаемости СНТ составляет 10–15% среди всех инфицированных детей: 30–40% среди детей, перенесших острую форму ЦМВИ, и 5–10% – субклиническую. По другим данным, СНТ развивается у каждого пятого инфицированного ЦМВ новорожденного. Среди детей с тяжелой двусторонней СНТ у одного из пяти причиной является ЦМВИ. Это делает ЦМВИ одной из основных причин развития генетически недетерминированной тугоухости [19]. Тугоухость может проявляться сразу после рождения или отсроченно, иметь различную степень тяжести, может быть одно- или двусторонней, флюктуирующей или прогрессирующей [18]. Вследствие перенесенной ЦМВИ может возникать поражение как периферического отдела слухового анализатора с развитием СНТ, так и центрального – с возникновением центральных слуховых расстройств.

### Диагностика

В РФ отсутствуют официальные клинические рекомендации по диагностике и ведению беременных с риском развития врожденной ЦМВИ. Следствием этого является низкая медицинская активность в период беременности с целью как уточнения факта заражения, так и снижения риска трансплацентарной передачи вируса и минимизации последствий его передачи. В связи с этим необходимо обучение работников женских консультаций и родильных домов современным знаниям об инфекционном процессе [2].

При первичной инфекции у беременной вирусную ДНК можно выявить в фетоплацентарной ткани с помощью ПЦР. В случае выявления патологии плода при проведении ультразвукового исследования в конце второго триместра целесообразно проводить кордоцентез или биопсию плаценты, которые, кроме выделения ДНК вируса методом ПЦР, дают возможность быстро определить кариотип. Доказать наличие антител класса IgM в крови плода удается только в 60–70% случаев. Поскольку при отрицательной ПЦР нельзя уверенно исключить ни

развитие ЦМВИ у плода к более позднему моменту времени, ни ложноотрицательные результаты, в этих случаях необходим дальнейший серологический и сонографический контроль [20].

Диагностика первичной ЦМВИ обычно основывается на определении сероконверсии, наличия высокого титра специфических IgM или четырехкратного возрастания титра IgG. В связи с тем, что момент сероконверсии диагностировать достаточно трудно, IgM являются основными маркерами для верификации острой инфекции. Однако у некоторых больных IgM сохраняются очень долго, что приводит к гипердиагностике первичной инфекции. В этом случае на первый план выступает определение avidности антител класса IgG, так как низкоавидные антитела выявляются при недавнем инфицировании, а высокоавидные антитела — при длительно текущей инфекции. Таким образом, использование теста на avidность позволяет подтвердить или исключить наличие первичной ЦМВИ [21].

Диагностика ЦМВИ у новорожденных часто представляет собой сложную задачу в связи с отсутствием типичных симптомов и признаков заболевания, а также из-за особенностей их иммунной системы. У недоношенных и маловесных новорожденных с клиническими симптомами прямые маркеры выявляются в 90% случаев. Для достижения эффективности выявления ЦМВИ у детей раннего возраста необходимо комплексное обследование, включающее как минимум два метода [9]. При подозрении на врожденную ЦМВИ обследуют ребенка и его мать. Врожденная инфекция может быть подтверждена либо путем выделения вируса из глоточного мазка или мочи, взятых в течение первых 3 недель жизни новорожденного [10, 22], спинномозговой жидкости, ткани плаценты [23], либо путем обнаружения IgM в крови младенца или в пуповинной крови методом ИФА (реакция иммунофлюоресценции) [6, 10]. Основными материнскими антителами, циркулирующими в крови новорожденного, являются IgG, а потому наличие в крови IgM свидетельствует о развитии внутриутробной инфекции, так как данный вид антител не проникает через плаценту [6]. До 3-месячного возраста предпочтительнее ПЦР, специфические IgM появляются позже [10].

### Лечение

В настоящее время при своевременной постановке диагноза есть возможность рано назначить этиотропную терапию и тем самым предупредить прогрессирование болезни и развитие осложнений [7]. Дискутабельным остается выбор показаний для назначения этиотропной терапии у детей раннего возраста. По данным зарубежной литературы, ганцикловир назначают для профилактики прогрессирующей СНТ и уменьшения психонев-

рологических исходов манифестной ЦМВИ с поражением ЦНС. Выбор адекватной эффективной терапевтической тактики для новорожденных и детей раннего возраста с ЦМВИ остается важной, сложной и во многом не решенной проблемой, поскольку химиотерапевтические средства с противовирусной активностью в отношении ЦМВ являются токсичными препаратами [16]. В остром периоде ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста показано лечение препаратами рекомбинантного интерферона (виферон, интрон-А, роферон-А) или индукторами интерферона (ридостин, неовир) [10]. Также для лечения врожденной ЦМВИ применяют специфические гипериммунные иммуноглобулины: неоцитотект (цитотект) и неогепатект, обогащенный антителами к HbsAg. Неоцитотект применяется у беременных для снижения риска антенатальной передачи вируса плоду и поражения плода, а также для лечения активной ЦМВИ у новорожденных и детей раннего возраста. Применение этого препарата предотвращает развитие вирус-индуцированной лимфопролиферации [24].

Для лечения генерализованной формы ЦМВИ применяются противовирусные препараты: ганцикловир (цимевен) или валганцикловир [10, 25]. Ганцикловир был первым препаратом, синтезированным специально для лечения ЦМВИ. При легкой форме ЦМВИ проводится лечение препаратами интерферона или стимуляторами интерферогенеза [10]. Вопрос о необходимости проведения терапии у больных с бессимптомной формой инфекции остается открытым [6]. При возникновении органной патологии дополнительно проводится лечение в соответствии с учетом степени тяжести. Выздоровление констатируется на основании отсутствия клинической симптоматики и при стойких отрицательных результатах обследования на ЦМВ-антиген в моче и крови, геном ЦМВ [10].

### Заключение

В связи с высокой распространенностью ЦМВИ среди новорожденных, риском осложнений, процентом инвалидизации и летальных исходов, необходимо уделить должное внимание профилактическим мерам. В первую очередь требуется повышение квалификации врачей акушеров-гинекологов для того, чтобы осуществлялась своевременная диагностика случаев первичного инфицирования и реинфекции ЦМВИ среди беременных. При ведении беременных необходимо проводить многократное исследование, направленное на установление возможной сероконверсии, подсчет титра IgM и IgG с определением их avidности. В этом случае возможно применение профилактических мер по снижению риска инфицирования плода, мониторинга его состояния и включения ново-

рожденного в группу риска по ЦМВИ. Это может снизить процент заболеваемости среди новорожденных и повысить процент раннего выявления латентной формы ЦМВИ.

Самым простым и доступным мероприятием по предотвращению первичного инфицирования беременных является распространение информации об опасности, которую влечет за собой врожденная ЦМВИ, на этапе женской консультации. Как правило, этого не происходит, а потому многие женщины оказываются неосведомленными [11].

В связи с высокой процентной долей бессимптомного течения врожденной ЦМВИ обязательным является проведение всеобщего вирусологического скрининга новорожденных. Это позволит на раннем этапе выявить инфекцию, провести своевременное лечение и тем самым предотвратить развитие отдаленных осложнений. Несмотря на превалирование субклинической формы заболевания и опасность отсроченных осложнений, в России скрининг новорожденных на ЦМВИ пока не проводится. В результате имеет место запоздалая диагностика ЦМВИ, когда развитие многих осложнений уже не является обратимым.

Дети с верифицированной внутриутробной ЦМВИ должны находиться под динамическим наблюдением инфекционистов, неврологов, сурдологов и других специалистов для своевременного выявления и лечения заболевания и его осложнений. В случаях с СНТ речь идет о ее своевременной компенсации, что имеет огромное значение для гармоничного слухоречевого развития ребенка. Внедрение неонатального скрининга на ЦМВИ является такой же необходимостью, как проведение аудиологического обследования всем новорожденным. Это позволило бы провести превентивную терапию и предотвратить развитие осложнений врожденной ЦМВИ.

#### Литература

1. Цинзерлинг, В.А. Внутриутробные инфекции: современный взгляд на проблему / В.А. Цинзерлинг // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6. — С. 5–10.
2. Туктарова, А.Ю. Врожденная цитомегаловирусная инфекция (клинический случай) / А.Ю. Туктарова, В.В. Васильев, И.А. Иващенко, Г.М. Ушакова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, №4. — С. 93–97.
3. Марданлы, С.Г. Цитомегаловирусная инфекция. Этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, лабораторная диагностика, лечение, профилактика / С.Г. Марданлы, Г.И. Кирпичникова, В.А. Неверов. — Электрогорск: ЗАО «Эко-лаб», 2011. — 32 с.
4. Смирнова, А.И. Роль цитомегаловирусов в акушерской патологии и неонатологии / А.И. Смирнова, Е.В. Росихина, Н.С. Дюпин // Вятский медицинский вестник. — 2010. — № 4. — С. 41–47.
5. Ross DS, Fowler KB. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. The ASHA leader. 2008;13(6):14-7.
6. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(7):919-35.
7. Германенко, И.П. Цитомегаловирусная инфекция у детей / И.П. Германенко, А.П. Кудин. — Минск: БГМУ, 2009. — 34 с.
8. Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. International Journal of Women's Health. 2010;2:23–35.
9. Меджидова, М.Г. Выявление маркеров цитомегаловируса у новорожденных и детей раннего возраста. Развитие апоптоза при цитомегаловирусной инфекции: автореф. дис. кандидата биологических наук / М.Г. Меджидова. — М.: ГУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского, 2005. — 28 с.
10. Васильев, В.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению врожденных инфекций центральной нервной системы / В.В. Васильев, Н.В. Скритенко, В.И. Гусева // Детская неврология, вып. 3: клинические рекомендации. — М.: ООО «МК», 2015. — Гл. 14. — С. 240–263с.
11. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5-7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance; c2009. p. 1-2
12. Артемчик, Т.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция — как проблема нейросенсорной тугоухости у детей / Т.А. Артемчик, А.М. Левая-Смоляк, Н.В. Беляева, С.У. Реут // Медицинская панорама. — 2011. — № 2. — С. 1–4.
13. Nystad M, Fagerheim T, Brox V, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) and hearing impairment: infection of fibroblast cells with HCMV induces chromosome breaks at 1q23.3, between loci DFNA7 and DFNA49 — both involved in dominantly inherited, sensorineural hearing impairment. Mutat Res. 2008;637(1-2):56-65.
14. Siew VK, Duh ChY, Wang ShK. Human cytomegalovirus UL76 induces chromosome aberrations. J Biomed Sci. 2009;25(16):107.
15. Swanson EC. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am. 2013;60(2):335-49.
16. Артемчик, Т.А. Врожденная цитомегаловирусная инфекция. Скрытая угроза / Т.А. Артемчик // Минск.: БГМУ, 2012. — 12 с.
17. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden and hearing loss. J Pediatr. 2005;146(6):817-23.
18. Morton CC, Walter NE. Newborn Hearing Screening — A silent revolution. New Eng J Med. 2006;354:2151-64.
19. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:156-9.
20. Фризе, К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. — М.: Медицина, 2003. — 422 с.
21. Обрядина А.П. Авидность антител в диагностике инфекционных заболеваний / А.П. Обрядина, Е.О. Копнина // Медлайн Экспресс. — 2006. — № 1. — С. 64-8.
22. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J. 2013;15(6):279-83.
23. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1413-20.
24. Кондратенко, И.В. Внутриутробные иммуноглобулины: что и когда? / И.В. Кондратенко, А.А. Заплатников, А.А. Бологов // Детская больница. — 2010. — № 4. — С. 56–60.
25. Lipitz S, Hoffman C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of

congenital primary cytomegalovirus infection. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(6):709-17.

#### References

1. Cinzerling V.A. Vnutriurobnye infekcii: sovremennyy vzgljad na problemu / V.A. Cinzerling // Zhurnal infectologii. — 2014. — Т.6, № — S. 5-10.
2. Tuktarova A.Ju. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija (klinicheskij sluchaj) / A.Ju. Tuktarova, V.V. Vasil'ev, I.A. Ivashhenko, G.M. Ushakova // Zhurnal infectologii. 2014. — Т.6, №4. — S. 93-7.
3. Mardanly S.G. Citomegalovirusnaja infekcija. Jetiologija, jepedemiologija, patogenez, klinika, laboratornaja diagnostika, lechenie, profilaktika / Mardanly S.G., Kirpichnikova G.I., Neverov V.A., // Jelektrogorsk: ZAO «Jekolab», 2011. — 32 s.
4. Smirnova A.I. Rol' citomegalovirusov v akusherskoj patologii i neonatologii. / A.I. Smirnova, E.V. Rossihina, N.S. Djupin // Vjatskij medicinskij vestnik. — 2010. — № 4. — S. 41-47.
5. Ross DS, Fowler KB. Cytomegalovirus: A major cause of hearing loss in children. The ASHA leader. 2008;13(6):14-7.
6. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, et al. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2012;16(7):919-35.
7. Germanenko I.P. Citomegalovirusnaja infekcija u detej / I.P. Germanenko, P. Kudin // Minsk: BGMU, 2009. — 34 s.
8. Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. International Journal of Women's Health. 2010;2:23–35.
9. Medzhidova M.G. Vyjavlenie markerov citomegalovirusa u novorozhdennyh i detej rannego vozrasta. Razvitie apoptoza pri citomegalovirusnoj infekcii: avtoref. dis. kandidata biologicheskikh nauk / M.G. Medzhidova — M.: GU NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo, 2005. — 28 s.
10. Vasil'ev V.V. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju vrozhdennyh infekcij central'noj nervnoj sistemy / V.V. Vasil'ev, N.V. Skritenko, V.I. Guzeva // Detskaja nevrologija, vyp. 3: klinicheskie rekomendacii. — M.: OOO «МК», 2015. — gl. 14. — S. 240-263s.
11. Vossen A, de Vries J, van der Zeijst B. The 2008 congenital cytomegalovirus conference; 5-7 november, centers for disease control and prevention, Atlanta: Eurosurveillance; c2009. p. 1-2
12. Artemchik T.A. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija — kak problema nejrosensornoj tugouhosti u detej / T.A. Artemchik, A.M. Levaja-Smoljak, N.V. Beljaeva, S.U. Reut // Medicinskaja panorama, 2011. — № 2. — S. 1-4.
13. Nystad M, Fagerheim T, Brox V, et al. Human cytomegalovirus (HCMV) and hearing impairment: infection of fibroblast cells with HCMV induces chromosome breaks at 1q23.3, between loci DFNA7 and DFNA49 — both involved in dominantly inherited, sensorineural hearing impairment. Mutat Res. 2008;637(1-2):56-65.'
14. Siew VK, Duh ChY, Wang ShK. Human cytomegalovirus UL76 induces chromosome aberrations. J Biomed Sci. 2009;25(16):107.
15. Swanson EC. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North AM. 2013;60(2):335-49.
16. Artemchik T.A. Vrozhdannaja citomegalovirusnaja infekcija. Skrytaja ugroza / T.A. Artemchik. // Minsk: BGMU, 2012. — 12 s.
17. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden and hearing loss. J Pediatr. 2005;146(6):817-23.
18. Morton CC, Walter NE. Newborn Hearing Screening — A silent revolution. New Eng J Med. 2006;354:2151-64.
19. Barbi M, Binda S, Caroppo S, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:156-9.
20. Frize K. Infekcionnie zabojevanija beremennyh i novorozhdennyh / K. Frize, V. Kahel' — M.: Medicina, 2003. — 422 s.
21. Obryadina A.P. Avidnost' antitel v diagnostike infekcionnyh zabojevanij / A.P. Obryadina, E.O. Kopnina // Medlajn Jekspress. — 2006. — № 1. — S. 64-8.
22. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, et al. Newborn screening of cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. Isr Med Assoc J. 2013;15(6):279-83.
23. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, et al. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. Am J Surg Pathol. 2013;37(9):1413-20.
24. Kondratenko I.V. Vnutrivennye immunoglobuliny: chto i kogda? / I.V. Kondratenko, A.L. Zaplatnikov, A.A. Bologov // Detskaja bol'nica. — 2010. — № 4. — S. 56-60.
25. Lipitz S, Hoffman C, Feldman B, et al. Value of prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of congenital primary cytomegalovirus infection. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2010;36(6):709-17.

#### Авторский коллектив:

*Иванова Регина Анатольевна* — научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-921-786-29-50; e-mail: reg-iv@mail.ru

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

*Вихнина Софья Могестовна* — врач сурдолог-оториноларинголог, аспирант лаборатории слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-316-68-33, e-mail: almaarot@mail.ru

*Бобошко Мария Юрьевна* — заведующий лабораторией слуха и речи Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-60-34, +7-921-999-57-35, e-mail: boboshkom@gmail.com

*Ушакова Галина Михайловна* — младший научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-227-18-25.

# КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА В ЭНДЕМИЧНОМ РЕГИОНЕ ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ

О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко

Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

**The clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis at the endemic region of Russia's European part**

O.N. Lyubeznova, A.L. Bondarenko

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

## Резюме

Целью исследования было изучение клиники и эпидемиологии различных форм клещевого энцефалита у пациентов в Кировской области.

Проанализированы 384 истории болезни пациентов с клещевым энцефалитом в возрасте от 18 до 78 лет. Лихорадочная форма зарегистрирована у 195 пациентов (50,8%), менингеальная – у 76 (19,8%), очаговая – у 113 (29,4%).

Клещевой энцефалит чаще развивается у мужчин (61,5%) трудоспособного возраста (37,5% случаев болезни зафиксировано в возрасте от 45 до 60 лет). У лиц старше 60 лет достоверно чаще развиваются очаговые формы ( $p < 0,05$ ). Трансмиссивный путь отмечен в 76,3%, алиментарный – в 7,8%, «неуточненный» – в 15,9%. Статистически значимо при «неуточненном» пути чаще развиваются очаговые формы, чем лихорадочная ( $p < 0,01$ ) и менингеальная ( $p < 0,01$ ). Отмечено острое начало заболевания с выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом, который при очаговых формах был достоверно более выражен, чем при лихорадочной ( $p < 0,01$ ) и менингеальной ( $p < 0,01$ ). В клинической структуре очаговых форм выделены следующие варианты: полиоэнцефалитический – 33,6%, энцефалитический – 23,0%, полиомиелитический – 11,5%, а также смешанные варианты: энцефалополеоэнцефалитический – 12,4%, полиоэнцефаломиелитический – 8,0%, энцефалополеомиелитический – 4,4%, энцефалополеоэнцефаломиелитический – 7,1%.

У 50,4% пациентов были отмечены остаточные явления: астеновегетативный синдром (32,0%), грубые периферические моно- и парапарезы верхних и нижних конечностей (24,3%), мозжечковая атаксия – 5,8%, синдром «свисающей головы» (4,9%), центральный гемипарез (1,0%). В 4,9% случаев был зарегистрирован летальный исход. Вторая волна заболевания была зафиксирована в 14,8% случаев. При менингеальной форме оно отмечалось достоверно чаще, чем при очаговых ( $p < 0,01$ ) и лихорадочной ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, клещевой энцефалит является актуальным заболеванием для Кировской области. Дальнейшее исследование эпидемиологических и клинических особенностей болезни позволит обосновать и разработать комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости клещевым энцефалитом.

## Abstract

The aim was to study the clinical and epidemiology of various forms of tick-borne encephalitis patients in the Kirov region.

We analyzed 384 medical records of patients with tick-borne encephalitis in age from 18 to 78 years. The feverish form was recorded in 195 patients (50,8%), meningeal form – in 76 (19,8%), focal form – in 113 (29,4%).

Tick-borne encephalitis occurs more frequently in men (61,5%) of working age (37.5% of cases of the disease recorded in the age from 45 to 60 years). Persons older than 60 years were significantly more developed focal forms ( $p < 0,05$ ). Transmissible path noted in 76,3%, nutritional – 7,8%, «unspecified» – 15,9%. Statistically significant at the «unspecified» way more likely to develop focal forms than febrile ( $p < 0,01$ ) and meningeal form ( $p < 0,01$ ). It noted an acute onset of the disease with severe intoxication, inflammatory syndrome, which in focal forms was significantly more pronounced than at hectic ( $p < 0,01$ ) and meningeal ( $p < 0,01$ ). In clinical structure of focal forms of the following options allocated: poliоencephalitic form – 33,6%, encephalitic form – 23,0%, poliоmielitic form – 11,5%, and mixed versions: encephalitic-poliоencephalitic form – 12,4%, poliоencephalitic-mielitic form – 8,0%, encephalitic-poliоmielitic form – 4,4% encephalitic-poliоencephalitic-mielitic form – 7,1%.

In 50,4% of patients were marked by the residual effects: asthenovegetative syndrome (32.0%), glaring peripheral mono and paraparesis of up and low extremities (24,3%), cerebellum ataxia – 5,8%, drooping head syndrome (4,9%), central hemiparesis (1,0%).

Thus, the tick-borne encephalitis is a disease relevant to the Kirov region. Further study of the epidemiological and clinical features of the disease will allow substantiating and developing a set of measures aimed at reducing the incidence of tick-borne encephalitis.

**Ключевые слова:** клещевой энцефалит, клиника, эпидемиология, Кировская область.

## Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) — это тяжелое заболевание с преимущественно трансмиссивным механизмом передачи, при котором возможно поражение различных отделов нервной системы. В настоящий момент КЭ является актуальным заболеванием для 27 европейских стран. В последние десятилетия регистрируется увеличение заболеваемости в странах, на территории которых случаи КЭ отмечаются длительное время. Это Германия, Словакия, Австрия, Швейцария [1, 2]. Новые очаги заболевания обнаружены в странах Скандинавии и юго-восточной Европы [3, 4]. Такой рост заболеваемости КЭ связывают с улучшением диагностики заболевания, активизацией туристических связей, миграцией, изменениями климата. С сентября 2012 г. КЭ включен в список заболеваний, которые подлежат регистрации в Европейском Союзе [2, 5].

На территории Российской Федерации наибольшие цифры заболеваемости КЭ регистрируются в Сибирском, Дальневосточном округах и на Урале [6–9]. На европейской части России высокие цифры заболеваемости отмечаются в Республике Удмуртия, Ленинградской, Вологодской, Кировской областях. В последнее время данная вирусная инфекция стала выявляться у населения ранее благополучных регионов нашей страны: в Ярославской, Пензенской, Ивановской, Московской областях, Республике Коми и др. [9–11].

В клинической картине КЭ возможны различные формы заболевания — от лёгких лихорадочных до тяжелых менингоэнцефалитических, полиомиелитических и сочетанных (многоуровневых) форм. Исходы очаговых форм КЭ в большинстве случаев неблагоприятны — часто наблюдаются стойкие остаточные явления, возможен летальный исход. Высокоэффективных схем этиотропного лечения КЭ до сих пор не разработано.

Кировская область расположена на востоке европейской части России преимущественно в зоне южной тайги и хвойно-широколиственных лесов. На территории области преобладает клещ *Ixodes persulcatus* (95,4% всех находок). Среднемноголетний показатель вирусоформности клещей (с 2001 по 2012 г.) составляет  $16,7 \pm 8,9\%$ . На территории области циркулирует сибирский генотип вируса КЭ. Заболеваемость КЭ в области с 2006 по 2012 г. колеблется от 7,7 до 18,5 на 100 тысяч населения, а абсолютное число случаев болезни составляет от 75 до 261 в год. В половине случаев у пациентов развиваются легкие лихорадочные формы заболевания. Очаговые (полиоэнцефалитические, энцефалитические, энцефалополиомиелитические

**Key words:** tick-borne encephalitis, clinical, epidemiology, Kirov region.

и др.) формы регистрируются у каждого третьего заболевшего. Показатель летальности в последние семь лет составляет от 0,7 до 3,6%. Неблагоприятный исход наступает у пациентов с тяжелыми формами заболевания, с вовлечением в процесс различных отделов головного и спинного мозга. Таким образом, изучение клиники и эпидемиологии КЭ на настоящий момент является актуальным вопросом.

**Цель исследования** — это изучение клиники и эпидемиологии различных форм клещевого энцефалита у пациентов в эндемичном регионе европейской части России.

## Материалы и методы

Нами проанализированы 384 истории болезни пациентов с клещевым энцефалитом в возрасте от 18 до 78 лет, которые находились на стационарном лечении в Кировской инфекционной клинической больнице и районных больницах Кировской области в 2006–2012 гг. Средний возраст пациентов исследуемой группы —  $47,8 \pm 13,6$  лет, мужчины составили 61,5%. Диагноз клещевого энцефалита был поставлен на основании данных эпидемиологического анамнеза (факт присасывания клеща, употребление некипяченого молока коз и коров, пребывание в лесах, на садово-огородных участках), клинической картины (наличие интоксикационного синдрома и/или менингеальной и очаговой симптоматики), а также серологического исследования (обнаружение и нарастание в ИФА в сыворотке крови Ig M и G против клещевого энцефалита).

Группу пациентов с лихорадочной формой составили 195 пациентов (50,8%), менингеальной — 76 (19,8%), очаговыми — 113 (29,4%). Легкая форма заболевания была диагностирована в 6,0% случаев, средняя — в 76,0%, тяжелая — в 18,0%. Двухволновое течение клещевого энцефалита зарегистрировано в 14,6% случаев.

Для серологического подтверждения использовался набор реагентов для иммуноферментного выявления Ig M и G к вирусу клещевого энцефалита (ВектоВКЭ) производство ОАО Вектор-Бест (Россия).

Обработку данных с последующим статистическим анализом осуществляли в соответствии со стандартными методами вариационной статистики. Для выявления закономерностей, достоверных отличий между сравниваемыми группами нами использовались общепринятые статистические показатели: средняя арифметическая (M), средне-

квадратическое отклонение ( $\sigma$ ), относительный показатель в % (P), средние ошибки средней арифметической и относительной величины (mM, mP). Проверка выборок на нормальность проводилась с использованием W-критерия Шапиро – Уилка. Достоверность различий между группами оценивалась по критерию Стьюдента для несвязанных выборок (t).

### Результаты и обсуждение

На территории Кировской области КЭ болеет преимущественно мужское население. Средне-многолетний показатель составил  $61,5 \pm 2,5\%$ . Такая тенденция характерна для большинства территорий России и Европы, описывается многими авторами [9, 11, 12] и объясняется более частым посещением лесных массивов лицами мужского пола. Гендерных отличий в частоте развития различных клинических форм болезни нами зарегистрировано не было. Среди всех пациентов лихорадочная форма клещевого энцефалита была зарегистрирована у мужчин в  $60,5 \pm 3,5\%$ , менингеальная – в  $69,7 \pm 5,2\%$ , очаговые – в  $57,5 \pm 4,6\%$ .

Как и в других географических зонах, в Кировской области КЭ чаще развивается у лиц трудоспособного возраста [9, 11, 12]. При анализе по возрастному признаку было выявлено, что в 37,5% случаев заболевание развилось у пациентов в возрасте от 45 до 59 лет, в 27,6% – старше 60 лет, в 19,3% – от 30 до 44 лет, в 15,6% – от 19 до 29 лет. Необходимо отметить, что у пациентов в возрасте старше 60 лет достоверно чаще развивались тяжелые очаговые формы, чем лихорадочная ( $37,2 \pm 4,5\%$  и  $24,6 \pm 3,1\%$ ;  $p < 0,05$ ) или менингеальная ( $37,2 \pm 4,5\%$  и  $19,7 \pm 4,6\%$ ;  $p < 0,01$ ). Данный факт, также описанный другими исследователями, можно объяснить снижением функций иммунной системы вследствие возрастной инволюции, а также наличия сопутствующих соматических заболеваний и патологии со стороны нервной системы [12, 13]. У молодых пациентов (до 29 лет) достоверно чаще отмечалось развитие менингеальной формы болезни, чем очаговой ( $23,7 \pm 4,93\%$  и  $8,9 \pm 2,7\%$ ;  $p < 0,01$ ).

В последние годы КЭ как в России, так и в Европе перестал быть профессиональным заболеванием [2, 9]. Охват вакцинопрофилактикой данной группы риска составляет в нашем регионе на настоящий момент 92%. В нашем исследовании профессиональный контакт с лесом имело незначительное количество пациентов (1,6%).

5,2% всех заболевших (20 человек) имели в анамнезе полный курс вакцинации против клещевого энцефалита, из них у семерых развились очаговые формы клещевого энцефалита с благоприятным исходом. На территории Кировской области циркулирует сибирский подтип вируса

клещевого энцефалита. В настоящий момент в литературе широко обсуждается проблема тяжелых очаговых форм КЭ, вызванного сибирским подтипом [14, 15]. Сообщается об увеличении и утяжелении с 2004 по 2012 г. очаговых форм на европейской части России, в Сибири и на Урале, где фоновым подтипом вируса клещевого энцефалита является именно сибирский [8, 11, 16].

Заражение КЭ происходит преимущественно трансмиссивным и алиментарным путём. В исследуемой группе доминировал трансмиссивный путь заражения. На его долю пришлось 76,3% всех заражений. Одинокое присасывание клеща отметили 62,2%, двух – 7,8%, множественное (от 2 до 20) – 6,3%. Мы не отметили достоверных отличий в частоте развития различных форм клещевого энцефалита в зависимости от числа присасываний клещей.

Другим путем инфицирования клещевым энцефалитом является алиментарный, при употреблении в пищу некипяченого молока коз и коров. На современном этапе этот путь не утратил своей актуальности. Заболевание может развиваться после употребления не только некипяченого молока, но и сыра [17]. Для данного пути инфицирования характерна вспышечная или семейная заболеваемость [17, 18]. В нашем исследовании на этот путь указали 7,8% пациентов.

У 15,9% заболевших КЭ путь заражения уточнить не удалось, однако все пациенты стряхивали клещей с одежды или кожи, снимали с родственников или домашних животных, посещали леса, парки, работали на садово-огородных участках. Заражение клещевым энцефалитом в данных случаях могло произойти во время присасывания самцов иксодовых клещей. Их роль в циркуляции вируса клещевого энцефалита на территории области на настоящий момент доказана [19]. Учитывая непродолжительный характер их присасывания (несколько минут), человек может не заметить присосавшегося или ползущего клеща.

Необходимо отметить, что «неуточненный» путь инфицирования достоверно чаще отмечался при очаговых формах болезни, чем при лихорадочной ( $28,1 \pm 4,2\%$  и  $12,3 \pm 2,3\%$ ;  $p < 0,01$ ) и менингеальной ( $28,1 \pm 4,2\%$  и  $10,5 \pm 3,5\%$ ;  $p < 0,01$ ). Этот факт можно расценить как фактор риска для развития очаговых форм КЭ, так как у пациента и врача в этом случае отсутствует настороженность к данному диагнозу, имеются попытки самолечения и, как следствие, позднее обращение за медицинской помощью. Это утверждение подтверждает средний срок поступления пациентов в стационар от начала заболевания. Больные с наличием в анамнезе факта присасывания клеща обратились за медицинской помощью на  $6,8 \pm 4,5$  день, а с неопределенным анамнезом – на  $13,3 \pm 12,2$  день болезни.

В Кировской области период массового нападения клещей на людей приходится на конец апреля – начало сентября, с преобладанием в мае – июле. В исследуемой группе 33,9% пациентов отмечали присасывание клеща в мае, 25,5% – в июне, 12,2% – в июле, редко в апреле (3,3%) и августе (1,4%). То есть мы наблюдаем сдвиг активности клещей на последний месяц весны. Вероятно, это произошло из-за изменений климатических условий на территории области. Уже в начале мая температурный режим становится благоприятен для жизнедеятельности иксодовых клещей и активно посещения населением лесных массивов [20].

Таким образом, можно выделить следующие эпидемиологические особенности КЭ. Во-первых, чаще клещевым энцефалитом болеют мужчины среднего и старшего возраста. Во-вторых, в большинстве случаев инфицирование происходит при присасывании иксодовых клещей, однако обращает на себя внимание тот факт, что у каждого шестого заболевшего путь заражения установить не удалось. В-третьих, пик заболеваемости КЭ регистрируется в последний месяц весны и первый месяц лета.

Также нужно отметить, что при поступлении в стационар пациента с наличием лихорадки и симптомов поражения нервной системы, проживающего или прибывшего с территории, эндемичной по клещевому энцефалиту, но отрицающего факт присасывания клеща, или прошедшего полный курс вакцинации, нельзя исключать диагноз «клещевой энцефалит». Необходимо более тщательно собрать эпидемиологический анамнез и назначить серологическое исследование на выявление антител к вирусу клещевого энцефалита.

Длительность инкубационного периода в исследуемой группе колебалась от 7 до 21 дня, составив в среднем  $12,6 \pm 7,6$  дней. Достоверных отличий в длительности инкубационного периода при различных клинических формах нами обнаружено не было. Этот факт подтверждается исследованиями других авторов [21].

У всех больных в нашем исследовании было отмечено острое начало заболевания. Интоксикационный синдром был выражен значительно. Повышение температуры тела было зарегистрировано у 95,8%, причем в 63,5% до фебрильных цифр. Лихорадка с ознобом была отмечена в половине случаев (53,9%). Продолжительность первой волны лихорадки в среднем составила  $6,9 \pm 4,4$  дней. При двухволновом течении КЭ через  $8,2 \pm 4,3$  дней развивалась вторая волна, средняя продолжительность которой составила  $7,1 \pm 3,2$  дней. Практически у всех пациентов встречались слабость (93,0%) и головная боль (90,1%). Реже были зафиксированы такие проявления интоксикации, как миалгии (36,5%) и артралгии (16,9%).

Структура клинических форм клещевого энцефалита в Кировской области представлена на рисунке 1. При наличии в клинике только интоксикационно-воспалительного синдрома пациентам выставлялся диагноз лихорадочной формы заболевания. Данная форма была зарегистрирована в половине случаев. На территории России данная клиническая форма преобладает во многих регионах страны [6, 9, 11]. Основные клинические проявления лихорадочной формы представлены в таблице.



Рис. 1. Структура клинических форм клещевого энцефалита в Кировской области (n = 384)

Необходимо отметить, что в 7,2% случаев у пациентов отмечалась преходящая неврологическая симптоматика, которая возникала на высоте лихорадки и исчезала после проведения дезинтоксикационной терапии.

Менингеальная форма является классической формой КЭ. Данный диагноз был выставлен 19,8% пациентов. В исследуемой группе подавляющее большинство пациентов беспокоили проявления интоксикационно-воспалительного синдрома (см. табл.). У всех больных был зарегистрирован менингеальный синдром: ригидность мышц затылка (90,8%), симптом Кернига (35,5%), симптом Брудзинского (10,5%). Также в половине случаев у пациентов отмечались такие общемозговые симптомы, как тошнота и рвота. Необходимо заметить, что выраженность этих симптомов при менингеальной форме была достоверно больше, чем при лихорадочной (см. табл.). В ликворе при менингеальной форме КЭ характерны признаки серозного менингита. Уровень белка был повышен незначительно, составив  $0,49 \pm 0,28$  г/л. По клеточному составу в ликворе преобладали лимфоциты (средний цитоз –  $108,0 \pm 67,4$  клетки/мкл).

Очаговые формы были зарегистрированы у каждого третьего пациента (29,4%). В последние годы в ряде регионов европейской части России, Урала и Сибири клиническая картина КЭ претерпела изменения. Стали чаще регистрироваться очаговые формы заболевания, в том числе много-

Сравнение клинических проявлений различных форм КЭ (n=384)

Показатель	Лихорадочная форма (n = 195)	Менингеальная форма (n = 76)	Очаговые формы (n = 113)
Головная боль	89,2±2,2%	100%	86,6±3,2%
Слабость	93,9±1,7%	90,8±3,3%	93,9±2,3%
Головокружение	46,2±3,6%	57,9±5,7%	93,9±2,3%*** # # #
Озноб	42,1±3,5%	72,4±5,1%^^^	64,0±4,5%***
Миалгии	28,7±3,2%	32,9±5,4%	36,0±4,5%
Артралгии	11,3±2,3%	14,5±4,0%	13,8±3,2%
Тошнота	31,3±3,3%	55,3±5,7%^^^	43,0±4,7%
Рвота	10,8±2,2%	48,7±5,7%^^^	34,2±4,5%*** #
Лихорадка	93,3±1,8%	92,1±3,1%	100%
37 – 38°С	31,8±3,3%	31,6±5,3%	21,1±3,8%**
38 – 39°С	49,2±3,6%	43,4±5,7%	62,2±4,6%** # #
39°С и выше	12,3±2,4%	17,1±4,3%	16,7±3,5%
Нарушение выполнения координационных проб	—	—	47,4±4,7%
Тремор рук	—	—	36,3±4,5%
Слабость в верхней конечности	—	—	21,9±3,9%
«Свислая» голова	—	—	4,4±1,9%
Уровень белка (г/л)	—	0,49±0,28	0,58±0,25
Плеоцитоз (кл в 1 мкл)	—	108±67,4	180±107,1

\*\* – p<0,01, \*\*\*- p<0,001 в сравнении с больными лихорадочной формой;

^ – p<0,05; ^^ – p<0,01; ^^ ^ – p<0,001 в сравнении с больными лихорадочной формой;

# – p<0,05; # # – p<0,01; # # # – p<0,001 в сравнении с больными менингеальной формой.

уровневые поражения нервной системы [7, 8, 10, 11]. Подобная тенденция наблюдается и в Кировской области. В настоящее время очаговые формы встречаются в 5,7 раза чаще, чем за предыдущее десятилетие [15].

Клиническая структура вариантов очаговых форм клещевого энцефалита представлена на рисунке 2. Наиболее часто встречались полиоэнцефалитический и энцефалитический варианты. Смешанные варианты (энцефалополиоэнцефалитический, полиоэнцефаломиелитический, энцефалополиомиелитический, энцефалополиоэнцефаломиелитический) были зарегистрированы в трети случаев (31,9%).

По сообщениям ряда авторов, интоксикационный синдром при очаговых формах КЭ выражен более значительно, чем при лихорадочной и менингеальной [11, 22]. Как следует из таблицы, у пациентов с очаговыми формами достоверно чаще, чем с лихорадочными и менингеальными формами, отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр (p<0,01) и озноб (p<0,001).

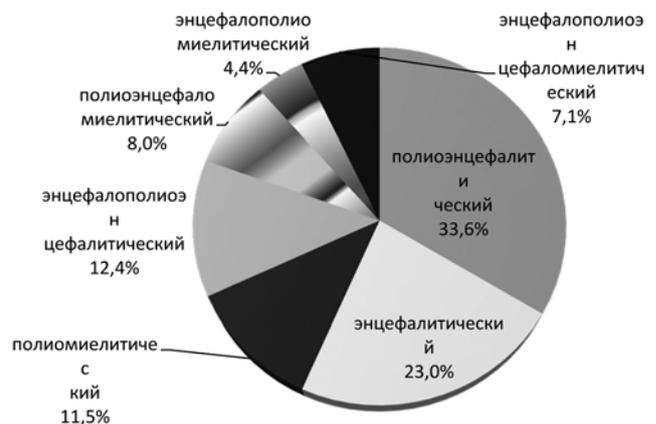


Рис. 2. Структура клинических вариантов очаговых форм клещевого энцефалита в Кировской области (n = 113)

Поражение ядер черепно-мозговых нервов является характерным проявлением очаговых форм инфекции [23]. В нашем исследовании ядра различных черепно-мозговых нервов поражились у 69 пациентов, что составляет 61,1% от числа всех очаговых форм. В 29,0% случаев нами было отмечено поражение VII пары черепно-мозговых нервов, которое проявлялось в виде асимметрии лица, опущения угла рта и нижнего века. Глазодвигательные нарушения (косоглазие, диплопия, парез зрения), которые свидетельствуют о поражении III, IV, VI пар черепно-мозговых нервов, были отмечены в 21,2% случаев. При вовлечении в процесс ядер XII пары у пациентов определялись тремор и девиация языка. Эти изменения были зарегистрированы у 18,4% пациентов. Выраженную тяжесть заболевания обуславливало развитие бульбарного синдрома (IX и X пары), основными проявлениями которого были нарушение речи (19,3%), нарушение глотания (15,8%) и дыхания (4,4%).

Поражение мозжечка у половины пациентов с очаговыми формами (47,4%) проявлялось в затруднении выполнения координационных проб и интенционном дрожании. Тремор конечностей был зафиксирован в 36,3% случаев. Также у каждого пятого был отмечен горизонтальный нистагм (19,3%), а в 3,5% – выраженное нарушением походки.

Клиника поражения белого вещества головного мозга была зарегистрирована у 53 пациентов (46,9%). Основные проявления – это развитие центральных моно- и гемипарезов (44,2%), тяжелых степеней оглушенности (18,6%), судорожного синдрома (10,6%), галлюцинаций (3,5%), эпилептических припадков (2,7%).

Вовлечение в патологический процесс серого вещества спинного мозга достаточно типично для КЭ [11, 12, 24] и было отмечено у каждого третьего пациента с очаговыми формами (30,1%). Все пациенты с клиникой поражения спинного мозга предъявляли жалобы на онемение конечностей, ограничение активных движений, мышечные и суставные боли в пораженных конечностях, а также на боли по ходу позвоночника, особенно в шейном отделе. У 5 человек из-за атрофии мышц шеи развилось состояние, при котором невозможно самостоятельно удерживать голову в вертикальном положении (симптом «свислой головы»).

При очаговых формах клещевого энцефалита наиболее часто развиваются неблагоприятные исходы: остаточные явления и летальный исход [12, 13, 25]. В нашем исследовании 50,4% пациентов были выписаны из стационара с различными остаточными явлениями, в 4,9% был зарегистрирован летальный исход. Наиболее часто отмечались проявления астеновегетативного синдрома (32,0%), грубые периферические моно- и парапарезы верх-

них и нижних конечностей (24,3%), мозжечковая атаксия (5,8%), синдром «свисающей головы» (4,9%), центральный гемипарез (1,0%).

Для клещевого энцефалита характерно не только одноволновое, но и двухволновое течение. В России и Европе двухволновое течение отмечается в 23–75,0% случаев [11, 13]. В нашем исследовании вторая волна заболевания была зарегистрирована у каждого седьмого пациента. Необходимо отметить, что при менингеальной форме оно отмечалось достоверно чаще, чем при очаговых ( $44,6 \pm 5,7\%$  и  $23,2 \pm 4,0\%$ ;  $p < 0,01$ ) или лихорадочной ( $44,6 \pm 5,7\%$  и  $32,1 \pm 3,3\%$ ;  $p < 0,05$ ). Проанализировав клинику двухволнового течения КЭ, было выявлено, что симптомы первой волны соответствуют клинике лихорадочной формы легкой или средней тяжести. Межлихорадочный период преимущественно протекал на фоне полного клинического благополучия и составлял  $8,2 \pm 4,3$  дней. Менингеальные и очаговые симптомы появлялись на второй волне лихорадки и обуславливали тяжесть заболевания. Учитывая, что прогнозировать развитие двухволнового течения клещевого энцефалита на ранних сроках болезни крайне сложно, срок медицинского наблюдения за пациентом должен составлять не менее трёх недель.

Таким образом, клещевой энцефалит – это значимое и тяжелое заболевание с вовлечением в патологический процесс различных отделов нервной системы. В последние десятилетия клещевой энцефалит стал регистрироваться на новых территориях России и Европы. В этих регионах возможны недооценка вероятности риска присасывания клещей населением и отсутствие настороженности к данному заболеванию у медицинских работников. Также актуальна проблема патоморфоза клещевого энцефалита в сторону утяжеления клинических проявлений. В настоящий момент активно обсуждаются причины данного явления. Приоритетным является дальнейшее изучение изменчивости вируса и иммунопатогенеза заболевания [13, 14]. Дальнейшее исследование эпидемиологических и клинических особенностей болезни позволит обосновать и разработать комплекс мероприятий, направленных на снижение заболеваемости клещевым энцефалитом.

## Выводы

1. На современном этапе клещевым энцефалитом чаще болеют мужчины (61,5%) трудоспособного возраста, у которых в анамнезе отсутствует факт вакцинации против данного заболевания.

2. В 15,9% случаев при сборе эпидемиологического анамнеза не удалось уточнить путь заражения. Этот факт можно расценить как фактор риска для развития очаговых форм КЭ, так как у пациента и врача в этом случае отсутствует насто-

роженность к данному диагнозу, что может привести к неблагоприятному исходу заболевания.

3. Среди клинических форм клещевого энцефалита преобладает лихорадочная, которая составляет 50,8%. Менингеальная форма была зарегистрирована в 19,8% случаев, очаговые – в 29,4%.

4. Очаговые формы протекают наиболее тяжело и имеют неблагоприятный исход. В структуре очаговых форм можно выделить следующие варианты: полиоэнцефалитический – 33,6%, энцефалитический – 23,0%, полиомиелитический – 11,5%, а также смешанные: энцефалополиоэнцефалитический – 12,4%, полиоэнцефаломиелитический – 8,0%, энцефалополиомиелитический – 4,4%, энцефалополиоэнцефаломиелитический – 7,1%.

#### Литература

1. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(5): 1163-71.

2. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5): 295-300.

3. Mohareb E, Christova I, Soliman A, Younan R, Kantardjiev T. Tick-borne encephalitis in Bulgaria, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18(46).Pii: 20635.

4. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162(11-12): 230-8.

5. Kunze U. Tick-borne encephalitis – a notifiable disease: report of the 15th Annual Meeting of the International Scientific Working Group on Tick-borne encephalitis. *TicksTickBorn Dis.* 2013; 4(5):363-5.

6. Гуляев, С.А. Клещевой энцефалит в Приморском Крае / С.А. Гуляев, С.Е. Гуляева, Т.А. Захарычева // Русский журнал детской неврологии. – 2011. – № 6(2). – С. 25–30.

7. Лучинина, С.В. Современная эпидемиологическая ситуация по клещевому вирусному энцефалиту в Челябинской области / С.В. Лучинина, О.Н. Степанова, В.В. Погодина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 2(75). – С. 32–37.

8. Волкова, Л.И. Клещевой энцефалит на Среднем Урале: клинико-эпидемиологический анализ острых и хронических форм, пути оптимизации оказания специализированной медицинской помощи в эндемичном очаге : автореф. дис...докт.мед.наук / Л.И. Волкова. – Екатеринбург, 2009. – 34 с.

9. Злобин, В.И. Клещевой энцефалит в Российской Федерации: этиология, эпидемиология и стратегия профилактики / В.И. Злобин // TERRA MEDICA NOVA. – 2010. – № 2. – С. 13–21.

10. Дружинина, Т.А. Клещевой вирусный энцефалит в Ярославской области: особенности эпидемиологии, клиники, профилактики / Т.А. Дружинина, Н.С. Баранова // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 85–88.

11. Конькова-Рейдман, А.Б. Особенности патоморфоза клещевого энцефалита на Южном Урале / А.Б. Конькова-Рейдман, В.И. Злобин, Л.В. Тер-Багдасарян // Инфекционные болезни. – 2014. – Т. 12, № 3. – С. 24–31.

12. Misi Majerus L, Dakovi Rode O, Ruzi Sabliji E. Post-encephalitic syndrome in patients with tick-borne encephalitis. *Acta Med Croatica.* 2009 Oct;63(4):269-78.

13. Bogovic P, Haglund M, Gntner G. Tick-borne encephalitis – pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. *Vaccine.* 2003 Apr 1;11-8.

14. Погодина, В.В. Актуальные проблемы клещевого энцефалита на современном этапе / В.В. Погодина // Медицинская вирусология. – 2013. – № 27 (1). – С. 11–15.

15. Погодина В.В. Клещевой энцефалит с молниеносным течением и летальным исходом у многократно вакцинированного пациента / В.В. Погодина, Л.С. Левина, С.М. Скрынник // Вопросы вирусологии. – 2013. – № 2. – С. 33-37.

16. Любезнова, О.Н. Патоморфоз клещевого энцефалита в Кировской области / О.Н. Любезнова [и др.] // Инфекционные болезни. – 2015 – Т. 13, № 1.- С. 46–52.

17. Krz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008). *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* 2009 Apr; 58(2):98-103.

18. Caini S, Szomor K, Ferenczi E. et al. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011. *Euro Surveill.* 2012 Mar 22;17(12).

19. Любезнова, О.Н. Инфицированность клещей *Ixodes persulcatus* возбудителями различных заболеваний в эндемичном регионе Европейской части России / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко, Л.С. Карань // Актуальная инфектология. – 2014. – № 2(3). – С. 49–52.

20. Любезнова, О.Н. Эпидемиология клещевых инфекций на севере Волго-Вятского региона / О.Н. Любезнова, А.Л. Бондаренко // Медицинский альманах. – 2013. – Т. 2 (26). – С. 113–117.

21. Бондаренко, А.Л. Клиническая характеристика клещевого энцефалита в Кировской области / А.Л. Бондаренко [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 1. – С. 83–87.

22. Проворова, В.В. Значение эпидемиологических и клинических данных в раннем прогнозе при клещевом энцефалите : автореф. дис...канд.мед.наук / В.В. Проворова. – Новосибирск, 2010. – 20 с.

23. Lotric-Furlan S, Strle F. Peripheral facial palsy in patients with tick-borne encephalitis. *ClinMicrobiol Infect.* 2012; 18(10): 1027-32.

24. Zambito M S, Francavilla E, Gioulis M. et al. Isolated polio-like syndrome after tick-borne encephalitis presenting with acute hyperckemia. *Neurol Sci.* 2012 Jun;33(3):669-72.

25. Захарычева, Т.А. Ближайшие и отдаленные исходы очаговых форм клещевого энцефалита с витальными нарушениями / Т.А. Захарычева [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. – № 17. – С. 200–203.

#### References

1. Amicizia D, Domnich A, Panatto D, Lai PL, Cristina ML, Avio U. et al. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Europe and its prevention by available vaccines. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9(5): 1163-71.

2. Haditsch M, Kunze U. Tick-borne encephalitis: a disease neglected by travel medicine. *Travel Med Infect Dis.* 2013;11(5): 295-300.

3. Mohareb E, Christova I, Soliman A, Younan R, Kantardjiev T. Tick-borne encephalitis in Bulgaria, 2009 to 2012. *Euro Surveill.* 2013; 18(46).Pii: 20635.

4. Dobler G, Gniel D, Petermann R, Pfeffer M. Epidemiology and distribution of tick-borne encephalitis. *Wien Med Wochenschr.* 2012; 162(11-12): 230-8.

5. Kunze U. Tick-borne encephalitis – a notifiable disease: report of the 15th Annual Meeting of the International Scientific

ic Working Group on Tick-borne encephalitis. TicksTickBorn Dis. 2013; 4(5):363-5.

6. Guljaev S.A. Kleshhevoj jencefalit v Primorskom Krae / S.A. Guljaev, S.E. Guljaeva, T.A. Zaharycheva // Russkij zhurnal detskoj nevrologii. — 2011. — №6(2). — S. 25-30.

7. Luchinina S.V. Sovremennaja jepidemiologicheskaja situacija po kleshhevomu virusnomu jencefalitu v Cheljabinskoj oblasti / S.V. Luchinina, O.N. Stepanova, V.V. Pogodina // Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. — 2014. — № 2(75). — S. 32-37.

8. Volkova L.I. Kleshhevoj jencefalit na Srednem Urale: kliniko-jepidemiologicheskij analiz ostryh i hronicheskikh form, puti optimizacii okazaniya specializirovannoj medicinskoj pomoshhi v jendemichnom ochage: avtoref. dis...dokt.med.nauk / L.I. Volkova. — Ekaterinburg, 2009. — 34s.

9. Zlobin V.I. Kleshhevoj jencefalit v Rossijskoj Federacii: jetiologija, jepidemiologija i strategija profilaktiki / V.I. Zlobin // TERRA MEDICA NOVA. -2010. — № 2. — S. 13-21.

10. Druzhinina T.A. Kleshhevoj virusnyj jencefalit v Jaroslavskoj oblasti: osobennosti jepidemiologii, kliniki, profilaktiki / T.A. Druzhinina, N.S. Baranova // Sibirskij medicinskij zhurnal. — 2012. — №4. — S. 85-88.

11. Kon'kova-Rejzman A.B. Osobennosti patomorfoza kleshhevogo jencefalita na Juzhnom Urale / A.B. Kon'kova-Rejzman, V.I. Zlobin, L.V. Ter-Bagdasarjan // Infekcionnye bolezni. - 2014. - T.12. №3. — S. 24-31.

12. Misi Majerus L, Dakovi Rode O, Ruzi Sablji E. Post-encephalitic syndrome in patients with tick-borne encephalitis. Acta Med Croatica. 2009 Oct;63(4):269-78.

13. Bogovic P, Haglund M, G nther G. Tick-borne encephalitis — pathogenesis, clinical course and long-term follow-up. Vaccine. 2003 Apr 1;11-8.

14. Pogodina V.V. Aktual'nye problemy kleshhevogo jencefalita na sovremenom jetape / V.V. Pogodina // Medicinskaja virusologija. — 2013. — № 27(1). — S. 11-15.

15. Pogodina V.V. Kleshhevoj jencefalit s molnienosnym techeniem i letal'nym ishodom u mnogokratno vakcinirovanogo pacienta / V.V. Pogodina, L.S. Levina, S.M. Skrynnik // Voprosy virusologii. — 2013. — № 2. — S. 33-37.

16. Ljubeznova O.N. Patomorfoz kleshhevogo jencefalita v Kirovskoj oblasti / O.N. Ljubeznova, A.L. Bondarenko, E.O. Utenkova, E.L. Kontjakova // Infekcionnye bolezni. — 2015 — T.13, №1.- S.46-52.

17. Kriz B, Benes C, Daniel M. Alimentary transmission of tick-borne encephalitis in the Czech Republic (1997-2008). Epidemiol Mikrobiol Imunol. 2009 Apr; 58(2):98-103.

18. Cains S, Szomor K, Ferenczi E. et al. Tick-borne encephalitis transmitted by unpasteurised cow milk in western Hungary, September to October 2011. Euro Surveill. 2012 Mar 22;17(12).

19. Ljubeznova O.N. Inficirovannost' kleshhej Ixodes persulcatus vzbuditeljami razlichnyh zabolevanij v jendemichnom regione Evropejskoj chasti Rossii / O.N. Ljubeznova, A.L. Bondarenko, L.S. Karan' // Aktual'naja infektologija. — 2014. — №2(3). — S. 49-52.

20. Ljubeznova O.N. Jepidemiologija kleshhevych infekcij na severe Volgo-Vjatskogo regiona / O.N. Ljubeznova, A.L. Bondarenko // Medicinskij al'manah. — 2013. — 2(26). — S. 113-117.

21. Bondarenko A.L. Klinicheskaja harakteristika kleshhevogo jencefalita v Kirovskoj oblasti / A.L. Bondarenko, E.L. Kontjakova, E.G. Tihomolova, I.V. Zykova i dr. // Infekcionnye bolezni. - 2010. - T.8 №1.- S. 83-87.

22. Provorova V.V. Znachenie jepidemiologicheskikh i klinicheskikh dannyh v rannem prognoze pri kleshhevom jencefalite: avtoref. dis...kand.med.nauk / V.V. Provorova — Novosibirsk, 2010. — 20s.

23. Lotric-Furlan S, Strle F. Peripheral facial palsy in patients with tick-borne encephalitis. ClinMicrobiol Infect. 2012; 18(10): 1027-32.

24. Zambito M S, Francavilla E, Gioulis M. et al. Isolated polio-like syndrome after tick-borne encephalitis presenting with acute hyperckemia. Neurol Sci. 2012 Jun;33(3):669-72.

25. Zaharycheva T.A. Blizhajshie i otdalennye ishody ochagovyh form kleshhevogo jencefalita s vital'nymi narushenijami / T.A. Zaharycheva, T.P. Mzhel'skaja, A.N. Evseev, A.V. Shhukin // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. — 2010. — №17. — S. 200-203.

#### Авторский коллектив:

*Любезнова Ольга Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: lyubolga@mail.ru

*Бондаренко Алла Львовна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(8332)33-03-98.

## ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ОСЛОЖНЁННОГО СИСТЕМНЫМ КРИОГЛОБУЛИНЕМИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Н.В. Дунаева<sup>1</sup>, В.Е. Карев<sup>2</sup>, О.А. Воробьева<sup>3</sup>, А.В. Мазинг<sup>4</sup>, С.В. Лапин<sup>4</sup>, А.В. Смирнов<sup>5</sup>, Д.А. Гусев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup> Национальный центр клинической морфологической диагностики, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>5</sup> Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, Россия

### Antiviral therapy of chronic hepatitis C complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis

N.V. Dunaeva<sup>1</sup>, V.E. Karev<sup>2</sup>, O.A. Vorobyeva<sup>3</sup>, A.V. Mazing<sup>4</sup>, S.V. Lapin<sup>4</sup>, A.V. Smirnov<sup>5</sup>, D.A. Gusev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centers for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> National Center of Clinical Morphological Diagnostics, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>5</sup> Novgorod State University named after Yaroslav-the-Wise, Veliky Novgorod, Russia

### Резюме

В статье приводится анализ существующих данных о механизмах развития, прогрессирования и подходах к терапии хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом с поражением почек. Демонстрируется случай хронического гепатита С 1b генотипа с фиброзом 1 степени по Metavir, осложнённый развитием смешанной криоглобулинемии II типа с продукцией моноклонального IgM/каппа, криоглобулинемическим васкулитом с поражением сосудов кожи (геморрагический васкулит), печени (альтеративно-пролиферативный васкулит) и почек (мембрано-пролиферативный гломерулонефрит III типа). Назначение безинтерфероновой терапии Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир в качестве первой линии терапии без назначения стероидов и/или цитостатиков привело к достижению устойчивого вирусологического ответа к 12-й неделе после завершения терапии, значительному снижению уровня криокрита с 27% до 8%, подавлению продукции парапротейна IgMкаппа, кардинальному уменьшению кожных высыпаний, нормализации скорости клубочковой фильтрации, исчезновению протеинурии и значимому снижению эритроцитурии.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, криоглобулинемия, криоглобулинемический васкулит, гломерулонефрит, паритапревир, омбитасвир, дасабувир, 3D-терапия.

### Введение

Хронический гепатит С (ХГС) представляет собой междисциплинарную проблему, по-

### Abstract

Literature analysis of published data on mechanisms of infection, disease progression and treatment of chronic hepatitis C, associated with systemic cryoglobulinemic vasculitis and kidney involvement is presented. A clinical case of effective treatment of cryoglobulinemic vasculitis associated with HCV infection is described. Female with HCV infection genotype 1b with liver fibrosis 1 grade Metavir developed clinical picture of essential mixed cryoglobulinemia II type with monoclonal IgM/kappa production. Cryoglobulinemia was presented with skin hemorrhagic vasculitis, proliferative vasculitis of small liver vessels, kidney involvement with III type membranoproliferative glomerulonephritis. Treatment with Dasabuvir;Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir without immunosuppressive medications or steroids resulted in persistent virologic response by 12 weeks after administration and also dramatic reduction of cryoglobulinemia from 27% to 8%, suppression of detectable IgM/kappa production, diminished skin vasculitis, restoration of glomerular filtration rate, proteinuria and decrease in erythrocyturia.

**Key words:** chronic hepatitis C, cryoglobulinemia, cryoglobulinemic vasculitis, glomerulonephritis, paritaprevir, ritonavir, ombitasvir, dasabuvir, 3D therapy.

скольку осложняется развитием разнообразной системной внепеченочной симптоматики, которую можно проследить у 44,6% пациентов

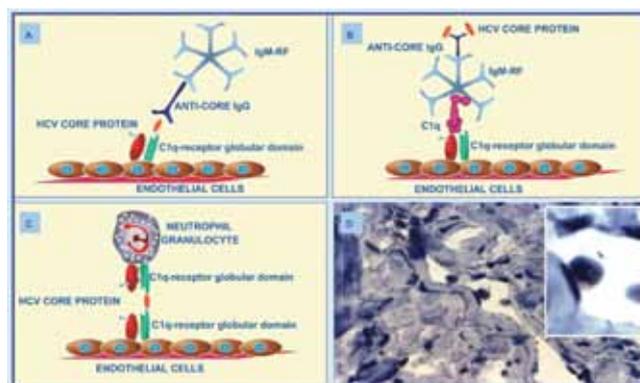
[1]. Смешанная криоглобулинемия – патологическое состояние, при котором в крови обнаруживают иммуноглобулины, способные преципитировать при снижении температуры ниже 37°C [2], является одним из наиболее частых внепечёночных проявлений ХГС. В ряде случаев криоглобулинемия становится «патогенетическим звеном» в формировании других ассоциированных с инфекцией, вызванной вирусом гепатита С (HCV-инфекцией), патологий, таких как криоглобулинемический васкулит и мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МБПГН).

### Патогенез и клинические проявления криоглобулинемии

Синтез криоглобулинов большинство исследователей связывают с хронической стимуляцией вирусом гепатита С В-лимфоцитов. В результате такой стимуляции в лимфоцитах происходят генетические изменения, которые ведут к пролиферации клонов с определённым вариантом сборки варибельных областей тяжёлых (VH) и лёгких (VL) цепей генов иммуноглобулинов, в основном – VH 51p1 и/или VLkv325 [3]. Отмечается селективная пролиферация этих уникальных клонов и их длительная циркуляция в организме [4]. Элиминация криоглобулинов зависит от функции ретикуло-эндотелиальной системы печени, за счёт которой происходит удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов, в том числе криоглобулинсодержащих [5].

Криоглобулинемические комплексы способны связываться с C1q-рецепторами на эндотелиоцитах сосудов за счёт содержащегося в них сог-протеина HCV [6] или связанного с ревматоидным фактором класса IgM C1q-комплексом, как было показано в [7] (рис. 1).

В сосудах клубочков почек на фоне «заякорения» иммунных комплексов происходит активация системы комплемента по классическому пути. Продукты каскада активации комплемента хемотаксически привлекают макрофаги и нейтрофилы из циркулирующей крови, которые, в свою очередь, за счёт провоспалительных цитокинов вызывают формирование экссудативно-воспалительной реакции. Резидентные клетки клубочка (эндотелиоциты, мезангиоциты) реагируют на провоспалительные цитокины и мембран-атакующий комплекс (МАК) системы комплемента пролиферацией, продукцией ростовых факторов. В результате формируются характерные для гломерулонефрита морфологические признаки: удвоение базальных мембран, пролиферация мезангиоцитов, увеличение объёма мезангиального матрикса, образование зон склероза [8].



**Рис. 1.** HCV-core протеин связан с антителами к нему (anti-core IgG), которые, в свою очередь, связаны с молекулами ревматоидного фактора класса IgM. Этот мультимолекулярный комплекс взаимодействует с C1q-рецептором эндотелиальных клеток через HCV-core протеин (A) или через C1q-протеин системы комплемента (B). Аналогичный способ может быть предложен для фиксации нейтрофилов (C). D – биопсия кожи пациента с криоглобулинемией. Адаптировано по [7]

Сосуды печени реагируют на циркулирующие содержащие криоглобулины иммунные комплексы сходным образом. В них также происходит отложение иммунных комплексов, активация системы комплемента и реакция резидуальных клеток печени на медиаторы воспаления, с формированием альтеративно-пролиферативно повреждения артерий портальных трактов. Так, С.Ю. Милованова и соавт. [9], описывая гистологические изменения печени больных ХГС с криоглобулинемией, отмечают, что у 30,2% пациентов выявляются изменения мелких ветвей а. hepatica в виде пролиферации гладкомышечных клеток, преимущественно у больных с морфологическими признаками фиброза или цирроза печени. Следует отметить, что у пациентов с криоглобулинемическим васкулитом, ассоциированным с инфекцией, вызванной вирусом гепатита В (HBV-инфекцией), формируются аналогично выглядящие при светооптическом исследовании альтеративно-пролиферативные изменения сосудов печени [10].

Клиническая картина ХГС с мультисистемными проявлениями зачастую характеризуется дебютом инфекционного процесса с внепечёночной, например, почечной симптоматикой [11] и/или доминирование почечной патологии в картине заболевания и ближайшем прогнозе [11–14]. В результате многие пациенты длительное время наблюдаются только у специалистов неинфекционного профиля, в том числе гематологов, неврологов, ревматологов, нефрологов и получают лишь симптоматическую терапию, соответствующую ведущему клиническому проявлению. Нами ранее подробно освещались клинические проявления

поражения почек у больных ХГС [15]. Резюмируя предыдущую публикацию, отметим, что клинические проявления поражения почек у пациентов с HCV могут варьировать от бессимптомных изменений в анализах мочи (протеинурии, микрогематурии) до развития быстро прогрессирующего нефритического синдрома и острого повреждения почек ренального характера. Как правило, формированию криоглобулинемического мембрано-пролиферативного гломерулонефрита клинически соответствует появление существенной протеинурии (>1 г/сутки), гематурии, нефритического или нефротического синдромов [5, 16, 17]. В дальнейшем темпы развития терминальной почечной недостаточности существенно варьируют, а рецидивы нефротического или острого нефритического синдрома нередко совпадают с появлением/нарастанием проявлений кожного васкулита.

#### **Подходы к противовирусной терапии ХГС, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом**

Лечение пациентов с ХГС, осложнённым системным криоглобулинемическим васкулитом, представляет определённые трудности в связи с необходимостью в ряде случаев сочетания этиологической противовирусной терапии и патогенетической коррекции нарушений функции отдельных органов.

Противовирусная терапия применялась с момента выявления связи между вирусом и развитием HCV-ассоциированной патологии. Изначально использовался интерферон короткого действия в разных дозировках в монотерапии, а также в сочетаниях с рибавирином или метилпреднизолоном. Использование пегилированного интерферона в сочетании с рибавирином [18] позволило значительно повысить эффективность терапии. Однако в связи с необходимостью дозировать рибавирин в зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), риском необратимого ухудшения функции почек, а также побочными эффектами интерферона данный режим рекомендовался в руководствах с оговорками и никогда в нашей стране широко не использовался практическими врачами-инфекционистами.

В последние годы зарегистрированы схемы противовирусной терапии без интерферона, основанные на использовании препаратов с прямым противовирусным действием, обладающие высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности. В связи с этим их можно использовать и у пациентов с клинически выраженными внепечёночными проявлениями. В апреле 2015 г. крупнейшая международная группа по изучению заболеваний печени EASL (European Association for the Study of the Liver) [19] в клини-

ческих рекомендациях для пациентов с клинически значимыми внепечёночными проявлениями HCV-инфекции, в том числе с клиническими признаками криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с HCV, нефропатией, ассоциированной с содержащими HCV-иммунными комплексами, рекомендовала проводить противовирусную терапию в приоритетном порядке вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и степени фиброза (уровень доказательности – A1). Схема, содержащая Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир, называемая в профессиональных кругах «3D-режим» (англ. 3 Direct Acting Antivirals), поскольку содержит три препарата с прямым противовирусным действием, является одной из предпочтительных комбинаций для пациентов с 1 генотипом HCV. Данные препараты выводятся через печень, поэтому могут применяться у пациентов с тяжёлыми поражениями почек (уровень доказательности – A1) [19].

В отечественной литературе пока нет описаний применения «3D-режима» для лечения ХГС, осложнённого криоглобулинемическим мембрано-пролиферативным гломерулонефритом. В связи с этим мы представляем результаты успешного лечения криоглобулинемического васкулита с поражением почек, ассоциированного с ХГС.

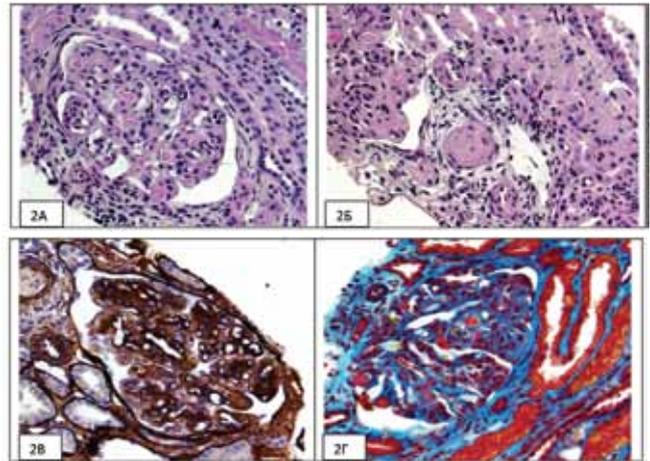
#### **Клинический пример**

Пациентка 1977 г.р. Анамнестически срок заражения HCV-инфекцией неизвестен. Острого гепатита не было, наркотики, гемотрансфузии, донорство отрицает, в 1979 г. перенесла аппендэктомию, в 2001 г. – аборт с последующим повторным выскабливанием полости матки. У мужа хронический гепатит В, антител к HCV нет. Антитела к HCV (HCVAb) у пациентки выявили в 2004 г. при обследовании во время беременности. С этого же периода наблюдалась транзиторная геморрагическая сыпь на нижних конечностях, которая проходила бесследно. С 2007 г. больная отмечала регулярные геморрагические высыпания на нижних конечностях, преимущественно на голенях, оставляющие за собой гиперпигментацию. Состояла на учёте у участкового инфекциониста, но степень фиброза, вирусная нагрузка не исследовались, и противовирусную терапию больная не получала в связи с «нормальным уровнем трансаминаз». Весной 2014 г. появились мелкие язвы в области голеней. Получала по назначению хирурга поликлиники местную симптоматическую терапию с положительным эффектом. Летом 2014 г. отметила эпизод макрогематурии после авиаперелёта, а с осени этого же года артериальное давление установилось на цифрах 160/100 мм рт. ст. с подъёмами до 200/100 мм рт. ст. В общих анализах мочи появилась гематурия до 40–50 клеток в поле зре-

ния. В апреле 2015 г. при обследовании в нефрологическом отделении 31-й больницы были выявлены криоглобулины. Выполнена биопсия почек (рис. 2–3). Светооптическое исследование материала нефробиопсии показало резкое увеличение размеров клубочков, их дольчатый вид и выраженную гиперклеточность в мезангиальном пространстве и просветах капилляров. Хорошо был представлен характерный для криоглобулинемического нефрита признак – многочисленные фуксинофильные «псевдотромбы», формирующиеся в результате протрузии субэндотелиальных депозитов в просвет капилляров. Аналогичные изменения отмечены и в единичных артериолах. Обнаруженные диффузное удвоение контура и нарушение световой структуры гломерулярной базальной мембраны в виде ее «вакуолизации» и зернистости сами по себе не являются специфическими для криоглобулинемического повреждения клубочков, но характерны для него. При наличии сегментарного склероза в 40% клубочков полностью склерозированные клубочки в материале биопсии отсутствовали. Атрофия канальцев и интерстициальный фиброз отсутствовали. Иммунофлюоресцентное исследование позволило определить иммунокомпозицию депозитов, которые в мезангиальном, субэндо- и субэпителиальном пространствах клубочков, а также в составе «псевдотромбов» были представлены IgG(++++), IgM(++++), компонентами системы комплемента C1q(+) и C3(+), легкой цепью карра(++++) при следовой экспрессии легкой цепи lambda(+/-). По результатам исследования установили МБПГН III типа с преобладающей иммуноэкспрессией IgM, IgG и выраженной рестрикцией легкой цепи lambda.

Сцинтиграфически было выявлено резкое снижение функции паренхимы обеих почек. В период госпитализации креатинин 0,102 ммоль/л (что соответствует СКФ, рассчитанной по сокращённой формуле MDRD 53 мл/мин, по формуле СКД-ЕРІ (2009) – 60 мл/мин), протеинурия в разовых анализах мочи 2,2–2,71 г/л, эритроцитурия. Также выявлена анемия II степени (уровень гемоглобина 82 г/л), снижение уровней общего белка до 49 г/л и альбумина до 27,1 г/л, незначительное повышение АСАТ до 45,3 ед/л. Уровни АЛАТ, ЩФ, билирубина, мочевины, калия, натрия, хлоридов, холестерина в пределах нормы; антител к ДНК, антинейтрофильных цитоплазматических антител не выявлено. Больная выписана под амбулаторное наблюдение инфекциониста для решения вопроса о противовирусной терапии перед последующей иммуносупрессивной терапией гломерулонефрита.

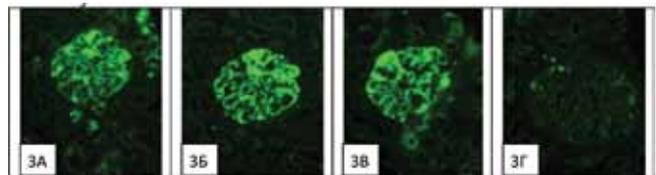
При обследовании у врача-инфекциониста в мае 2015 г. беспокоили: высыпания в области нижних конечностей, которые провоцировались



**Рис. 2.** Световая микроскопия; ув.  $\times 200$ . А – резко увеличенный клубочек, с выраженной мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, представленной преимущественно нейтрофильными лейкоцитами с очаговым кариорексисом. Капиллярная стенка значительно утолщена за счет субэндотелиальных PAS-позитивных депозитов, с формированием в просветах капилляров многочисленных PAS-позитивных «псевдотромбов». Окраска PAS-реакция.

Б – стенки артериол незначительно утолщены за счет гипертрофии мышечного слоя; просвет одной из артериол обтурирован PAS-слабопозитивным «псевдотромбом». Окраска PAS-реакция.

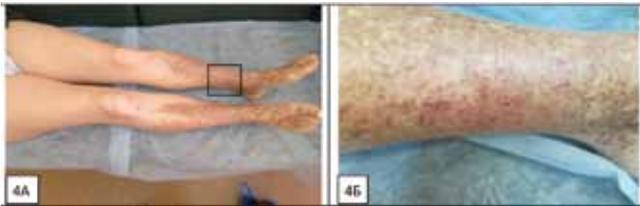
В – резко увеличенный клубочек, с мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточностью, с резким утолщением капиллярной стенки. Гломерулярная базальная мембрана с отчетливым удвоением контура; в пространстве между контурами многочисленные мононуклеары. В просветах капилляров умеренно импрегнированные солями серебра «псевдотромбы». Просвет одной из прилежащих артериол обтурирован «псевдотромбом», не импрегнированным солями серебра. Окраска импрегнация солями серебра по Джонсу. Г – резко увеличенный клубочек с фуксинофильными субэндотелиальными депозитами, с их протрузией в просвет капилляров и формированием многочисленных фуксинофильных «псевдотромбов». Модифицированная окраска трихромом по Массону



**Рис. 3.** Монтаж. Иммунофлюоресцентная микроскопия (свежезамороженные срезы). Ув.  $\times 200$ . Субэндотелиальная, мезангиальная и сегментарная субэпителиальная гранулярная массивная сливная экспрессия: (А) IgG(++++); (Б) IgM(++++); (В) легкой цепи карра(++++); (Г) рестрикция (следовая экспрессия) легкой цепи lambda(+/-)

минимальными физическими нагрузками, в том числе нахождением в вертикальном положении более 30 мин, любым выходом на улицу, началом менструаций; слабость, артралгии умеренной выраженности, наличие периодов «розовой мочи». Иммуносупрессивной терапии больная не получила.

Объективно – состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост 158 см, вес 66 кг. Кожные покровы бледные, геморрагические высыпания свежие необильные (20–30 штук) диаметром от 2 до 5 мм на бёдрах, а также обильные геморрагии на фоне гиперпигментации на голених и тыльной поверхности стоп (рис. 4).



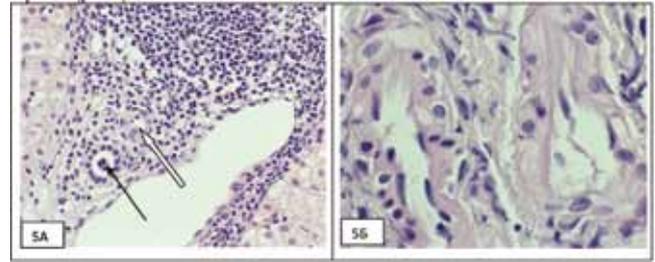
**Рис. 4.** Состояние пред стартом противовирусной терапии. Коричневая гиперпигментация голених (А, Б). Свежие геморрагические высыпания (розового цвета) на голених и бёдрах.

Артериальное давление 140/80 мм рт.ст., пульс 76 уд/мин. Ультрасонографически печень (КВР 134 мм, ТЛД 71 мм) и селезёнка (105\*45 мм) не увеличены, воротная вена (11 мм) и селезёночная вена (5 мм) не расширены, диффузные изменения печени.

Данные лабораторных методов обследования приведены в таблице.

Выявлен генотип 1b HCV, вирусная нагрузка – 471000 МЕ/мл, признаки перенесённой HBV-инфекции (антитела к HBsAg в количестве 11,5 мЕд/мл, HBsAg (+), HBeAg (-), HBeAb (-), ДНК HBV (-), HDVAb (-). Детектированы криоглобулины в количестве 32% с активностью ревматоидного фактора (РФ), обнаружен парапротеин IgM/каппа. Не было выявлено антинуклеарного фактора, антимитохондриальных антител, антител к гладким мышцам, антител к микросомам печени и почек 1 типа, антител к обкладочным клеткам желудка, антител к двухспиральной ДНК класса IgG, антител к нуклеосомам класса IgG, увеличения содержания альфа-фетопротеина. Выполнена биопсия печени: хронический вирусный гепатит со слабой гистологической активностью (индекс гистологической активности по R.G. Knodell 8 баллов, по Metavir A1), распространённые альтеративно-пролиферативные изменения билиарного эпителия без формирования дуктопии (вероятно, вторичные, в структуре вирусного гепатита), неравномерно выраженные явления нетяжёлого

фиброза (степень выраженности фиброза по R.G. Knodell 1 балл, по Metavir F1). Распространённые альтеративно-пролиферативные изменения артерий порталных трактов (рис. 5).



**Рис. 5.** Обильная инфильтрация стромы расширенного порталного тракта лимфоцитами (А). Десквамация клеток билиарного эпителия в просвет желчного протока (черная стрелка). Альтеративно-пролиферативные изменения стенки артерии (белая стрелка). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×200. Извитость артерии порталного тракта, утолщение стенок за счет отека, выраженной гиперплазии клеток меди, тяжёлые альтеративно-пролиферативные изменения эндотелиальных клеток (Б). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×1000

На основании полученных данных больной был поставлен диагноз:

*Хронический гепатит С 1b генотип, низкая вирусная нагрузка, слабая гистологическая активность процесса в печени, низкий уровень фиброза печени. Осложнение: смешанная криоглобулинемия 2 типа с активностью IgM каппа, криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи, печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), почек (МБПГН III типа, хроническая болезнь почек II ст., вторичная артериальная гипертензия II ст.)*

*Вторичная железодофицитная анемия II ст.*

*Сопутствующая патология: перенесённая HBV-инфекция.*

С октября 2015 г. больная была переведена с амлодипина и периндоприла (5 + 5 мг) на фозиноприл 10 мг, т.к. амлодипин нежелательно использовать с данной схемой противовирусной терапии, и было начато лечение комбинацией Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир («Викейра Пак», AbbVie Inc. (США), рег. номер ЛП-002965 от 21.04.2015 г.). Также был начат приём железа протеин сукцинат 800 мг в сутки, в сочетании с фолиевой кислотой 4 мг и аскорбиновой кислотой 100 мг для лечения железодофицитной анемии, однако препараты для лечения анемии больная принимала нерегулярно.

Переносимость терапии была на очень хорошем уровне. Значительно уменьшились слабость,

Данные лабораторных методов обследования в динамике

Показатель	Первично (май 2015 г.)	Старт	ПВТ, недели				Наблюдение после ПВТ	
			2	4	8	12	1 мес.	3 мес.
АЛАТ, ед/л	24,95	25	14,02	12	15,2	10	8	11
АСАТ, ед/л	31,22	30	15,85	17	21,2	15	11	15
Билирубин, мкмоль/л	3,92	7,3	4,95	8,7	8,9	5,0	7,0	8,6
Креатинин, мкмоль/л	90,91	84	77,79	79	71,2	68	70	48
СКФ MDRD, мл/мин	60	66	72	71	80	84	81	126
СКФ СКD-EPI (2009), мл/мин	69	76	84	82	93	98	95	120
Железо, мкмоль/л	5,9	9,4	6,18	13,1	9,2	8,3	26,1	15,5
ГГТП (N до 42), ед/л	—	—	17,17	17	15,6	13	—	—
ЩФ (N до 105), ед/л	—	—	102,6	203	153,1	136	141	91
Фибриноген (N 1,8-3,5), г/л	3,87	4,5	—	9,9	3,55	4,1	3,1	3,1
C-РБ (N<10), г/л	—	3,0	—	12	0,7	5,0	—	—
Криоглобулины, (%)	32	27	—	15	23	9	18	8
РФ 37°C (N<20), МЕ/мл	125	77	—	78	54	61	62	29
РФ 4°C (N<20), МЕ/мл	<20	<20	—	<20	<20	58	<20	<20
Парапротеин IgMкапша, г/л	2,0	Не сделан	—	3,21	3,52	3,02	1,53	0
РНК HCV, МЕ/мл	471000	115000	отр	отр	отр	отр	отр	отр
Гемоглобин, г/л	89	82	88	102	95	109	117	111
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	3,39	3,05	3,17	3,58	3,52	3,93	4,1	4,49
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	234	182	209	184	245	180	188	199
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	6,6	4,7	5,71	5,0	6,1	5,3	5,6	5,44
СОЭ, мм/ч	12	9	19	21	12	10	9	2
<i>Анализ мочи</i>								
Белок (N<0,1), г/л	5,0	1,12	0,23	0,17	0	0	<0,1	0
Эритроциты, (N 0 – 11) кл/мкл	1221	1182	1071	413	59	105	56	81

боли в суставах, частота и обильность высыпаний. Пациентка начала не только выходить из квартиры, но и проходить значительные расстояния с 4-й недели терапии. Субъективно в первый месяц терапии очень редко отмечала ночной зуд лёгкой степени, сопровождавшийся подъёмом щелочной фосфатазы до 2 норм к 4-й неделе терапии (при нормальных уровнях билирубина и ГГТП); с 4-й недели зуд прекратился, уровень щелочной фосфатазы нормализовался самостоятельно.

В ходе лечения со второй недели терапии фиксировалась авиремия, уровень криокрита колебался с тенденцией к снижению. Протеинурия прекратилась полностью с 8-й недели, макрогематурия — со второй недели терапии, но микрогематурия наблюдалась в течение всего курса лечения (см. табл.).

Через 12 недель после завершения терапии зафиксирован устойчивый вирусологический ответ (УВО 12). Пациентка чувствует себя хорошо, периодически беспокоит лёгкая слабость и эпизодиче-

ские необильные высыпания на нижних конечностях. Показатели печёночной функции в пределах нормальных значений, криокрит 8%, парапротеин IgM/капша отсутствует. Скорость клубочковой фильтрации восстановилась до 120 мл/мин по формуле СКD-EPI (2009), протеинурия отсутствует, сохраняется минимальный уровень гематурии (см. табл.). Следует отметить, что у пациентки при наличии сегментарного склероза 40% клубочков полностью склерозированные клубочки отсутствовали, что является прогностически благоприятным фактором. Другой важной особенностью представляется отсутствие на момент биопсии признаков атрофии канальцев и интерстициального фиброза. С этими факторами связано, по всей видимости, значимое улучшение состояние почек после противовирусной терапии ХГС.

Представленный клинический случай демонстрирует прекрасную эффективность «3D-терапии» не только в отношении HCV-инфекции, но и в отношении патогенетически

ассоциированных с вирусом осложнений, проявившуюся снижением уровня криокрита с 27% до 8%, прекращением продукции парапротеина IgM/каппа, кардинальным уменьшением кожных высыпаний, значительным улучшением функции почек: СКФ MDRD увеличилась с 66 до 126 мл/мин, СКФ СКД-ЕРІ (2009) — с 76 до 120 мл/мин; субнефротическая протеинурия исчезла, значительно снизилась эритроцитурия.

Таким образом, при HCV-инфекции внепечёночные проявления могут доминировать в картине заболевания. Поэтому все пациенты с васкулитами должны быть своевременно обследованы на наличие криоглобулинов и вирус гепатита С. Пациентам с HCV-ассоциированным криоглобулинемическим васкулитом целесообразно в качестве первой линии терапии применять безинтерфероновый режим Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир, поскольку данные препараты являются этиотропными, обладают хорошим профилем безопасности и высокой эффективностью.

#### Литература

- Игнатова, Т.М. Внепечёночные проявления хронического вирусного гепатита С / Т.М. Игнатова [и др.] // Тер. архив. — 1998. — № 11. — С. 9–16.
- Brady HR., Wilcox CS. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. USA: W.B. Saunders Company; c.1999. Chapter 18, Cryoglobulinemia; p.125-129.
- Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G, Anand S, Mazzaro C, Burrone OR, Efremov DG Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/ VLkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus — associated immunocytomas. Blood. 1998 Apr.1; 91(7):2433-42.
- Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 15–20.
- Константинова, Н.А. Криоглобулины и патология / Н.А. Константинова. — М.: Медицина, 1999. — 176 с.
- Sansonno D, Tucci FA, Ghebrehiwet B, Lauletta G, Peerschke EI, Conteduca V, Russi S, Gatti P, Sansonno L, Dammacco F. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol. 2009 Nov 1; 183(9): 6013-20.
- Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection, cryoglobulinaemia, and beyond. Rheumatology (Oxford). 2007 Apr; 46(4): 572-8.
- Смирнов, А.В. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембранопролиферативного гломерулонефрита / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. — 2014. — Т. 18, № 6. — С. 82–93.
- Милованова, С.Ю. Полиморфизм клинических проявлений криоглобулинемического васкулита, ассоциированного с хроническим гепатитом С / С.Ю. Милованова, Л.В. Козловская, Н.Б. Гордовская // Альманах клинической медицины. — 2014. — № 30. — С. 46–51.

11. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с хроническим гепатитом В: клинические наблюдения и обзор литературы / Н.В. Дунаева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 3. — С. 284–292.

12. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. Am. J. of Kidney Dis. 2004 Nov; 44(5): 924-9.

13. Милованова, С.Ю. Моноклональные антитела к В-лимфоцитам (ритуксимаб) в лечении HCV-ассоциированного криоглобулинемического гломерулонефрита тяжёлого течения / С.Ю. Милованова [и др.] // Тер. архив. — 2007. — № 6. — С. 69–72.

14. Смирнов, А.В. Случай криоглобулинемического гломерулонефрита при гепатите С / А.В. Смирнов [и др.] // Нефрология. — 2007. — Т. 11, № 4. — С. 99–103

15. Дунаева, Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого развитием криоглобулинемии с поражением почек (клинические примеры) / Н.В. Дунаева // Актуальные вопросы социально-значимых инфекций: материалы 10-й юбилейной Российско-итальянской конференции. — В.Новгород; НовГУ им. Ярослава Мудрого, 2011. — С. 87–94.

16. Добронравов, В.А. Поражение почек и хронический вирусный гепатит С / В.А. Добронравов, Н.В. Дунаева // Нефрология. — 2008. — Т. 12, № 4. — С. 9–19.

17. Козловская, Л.В. Факторы риска прогрессирования криоглобулинемического гломерулонефрита, связанного с вирусом гепатита С / Л.В. Козловская [и др.] // Клин. медицина. — 2001. — № 4. — С. 32–35.

18. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, Confalonieri R, Tarantino A, Pasquali S, Amoroso A, Savoldi S, Colombo V, Manno C, Ponzetto A, Moriconi L, Pani A, Rustichelli R, Di Belgiojoso GB, Comotti C, Quarenghi MI. Multicenter study on hepatitis C virus related cryoglobulinemic glomerulonephritis. Am. J. Kidney Dis. 2007 Jan; 49(1): 69-82.

19. Alric L, Plaisier E, Thébault S, Péron JM, Rostaing L, Pourrat J, Ronco P, Piette JC, Cacoub P. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am. J. of Kidney Dis. 2004 Apr; 43(4): 617-23.

20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. J. of Hepatology. 2015 Jul; 63(1): 199-236.

#### References

- Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Serov V.V., Mukhin N.A., Krel P.Ye., Semenkov E.N., Popova I.V., Tanashchuk E.L. // Ther. Arhiv. 1998; 11: 9-16 (in Russian).
- Brady HR., Wilcox CS. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. USA: W.B. Saunders Company; c.1999. Chapter 18, Cryoglobulinemia; p.125-129.
- Ivanovski M, Silvestri F, Pozzato G, Anand S, Mazzaro C, Burrone OR, Efremov DG Somatic hypermutation, clonal diversity, and preferential expression of the VH 51p1/ VLkv325 immunoglobulin gene combination in hepatitis C virus — associated immunocytomas. Blood. 1998 Apr.1; 91(7):2433-42.
- Dunaeva N.V., Esaulenko E.V. Jurnal Infektologii. 2011; 3(2): 15-20 (in Russian).
- Konstantinova N.A. Cryoglobulins and pathology. Moscow: Medicina; 1999 (in Russian).
- Sansonno D, Tucci FA, Ghebrehiwet B, Lauletta G, Peerschke EI, Conteduca V, Russi S, Gatti P, Sansonno L, Dammacco F. Role of the receptor for the globular domain of C1q protein in the pathogenesis of hepatitis C virus-related cryoglobulin vascular damage. J Immunol. 2009 Nov 1; 183(9): 6013-20.
- Sansonno D, Carbone A, De Re V, Dammacco F. Hepatitis C virus infection,

8. cryoglobulinaemia, and beyond. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Apr; 46(4): 572-8.
9. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Sipovskii V.G., Trofimenko I.I., Pirozhkov I.A., Kayukov I.G., Lebedev K.I. *Nephrologiya*. 2014; 18(6): 82-93 (in Russian).
10. Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V., Gordovskaya N.B. *Almanach klinicheskoy medicini*. 2014; 30: 46-51 (in Russian).
11. Dunaeva N.V., Nikitina O.E., Stukov B.V., Karev V.E., Mazing A.V., Lerner M.Yu., Lapin S.V., Totolyan Areg A. *Infekcia i immunitet*. 2014; 4(3): 284 – 292 (in Russian).
12. Wong W, Denton M, Rennke HG, Lin J. Hepatitis C, proteinuria and renal insufficiency. *Am. J. of Kidney Dis*. 2004 Nov; 44(5): 924-9.
13. Milovanova S.Yu., Lopatkina T.N., Kozlovskaya L.V., Krasnova T.N. *Ther. Arhiv*. 2007; 6: 69-72.
14. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Sipovskii V.G., Titova V.A., Klemina I.K. *Nephrologiya*. 2007; 11(4): 99-103 (in Russian).
15. Dunaeva N.V. Protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita C, oslozhnyennogo rasvitiem crioglobulinemii s porazheniem pochek (klinicheskie primery) [Antiviral therapy of chronic hepatitis C, complicated by the development of cryoglobulinemia with renal impairment (clinical examples). In: *Materialy 10 yubileynoy Rossiisko-Italianskoy konferenzii «Aktualnye voprosy socialno-znachimyh infekcy»* [Topical issues of socially significant infections: proceedings of the 10th anniversary of the Russian-Italian conference]; Velikiy Novgorod; 2011. P. 87-94. (in Russian).
16. Dobronravov V.A., Dunaeva N.V. *Nephrologiya*. 2008; 12(4): 9-19.
17. Kozlovskaya L.V., Mukhin N.A., Gordovskaya N.B., Konstantinova N.A., Mukhin Ya.A., Malyshko Ye.Yu. *Klin. Medicina*. 2001; 4: 32 – 35 (in Russian).
18. Roccatello D, Fornasieri A, Giachino O, Rossi D, Beltrame A, Banfi G, Confalonieri R, Tarantino A, Pasquali S, Amoroso A, Savoldi S, Colombo V, Manno C, Ponzetto A, Moriconi L, Pani A, Rustichelli R, Di Belgiojoso GB, Comotti C, Quarenghi MI. Multicenter study on hepatitis C virus related cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis*. 2007 Jan; 49(1): 69-82.
19. Alric L, Plaisier E, Thébault S, Péron JM, Rostaing L, Pourrat J, Ronco P, Piette JC, Cacoub P. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. *Am. J. of Kidney Dis*. 2004 Apr; 43(4): 617-23.
20. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology*. 2015 Jul; 63(1): 199-236.

---

*Авторский коллектив:*

*Дунаева Наталья Викторовна* – заведующая отделением соматической патологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел.: +7-921-741-88-20; e-mail: nvch@mail.ru

*Карев Вадим Евгеньевич* – заведующий лабораторией патоморфологии клиники Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-96-23; e-mail: vadimkarev@yandex.ru

*Воробьева Ольга Алексеевна* – врач-нефропатолог Национального центра клинической морфологической диагностики, к.м.н.; тел.: 8(812)244-02-50; e-mail: olgavor1970@yahoo.com

*Мазинг Александра Васильевна* – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-71-94, e-mail: alex\_mazing@mail.ru

*Лапин Сергей Владимирович* – заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7(812)994-53-24; e-mail: autoimmun@mail.ru

*Смирнов Александр Владимирович* – профессор кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного медицинского университета имени Ярослава Мудрого, д.м.н.; тел.: 8(8162)63-16-11; e-mail: 89116061029@mail.ru

*Гусев Денис Александрович* – главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-08-53; e-mail: gusevden-70@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА 2В В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ (ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) И ТРОЙНОЙ (СИМЕПРЕВИР, ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) СХЕМЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Н.П. Блохина<sup>1</sup>, Е.А. Нурмухаметова<sup>1</sup>, М.Г. Русанова<sup>1</sup>, И.В. Гагарина<sup>1</sup>, Е.С. Марьямова<sup>1</sup>, Н.А. Кузнецова<sup>1</sup>, Т.В. Марьяновская<sup>1</sup>, Т.В. Лопатина<sup>1</sup>, О.В. Кузина<sup>1</sup>, И.Н. Алексеева<sup>1</sup>, Е.Н. Шуренкова<sup>1</sup>, А.В. Девяткин<sup>1</sup>, Ю.Н. Линькова<sup>2</sup>, М.А. Морозова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

<sup>2</sup> ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

**The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients.**

**The experience of everyday clinical practice**

N.P. Blokhina<sup>1</sup>, E.A. Nurmuhametova<sup>1</sup>, M.G. Rusanova<sup>1</sup>, I.V. Gagarina<sup>1</sup>, E.S. Mar'jamova<sup>1</sup>, N.A. Kuznetsova<sup>1</sup>, T.V. Mar'janovskaja<sup>1</sup>, T.V. Lopatina<sup>1</sup>, O.V. Kuzina<sup>1</sup>, I.N. Alekseeva<sup>1</sup>, E.N. Shurenkova<sup>1</sup>, A.V. Devjatkin<sup>1</sup>, Yu.N. Linkova<sup>2</sup>, M.A. Morozova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clinical Hospital for Infectious Diseases № 1, Moscow, Russia

<sup>2</sup> CJSC «BIOCAD», Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

*Цель:* оценить эффективность, безопасность и переносимость применения цеpegинтерферона альфа 2b в составе двойной (цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревил, цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин) схем противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С в реальной клинической практике.

*Материалы и методы.* С 2013 по 2015 г. в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы 289 пациентов с хроническим гепатитом С получали противовирусную терапию (ПВТ) схемами, включавшими цеpegинтерферон альфа 2b. 267 пациентов получали цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин. 22 пациентам была назначена тройная схема ПВТ (симепревил, цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин). Эффективность лечения определялась частотой достижения вирусологического ответа через 12/24 недели после окончания терапии (УВО 12/24). В анализ безопасности включены все пациенты, получавшие цеpegинтерферон альфа 2b (n=289).

*Результаты.* 267 пациентов (74,5% (n=199) пациентов – 2/3 генотип, 25,5% (n=68) пациентов – 1 генотип HCV) получали цеpegинтерферон альфа 2b 1,5 мг/кг/нед. и рибавирин 800–1400 мг/сут. 22 пациентам с 1 генотипом (у большинства из них имелся фиброз F3–F4) был назначен симепревил 150 мг/сут, цеpegинтерферон альфа 2b 1,5 мг/кг/нед, рибавирин 800–1400 мг/сут в течение 12 недель, далее цеpegинтерферон альфа 2b и рибавирин в течение 12/36 недель.

При применении двойной схемы ПВТ УВО достигли 85,6% (n=113) пациентов с 2/3 генотипом и 64,6%

### Abstract

*The objective.* To evaluate the efficacy, safety and tolerability of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients in everyday clinical practice of the Hepatology Center in Clinical Infectious Diseases Hospital in Moscow.

*Materials and methods.* From 2013 to 2015 a total of 289 patients with chronic hepatitis C received antiviral therapy with cepeginterferon alfa 2b. 267 patients received combination of cepeginterferon alfa 2b and ribavirin. 22 patients received triple antiviral therapy with simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin. Treatment efficacy was assessed by the rate of sustained virologic response on 12/24 week after completion of antiviral therapy (SVR 12/24). In safety analysis all 289 patients were included. All cases of deterioration of the patient's condition and laboratory abnormalities were registered throughout the treatment period and follow up.

*Results.* 267 patients (74,5%, n=199, with 2/3 genotype, 25,5%, n = 68, with 1 genotype) received cepeginterferon alfa 2b 1,5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 daily (weight based). 22 patients with genotype 1 (the majority of them had advanced fibrosis (F3-F4) underwent triple therapy with simeprevir 150 mg once daily in combination with cepeginterferon alfa 2b 1,5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 mg daily (weight based) for 12 weeks, followed by cepeginterferon alfa 2b/ ribavirin therapy for 12-36 weeks. SVR was observed in 85,6% (n=113) of genotype 2/3 infected patients and in 64,6% (n=31) of genotype 1 infected patients. Among patients with mild or moderate fibrosis SVR rate was 90,7% in genotype 2/3 patients and 75% in genotype 1 patients. 21 patient completed the course of triple therapy. SVR was

( $n=31$ ) пациентов с 1 генотипом HCV. Среди пациентов с фиброзом F1–F2 УВО зафиксирован у 90,7% пациентов с 2/3 генотипом HCV и у 75% с 1 генотипом HCV. Курс лечения тройной схемой терапии завершил 21 пациент, УВО достигли 71,4% ( $n=15$ ) пациентов.

Зафиксированные нежелательные явления были характерны для применявшихся режимов терапии. В большинстве случаев реакции были незначительны или умеренно выражены.

**Заключение.** Опыт реальной клинической практики показал, что применение двойной схемы ПВТ (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) эффективно и безопасно у пациентов как с 1, так и со 2/3 генотипами HCV. Оправдано назначение такой терапии пациентам, не имеющим предикторов неблагоприятного ответа на лечение. Добавление к комбинации цепэгинтерферона альфа 2b и рибавирина симепревира позволяет повысить эффективность терапии и сократить ее длительность при сохранении хорошего профиля безопасности у пациентов с 1 генотипом HCV и более продвинутыми стадиями заболевания.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, противовирусная терапия, цепэгинтерферон альфа 2b, симепрепир.

## Введение

В Российской Федерации (РФ) в структуре вирусных гепатитов на долю хронического гепатита С (ХГС) приходится 77,3% всех случаев. В 2014 г. заболеваемость ХГС в РФ составила 39,38 на 100 тыс. населения [1]. Как известно, HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением и в отсутствие специфической противовирусной терапии (ПВТ) может привести к постепенному прогрессированию фиброза, развитию цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Кроме того, с HCV-инфекцией ассоциирован целый ряд непеченочных проявлений, таких как неходжкинская лимфома, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит, поздняя кожная порфирия, криоглобулинемический васкулит, в ряде случаев, определяющих исход заболевания.

Основной целью ПВТ является полная элиминация вируса из организма. В клинической практике суррогатным показателем этого служит устойчивый вирусологический ответ (УВО). Достижение УВО позволяет предотвратить прогрессирование заболевания и развитие жизнеугрожающих осложнений, что улучшает качество жизни пациента и определяет благоприятный жизненный прогноз. Увеличение количества пациентов, успешно завершивших курс ПВТ, является одним из ключевых факторов, определяющих снижение заболеваемости и распространённости ХГС в масштабах страны. В связи с этим представляется крайне важным обеспечение доступной, эффек-

observed in 71,4% ( $n=15$ ) of patients. Registered adverse reactions were common for interferon/ribavirin based therapy. In most cases adverse events were moderate and matched grade 1-2 of CTCAE.

**Conclusion.** The present experience confirms the efficacy and safety of double therapy including cepeginterferon alfa 2b and ribavirin in genotype 1 and 2/3 infected patients. The use of this regimen is reasonable in patients who don't have negative predictive factors of response to interferon-based therapy. In patients with genotype 1 HCV and/or advanced fibrosis (F3-F4) adding of simeprevir to the cepeginterferon alfa/ribavirin combination reduces the duration of treatment, improves the efficacy, while maintaining a good safety profile.

**Key words:** chronic hepatitis C, antiviral therapy, cepeginterferon alfa 2b, simeprevir.

тивной и безопасной ПВТ максимального количества HCV-инфицированных пациентов.

В течение последних 5 лет в большинстве стран Европы и США в клиническую практику были внедрены препараты прямого противовирусного действия (ПППД), применяющиеся как в комбинации с интерфероном (ИФН), так и в составе безинтерфероновых режимов терапии ХГС. По данным клинических исследований, новые терапевтические схемы, содержащие ПППД, обладают высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности [2, 3]. Тем не менее, сохраняется необходимость дальнейшего изучения их влияния на патофизиологические процессы в ткани печени, определения долгосрочных последствий их использования на основании опыта их применения в реальной жизни.

Схемы ПВТ, содержащие ИФН, применяются для лечения ХГС более 15 лет и значительно лучше изучены. Определены факторы, отвечающие за благоприятный ответ на лечение, доступны результаты оценки последствий их применения в долгосрочной перспективе. Многолетний опыт применения таких режимов ПВТ позволяет прогнозировать и своевременно корректировать нежелательные явления. При этом особый интерес вызывают работы, показавшие снижение частоты осложнений цирроза печени и ГЦК у пациентов, получавших ИФН, но не достигших вирусологического ответа [4].

Крайне важно, что в настоящее время схемы ПВТ, содержащие ИФН, с финансовой точки зрения, доступны большинству HCV-

инфицированных пациентов, что определяет сохраняющуюся актуальность обсуждения мер, повышающих их эффективность, безопасность и переносимость.

Препараты ИФН альфа, применяющиеся для лечения ХГС, представлены стандартным ИФН и пегилированным ИФН (ПЭГ-ИФН). ПЭГ-ИФН образуются путем присоединения к молекуле ИФН полимерной структуры полиэтиленгликоля (ПЭГ). Биологические эффекты ПЭГ-ИФН обусловлены исключительно ИФН, оказывающим противовирусное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действия. Конъюгация с ПЭГ увеличивает молекулярную массу итоговой молекулы, удлиняя период циркуляции ИФН альфа в крови. В настоящее время одним из наиболее доступных ПЭГ-ИФН является оригинальный российский препарат – цеПЭГинтерферон альфа 2b (цеПЭГ-ИФН альфа 2b) с молекулярной массой полиэтиленгликоля 20 кДа, применяющийся в повседневной клинической практике с 2013 г. В отличие от других препаратов этой группы (ПЭГ-ИФН альфа 2a и ПЭГ-ИФН альфа 2b), цеПЭГ-ИФН альфа 2b представлен одним изомером, что определяет гомогенность его состава и стабильную противовирусную активность. В клинических исследованиях была показана как минимум не меньшая эффективность и приемлемый профиль безопасности цеПЭГ-ИФН альфа 2b по сравнению с другими ПЭГ-ИФН, что позволило включать его как в двойные, так и в тройные схемы терапии ХГС [5].

С 2010 по 2015 г. в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы №1 (ИКБ № 1) г. Москвы 5331 пациент получил лечение ХГС схемами, содержащими стандартный («короткий») ИФН либо ПЭГ-ИФН. За указанный период времени отмечена тенденция уменьшения частоты применения стандартных ИФН и увеличения частоты назначения ПЭГ-ИФН. В 2015 г. в ИКБ № 1 доля пациентов с ХГС, получивших лечение ПЭГ-ИФН, составила 67%. Частота назначения цеПЭГ-ИФН альфа 2b за последние годы значительно возросла: с 8,5% (в 2013 г.) до 24% (в 2015 г.). В целом, за исследуемый период времени цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной схемы ПВТ был назначен 28,6% (n = 486) пациентов, в составе тройной схемы ПВТ – 22% (n = 137) пациентов.

**Цель исследования** – оценить эффективность, безопасность и переносимость применения цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепре-вир, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) схем ПВТ у пациентов с ХГС в реальной клинической практике на примере опыта Центра по лечению хронических вирусных гепатитов ИКБ № 1 г. Москвы.

## Материалы и методы

В Центре по лечению хронических вирусных гепатитов ИКБ № 1 г. Москвы с 2013 по 2015 г. было проведено лечение 289 пациентов (42,5% мужчин, n = 123, и 57,4% женщин, n = 166) с ХГС схемами, включавшими цеПЭГ-ИФН альфа 2b. 267 пациентов получали двойную схему ПВТ, включающую цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мкг/кг/нед в комбинации с рибавирином 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24/48 недель в зависимости от генотипа HCV. 22 пациентам была назначена тройная схема ПВТ, включавшая симепре-вир 150 мг/сут, цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мкг/кг/нед, и рибавирин 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение первых 12 недель терапии, далее цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин в течение 12/36 недель. Большинство пациентов были молодые люди в возрасте до 45 лет (68,5%, n = 198), пациенты в возрасте 45 – 64 лет составили 24,2% (n = 70), лица старше 65 лет – 7,6% (n = 22).

Уровень вирусной нагрузки определялся как высокий при количестве HCV РНК более  $8 \times 10^5$  МЕ/мл, как низкий – при количестве HCV РНК менее  $8 \times 10^5$  МЕ/мл. Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 12/24 недели после окончания терапии – устойчивый вирусологический ответ (УВО 12/24).

Стадию фиброза печени исследовали с помощью эластометрии на аппарате «Фиброскан». Выраженный фиброз (F3 – 4) был выявлен у 25% больных, получавших двойную схему терапии, и у 64% пациентов, которых лечили с применением тройной схемы терапии.

В анализ безопасности и переносимости лечения были включены все пациенты, получавшие цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе двойной или тройной схемы ПВТ ХГС (n = 289). Анализ безопасности и переносимости терапии включал регистрацию всех случаев нарушения самочувствия пациентов и оценку динамики основных лабораторных показателей: количества лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов, уровень гемоглобина, общего билирубина. Выраженность лабораторных отклонений оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

## Результаты и обсуждение

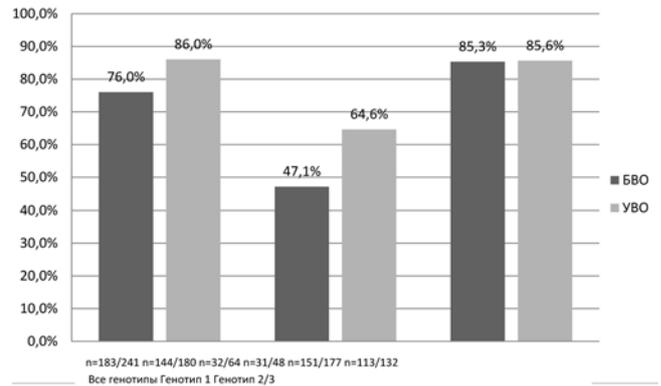
Из 267 пациентов с ХГС, получавших двойную схему ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин), у большинства был выявлен 2/3 генотип HCV (74,5%, n = 199), у 25,5% (n = 68) пациентов был обнаружен 1 генотип HCV. У ряда пациентов с 1 генотипом HCV проводился анализ полиморфизма гена ИЛ 28В на основании двух однонуклеотидных замен в регио-

не rs 12979860 (замена цитозина на тимин С>Т). Как и в целом в российской популяции, преобладал С/Т вариант полиморфизма генотипа ИЛ 28В. Наиболее благоприятный генотип, С/С, был выявлен у 14 из 47 пациентов с известным генотипом ИЛ 28В. Анализ результатов эластометрии печени показал, что двойная схема ПВТ, как правило, назначалась пациентам со слабо или умеренно выраженным фиброзом (F1 – F2 по METAVIR) – 75% (n = 200). Абсолютное большинство пациентов (91,4%, n = 244) ранее не имели опыта ПВТ, у 6% (n = 16) пациентов был зарегистрирован рецидив инфекции после предыдущего курса ПВТ, 2,6% (n = 7) пациентов не ответили на ранее проводившееся лечение.

Тройная схема ПВТ (симепревивр, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата симепревивр назначалась исключительно пациентам с 1 генотипом HCV (100%, n = 22). В этой группе также преобладали пациенты, ранее не получавшие ПВТ (68,2%, n = 15), у 22,7% (n = 5) пациентов имел место рецидив заболевания, 9,1% (n = 2) пациентов не ответили на предшествующую терапию. Вариант С/С полиморфизма гена ИЛ 28В был обнаружен у 4 из 22 пациентов. У большинства пациентов (64%, n = 14) был диагностирован выраженный фиброз/цирроз печени (F3 – F4 по METAVIR).

У всех больных уровень вирусной нагрузки определялся до начала терапии и через 12/24 недели после окончания терапии. У части пациентов уровень HCV РНК исследовали также на 4-й и/или 12-й неделе лечения. Исходно преобладали пациенты с высоким уровнем вирусной нагрузки. Уровень HCV РНК более  $8 \times 10^5$  МЕ/мл определялся у 53,2% (n = 142) пациентов, получавших двойную схему ПВТ, и у 59% (n = 13) пациентов, получавших тройную схему ПВТ.

При применении комбинации цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина быстрого вирусологического ответа (БВО), т.е. неопределяемого уровня HCV РНК на 4-й неделе терапии, достигли 75,9% (n = 151) пациентов с 2/3 генотипом и 47,1% (n = 32) пациентов с 1 генотипом HCV. На момент анализа данных 180 пациентов завершили курс лечения и прошли 24-недельный период наблюдения, 54 пациента продолжали терапию или находились в периоде наблюдения, данные 33 пациентов были не доступны (пациенты прекратили наблюдаться в центре). Таким образом, в анализ частоты УВО были включены 180 пациентов: 48 пациентов с 1 генотипом HCV и 132 пациента с 2/3 генотипом HCV. УВО был зафиксирован у 85,6% (n = 113) пациентов с 2/3 генотипом HCV и у 64,6% (n = 31) пациентов с 1 генотипом (рис. 1). Необходимо отметить, что среди пациентов, получавших двойную схему ПВТ и достигших УВО, абсолютное большинство имели слабый или умеренно выраженный фиброз (F1 – F2), как при 2/3 генотипах HCV (90,7%), так и при 1 генотипе HCV (75%).



**Рис. 1.** Частота БВО и УВО при применении двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, у пациентов с ХГС

«Нулевой ответ» на лечение отмечен у 10 пациентов: 6 пациентов с 1 генотипом и 4 пациента со 2/3 генотипом HCV. Рецидив инфекции был зарегистрирован у 26 пациентов: 11 пациентов с 1 генотипом и 15 пациентов со 2/3 генотипом HCV.

Анализ всех 36 случаев неудачи лечения двойной схемой ПВТ позволил выявить у большинства пациентов один или несколько факторов, известных как прогностически неблагоприятных в отношении эффективности терапии: СТ и Т/Т варианты полиморфизма гена ИЛ 28В (при 1 генотипе HCV были выявлены у 50% пациентов), исходно высокая вирусная нагрузка была обнаружена у 28 (72%) из 36 пациентов, выраженный фиброз/цирроз печени был выявлен у 18 (50%) из 36 пациентов, сопутствующие заболевания (метаболический синдром диагностирован у 18 (50%) из 36 пациентов), отсутствие БВО у 16 (47%) из 36 пациентов (при этом у 4 из 36 пациентов БВО не исследовался).

При применении тройной схемы ПВТ, включавшей симепревивр, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, на 4-й и 12-й неделях терапии HCV РНК не определялась у 90,9% пациентов (n = 20). Полный запланированный курс лечения завершил 21 пациент. Из них 71,4% пациентов (n = 15) достигли УВО (рис. 2).



**Рис. 2.** Частота УВО при применении тройной схемы ПВТ, включающей симепревивр, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, n = 21

При этом у 10 (66,7%) из 15 пациентов с УВО исходно был выявлен выраженный фиброз/цирроз печени (F3 – F4).

У одного пациента (мужчина с циррозом печени, рецидивом инфекции после предшествующего курса ПВТ, высокой вирусной нагрузкой, С/Т вариантом полиморфизма гена ИЛ 28В) был зафиксирован вирусологический прорыв на 12-й неделе терапии. «Нулевой ответ» наблюдался у одного пациента с выраженным фиброзом печени (F3 по METAVIR), метаболическим синдромом, С/Т вариантом генотипа ИЛ 28В, рецидивом инфекции после предшествующего курса ПВТ, исходно высокой вирусной нагрузкой. Рецидив инфекции был отмечен у 4 пациентов, у 2 из них был диагностирован цирроз печени.

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях всех 289 пациентов: 267 пациентов, получавших цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, и 22 пациента, получавших симепревир, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин. На фоне терапии не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Все зафиксированные нежелательные явления были ожидаемы и характерны для применявшихся режимов терапии. В большинстве случаев реакции были незначительно или умеренно выражены и находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Самочувствие и лабораторные показатели всех пациентов после окончания лечения нормализовались, т.е. все изменения являлись обратимыми.

На фоне применения двойной схемы ПВТ наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость и гриппоподобный синдром, наблюдавшиеся у 69,3% (n = 185) и 38,6% (n = 103) пациентов соответственно. Депрессия разной степени выраженности отмечалась у 33% (n = 88) пациентов, в 8 случаях данное психическое нарушение послужило показанием для прерывания лечения. Лабораторные отклонения были характерны для терапии ПЭГ-ИФН и рибавирином, ожидаемы и представлены нейтропенией, анемией, тромбоцитопенией. Анемия была зарегистрирована у 33% (n = 88) пациентов, изменения находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Нейтропения наблюдалась у 57,7% (n = 154) пациентов. В абсолютном большинстве случаев (у 141 из 154 пациентов) снижение числа нейтрофилов находилось в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ. Тромбоцитопения была зарегистрирована у 29,6% (n = 79) больных, у большинства пациентов (n = 74) изменения находились в пределах 1 – 2 степени по СТСАЕ, выраженная тромбоцитопения (3 степени по СТСАЕ) была отмечена в 5 случаях. Повышение уровня общего билирубина было зафиксировано у 3% (n = 8) пациентов (табл. 1). Значимых изменений уровня

маркеров цитолиза, холестаза, показателей, отражающих функцию печени, на фоне лечения не было. Лабораторные отклонения (нейтропения 3 степени по СТСАЕ) послужили поводом для преждевременного прекращения терапии лишь у одного пациента.

Таблица 1

**Частота нежелательных явлений на фоне применения двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин (n=267)**

Нежелательные явления	n	%
Гриппоподобный синдром	103	38,6
Слабость	185	69,3
Выпадение волос	63	23,6
Очаговая алопеция	6	2,2
Снижение аппетита	33	12,4
Кожный зуд	47	17,6
Снижение массы тела	68	25,5
Депрессия	88	33
Нарушение сна	35	13,1
Снижение остроты зрения	8	3
Ухудшение памяти, заторможенность	10	3,7
Снижение потенции	1	0,4
Парестезии	3	1,1
Артралгии	6	2,2
Кашель	20	7,5
Одышка	29	10,9
Головные боли	41	15,4
Нарушение менструального цикла	4	1,5
Извращение вкуса	5	1,9
Аллергодерматит/фотодерматит	50	18,7
Обострение псориаза	7	2,6
Лимфаденопатия	6	2,2
Неустойчивый стул	19	7,1
Инфекционные осложнения	12	4,5
Узловатая эритема	2	0,7
Гипертиреоз	14	5,2
Гипотиреоз	12	4,5
Гипербилирубинемия (>1,5 ВГН)	8	3
Нейтропения:	154	57,7
1 степени	106	68,8
2 степени	35	22,7
3 степени	13	8,4
Тромбоцитопения:	79	29,6
1 степени	33	41,8
2 степени	41	51,9
3 степени	5	6,3
Анемия:	88	33
1 степени	64	72,7
2 степени	24	27,3

На фоне применения тройной схемы ПВТ, включавшей симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, случаев досрочного прекращения терапии не отмечено. Наиболее частыми нежелательными явлениями были слабость (68,2%), гриппоподобный синдром (36,4%), кожный зуд (22,7%), дерматит/фотодерматит (31,8%). Такие нежелательные явления, как депрессия, ухудшение памяти, нарушение функции щитовидной железы наблюдались в единичных случаях.

При оценке динамики лабораторных показателей регистрировались ожидаемые гематологические нарушения. У 63,6% (n = 14) пациентов на фоне лечения была зафиксирована нейтропения, в большинстве случаев умеренно выраженная (1 – 2 степень по СТСАЕ). У 59,1% (n = 13) пациентов на фоне терапии была выявлена умеренная тромбоцитопения (1 – 2 степень по СТСАЕ). Анемия была отмечена у 22,7% (n = 5) пациентов. Гипербилирубинемия наблюдалась у 27,3% (n = 6) пациентов (табл. 2).

Таблица 2

**Частота нежелательных явлений на фоне применения тройной схемы ПВТ, включающей симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин (n=22)**

Нежелательные явления	n	%
Гриппоподобный синдром	8	36,4
Слабость	15	68,2
Выпадение волос	3	13,6
Снижение аппетита	1	4,5
Кожный зуд	5	22,7
Снижение массы тела	3	13,6
Депрессия	1	4,5
Ухудшение памяти, заторможенность	1	4,5
Артралгии	1	4,5
Кашель	4	18,2
Одышка	3	13,6
Головные боли	4	18,2
Нарушение менструального цикла	1	4,5
Аллергодерматит/фотодерматит	7	31,8
Инфекционные осложнения	2	9,1
Гипертиреоз	1	4,5
Гипотиреоз	2	9,1
Гипербилирубинемия (>1,5)	6	27,3
Нейтропения:	14	63,6
1 степени	11	
2 степени	1	
3 степени	2	
Тромбоцитопения:	13	59,1
1 степени	9	
2 степени	4	
Анемия:	5	22,7
1 степени	2	
2 степени	2	
3 степени	1	

Таким образом, в ходе лечения наблюдался благоприятный профиль безопасности при применении как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b.

Схемы ПВТ, содержащие ПЭГ-ИФН, продолжают широко применяться в повседневной клинической практике. В РФ одним из наиболее доступных и быстро внедряющихся в схемы лечения ХГС препаратов ПЭГ-ИФН является оригинальный отечественный препарат цеПЭГ-ИФН альфа 2b. В настоящей работе проанализированы данные лечения достаточно большой выборки пациентов (n = 289) с ХГС, получавших цеПЭГ-ИФН альфа 2b в составе различных схем ПВТ в Центре по лечению хронических вирусных гепатитов на базе ИКБ № 1 г. Москвы. Представленные результаты демонстрируют в целом высокую эффективность лечения и хороший профиль безопасности как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b. Кроме того, данные, полученные в условиях реальной практики, сопоставимы с результатами опубликованных клинических исследований. Так, в регистрационном исследовании, проводившемся с целью оценки эффективности и безопасности применения цеПЭГ-ИФН альфа 2b в комбинации с рибавирином в составе двойной схемы ПВТ, частота УВО составила 67,9% у пациентов с 1 генотипом и 83% у пациентов с 2/3 генотипом HCV [5]. По нашим данным, при применении цеПЭГ-ИФН альфа 2b в комбинации с рибавирином УВО достигли 64,6% пациентов с 1 генотипом и 85,6% пациентов с 2/3 генотипом HCV. При этом среди пациентов со слабым или умеренно выраженным фиброзом (F1 – F2) УВО достигли 90,7% пациентов с 2/3 генотипом HCV и 75% с 1 генотипом HCV. Можно заключить, что у пациентов, обладающих предикторами благоприятного ответа на ПВТ, такими как 2/3 генотип HCV, слабо выраженный фиброз, отсутствие тяжелых сопутствующих заболеваний, выбор двойной схемы ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина оправдан. На фоне лечения серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было, все побочные эффекты были ожидаемы и характерны для применения ПЭГ-ИФН и рибавирина.

Добавление симепревира к комбинации ПЭГ-ИФН и рибавирина позволило повысить эффективность ПВТ у пациентов с 1 генотипом HCV, особенно с продвинутыми стадиями фиброза печени. По данным, полученным в Центре по лечению хронических гепатитов ИКБ № 1, среди 21 пациента, завершившего полностью курс ПВТ с применением тройной схемы, УВО достигли 71,4% (n = 15). В другом исследовании был проведен анализ опыта применения тройной схемы ПВТ (симепревил, цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) у 37 пациентов. Частота УВО в данном наблюдении

составила 94%, отмечен благоприятный профиль безопасности. При этом большинство пациентов, включенных в работу, составили молодые люди со слабо выраженным фиброзом [6]. Более низкие показатели УВО, полученные нами, вероятнее всего, связаны с тем, что большинство пролеченных больных имели выраженный фиброз (F3 – 4) и исходно высокую вирусную нагрузку. Применение тройной схемы ПВТ характеризовалось хорошим профилем безопасности, все нежелательные явления были прогнозируемы и не требовали снижения дозы или досрочного прекращения терапии.

### Заключение

Проблема лечения ХГС по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящее время в арсенале практического врача имеются как содержащие интерферон, так и безинтерфероновые схемы терапии. Однако, несмотря на ряд преимуществ, безинтерфероновые схемы лечения ХГС в нашей стране используются пока у ограниченного числа пациентов. В то же время схемы, содержащие ИФН, доступны большинству пациентов с ХГС, хорошо изучены, и можно предполагать, что в ближайшее время они будут по-прежнему востребованы.

Опыт реальной практики, представленный в настоящей работе на достаточно большом клиническом материале, показал, что применение двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин, эффективно и безопасно у пациентов как с 1, так и со 2/3 генотипами HCV. Назначение такой терапии пациентам с ХГС, особенно не имеющим предикторов неблагоприятного ответа на лечение, а именно: лицам молодого возраста, со 2/3 генотипом HCV, отсутствием выраженного фиброза печени, отсутствием метаболического синдрома является вполне оправданным. Так, у пациентов с фиброзом печени, не превышающим F2, возможно достижение УВО более чем в 70% случаев при 1 генотипе HCV и у абсолютного большинства при 2/3 генотипах. В том случае, если пациент не обладает выше перечисленными характеристиками, добавление к комбинации цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирина ПППД – симепревира позволяет повысить эффективность терапии при сохранении хорошего профиля безопасности у больных с 1 генотипом HCV и более продвинутыми стадиями заболевания (выраженный фиброз/цирроз – F3 – F4).

Полученные результаты демонстрирует высокую эффективность и хороший профиль безо-

пасности как двойной, так и тройной схем ПВТ с включением цеПЭГ-ИФН альфа 2b – одного из относительно новых, но уже хорошо известных и наиболее доступных препаратов пегилированных интерферонов для лечения хронического вирусного гепатита С.

### Литература

1. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году : государственный доклад. – М.: Роспотребнадзор, 2015.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015; 63:199–236
3. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62 (30): 932-54
4. Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer*. 2010; 127:989-96
5. Климова, Е.А. Противовирусная терапия хронического гепатита с цеПЭГинтерфероном альфа-2b в комбинации с рибавирином / Е.А. Климова [и др.] // *Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучение*. – 2013. – № 3. – С. 97–102.
6. Знойко О.О. Клинический опыт применения схемы тройной терапии, включающей цеПЭГинтерферон альфа-2b, симепревира и рибавирина, у пациентов с хроническим гепатитом С, генотип 1 / О.О. Знойко [и др.] // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. – 2016. – № 2. – С. 100–109.

### References

1. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. About sanitary-and-epidemiological public well-being in 2014. Federal report. M.: Rospotrebnadzor; 2015
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *Journal of Hepatology* 2015; 63:199–236
3. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 2015; 62 (30): 932-54
4. Miyake Y, Iwasaki Y, Yamamoto K. Meta-analysis: reduced incidence of hepatocellular carcinoma in patients not responding to interferon therapy of chronic hepatitis C. *Int J Cancer*. 2010; 127:989-96
5. Klimova Ye.A. Yushchuk N.D. Znoyko O.O. Maximov S. L. Mayevskaya M.V. Kizhlo S.N. Petrochenkova N.A. Nagimova F.I. Linkova Yu.N. Antiviral treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination with ribavirin/ *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2013.-N 3.-C.97-102.
6. Znoyko O.O. Linkova Yu.N. Morozova M.A. Clinical experience of using triple therapy including cepeginterferon alfa 2 b, simeprevir and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotype 1/ *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2016.-N 2.-C.100-109.

*Авторский коллектив:*

*Блохина Наталья Петровна* – заведующая консультативным диагностическим отделением Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: propeg1@mail.ru

*Нурмухаметова Елена Андреевна* — заместитель главного врача по поликлинической работе Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52, 8(495)942-40-63; e-mail: propeg1@mail.ru

*Русанова Марина Геннадьевна* — врач-терапевт консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: rusanovamg@mail.ru

*Гагарина Ирина Викторовна* — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: irina-vf@yandex.ru

*Марьямова Елена Сергеевна* — врач-терапевт консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: kolybri@mail.ru

*Кузнецова Наталья Алексеевна* — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: NAK1610@gmail.com

*Марьяновская Татьяна Валерьевна* — врач-инфекционист консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: tmarjanovskaja@mail.ru

*Лопатина Татьяна Викторовна* — врач-педиатр консультативного диагностического отделения Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63; e-mail: tatyana-lopatina@mail.ru

*Кузина Оксана Валентиновна* — заведующая дневным стационаром Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63, e-mail: oxana.kuzina@mail.ru

*Алексеева Ирина Николаевна* — врач УЗИ Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63

*Шуренкова Елена Николаевна* — заведующая лабораторией ПЦР-диагностики вирусных гепатитов Центра по лечению хронических вирусных гепатитов Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-40-52; 8(495)942-40-63

*Десяткин Андрей Викторович* — главный врач Инфекционной клинической больницы № 1, д.м.н., профессор; тел.: 8(495) 490-14-14; ikb1@zdrav.mos.ru

*Линькова Юлия Николаевна* — медицинский директор по инфекционным заболеваниям ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7 (495) 992 66 28, e-mail: Linkova@biocad.ru

*Морозова Мария Андреевна* — медицинский научный консультант ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7-985-910-28-13, e-mail: morozovama@biocad.ru

## МАТЕМАТИКО–СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕРСИСТИРУЮЩИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ КАК ФАКТОРОВ РИСКА ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ И ОСТРОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ

О.В. Жукова<sup>1</sup>, Н.Ф. Бруснигина<sup>2</sup>, С.В. Кононова<sup>1</sup>, Е.В. Сперанская<sup>2</sup>, Е.И. Ефимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

<sup>2</sup>Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

### Persistent pathogens as risk factors of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children

O.V. Zhukova<sup>1</sup>, N.F. Brusnigina<sup>2</sup>, S.V. Kononova<sup>1</sup>, E.V. Speranskaya<sup>2</sup>, E.I. Efimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

#### Резюме

Целью данного исследования явилось определение связи между инфицированностью «персистирующими» возбудителями детей и возможностью развития воспалительных заболеваний респираторного тракта, таких как внебольничная пневмония и острый бронхит на основании концепции факторов рисков.

Материалы и методы. В период с 2005 по 2014 г. обследован 701 ребенок из г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония, острый бронхит. Контрольную группу составили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Детекцию *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II C. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР. Концепция определения рисков строилась на определении абсолютного риска в экспонированной и не экспонированной группах, атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала.

Результаты. Статистически значимыми показателями являются атрибутивный риск, относительный риск, популяционный атрибутивный риск. Аtribuтивный риск развития внебольничной пневмонии составил 29,26 %; 27,37 %; 25,70 %; 20,21 % для *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I/II* соответственно. Относительный риск составил 1,43 для *M. pneumoniae*; 1,38 – для *C. pneumoniae* и для *CMV*; 1,28 – для *HSV I/II*. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению заболеваемости внебольничной пневмонией по всей популяции (популяционный атрибутивный риск): на 4,75 % для *M. pneumoniae*, 0,23 % для *C. pneumoniae*, 5,59 % для *CMV* и 1,08 % для *HSV I/II*. Аналогичные расчеты были проведены для пациентов с острым бронхитом. Проведенный статистический анализ позволил исключить *C. pneumoniae* и *HSV I/II* из факторов риска развития внебольничной пневмонии и острого бронхита.

#### Abstract

The aim of this study was to determine the relationship between infection with "persistent" agents of children and the possibility of the development of inflammatory diseases of the respiratory tract such as community-acquired pneumonia and acute bronchitis on the basis of risk management concepts.

Materials and methods. 701 children in age from 15 days to 16 years were examined in Nizhny Novgorod and the Nizhny Novgorod region with clinically and radiologically confirmed diagnosis: community-acquired pneumonia, acute bronchitis. This study was performed in the period from 2005 to 2014. The control group consisted of 127 healthy children of different ages. The detection of *M. pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *Herpes simplex I/II C. pneumoniae* was performed by PCR. The concept of risk determination was based on the determination of the absolute risk in the exposed and the no exposed groups, attributable risk, relative risk, the population attributable risk, as well as determining the standard errors for each type of risk and confidence interval.

Results. Attributable risk, relative risk, population-attributable risk are statistically significant figures. Attributable risk of development of community-acquired pneumonia was 29,26 %; 27,37 %; 25,70 %; 20,21 % for the *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *CMV*, *HSV I / II* respectively. The relative risk was 1,43 for the *M. pneumoniae*; 1,38 – for *C. pneumoniae* and *CMV*; 1,28- for *HSV I / II*. The presence of persistent pathogens is resulting in increased incidence of community-acquired pneumonia throughout the population (population attributable risk): 4,75 % for *M. pneumoniae*, 0,23 % for *C. pneumoniae*, 5,59 % for the *CMV* and 1,08 % for the *HSV I/II*. Similar calculations were performed for patients with acute bronchitis. The statistical analysis allowed to exclude *C. pneumoniae* and *HSV I / II* of the risk factors for community-acquired pneumonia and acute bronchitis.

Conclusion. The findings suggest the influence of *M. pneumoniae* and *CMV* in the development of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children. *C. pneumoniae*, and *HSV I / II* do not play a statistically sig-

**Заключение.** Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и *CMV* на развитие внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей. *S. pneumoniae* и *HSV I/II* не играют статистически важной роли в общем пейзаже этиологических агентов внебольничной пневмонии и острого бронхита.

**Ключевые слова:** персистирующие возбудители, внебольничная пневмония, острый бронхит, медико-статистическая оценка.

## Введение

Острый бронхит (ОБ) и внебольничная пневмония (ВП) являются широко распространенными воспалительными заболеваниями респираторного тракта. ОБ (J20.0–J20.9) называется острое воспаление слизистой оболочки бронхов без признаков поражения лёгочной ткани. ВП – острое инфекционное заболевание легких различной (преимущественно бактериальной) этиологии, развившееся вне больницы или в первые 48–72 ч госпитализации, сопровождаемое лихорадкой и симптомами поражения нижних дыхательных путей (одышка, кашель и физикальные данные), при наличии инфильтративных изменений на рентгенограмме [1]. Зачастую ОБ (J20) развивается на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), которая у определенной части больных является самостоятельной причиной болезни [2, 3]. Диагностика и терапия ВП у детей являются актуальными вопросами педиатрии. Остается достаточно высокой заболеваемость и смертность от этого заболевания. В соответствии с МКБ-10 и «Классификацией клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей» [3, 4] выделяют следующие формы пневмонии по этиологии: бактериальная, вирусная, грибковая, паразитарная, хламидийная, микоплазменная, смешанная (J12–J18). Распространенная практика приема антибактериальных препаратов до обращения за медицинской помощью является причиной отсутствия этиологического диагноза у 50–70% пациентов. Ориентирование на клинические симптомы при этиологической диагностике малоинформативно, что делает невозможным широкое практическое использование этиологической классификации пневмонии в настоящее время.

В последние годы значительное количество исследований посвящено изучению роли «атипичных» труднокультивируемых возбудителей в развитии респираторных заболеваний [5–9]. Присутствие в организме персистирующих инфекционных (бактериальных и вирусных) агентов не всегда приводит к возникновению ОБ или ВП, однако данные микроорганизмы способны отягчать течение заболевания.

**Цель исследования** – определение связи между инфицированностью «персистирующими» воз-

будителями детей и возможностью развития воспалительных заболеваний респираторного тракта, таких как ВП и ОБ на основании концепции рисков.

**Key words:** persistent pathogens, community-acquired pneumonia, acute bronchitis, medical and statistical evaluation.

## Материалы и методы

Исследование проводилось в период с 2005 по 2014 г. и охватывало группы детей разных возрастов, как организованных, так и неорганизованных. Обследован 701 ребенок из г. Нижнего Новгорода и Нижегородской области в возрасте от 15 дней до 16 лет с рентгенологически и клинически подтвержденными диагнозами: внебольничная пневмония (ВП), острый бронхит (ОБ). В контрольную группу входили 127 практически здоровых детей разных возрастов. Все лица из контрольной группы не имели клинических признаков воспалительных заболеваний респираторного тракта на момент обследования и в течение предыдущего обследования месяца.

Материалом для исследования у больных служили мокрота, мазки из ротоглотки, кровь, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), у детей первого года жизни – слюна, у здоровых – мазки из ротоглотки. Отбор материала осуществлялся в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории» в процедурных кабинетах стационаров и поликлиник.

Выделение ДНК из биологических субстратов проводили с помощью комплекта реагентов «ДНК-сорб Б», пробы мокроты подвергались предобработке с помощью реагента «Муколизин» (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора)

Детекцию *M. pneumoniae*, Cytomegalovirus, Herpes simplex I/II *S. pneumoniae* осуществляли методом ПЦР с использованием тест-систем производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора и ООО «Изоген» (г. Москва) согласно инструкциям по их применению. Амплификацию проводили на приборах «Терцик МС-2» (ДНК-технология, г. Москва) или «My Cycler» (Bio-Rad, США).

Чувствительность тест систем «Ампли Сенс» и «GenePak DNA PCR test» – не менее  $1 \times 10^3$  –  $5 \times 10^3$  бактериальных клеток или ДНК-содержащих вирусных частиц на миллилитр клинического образца.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программ Microsoft office (Excel), пакета статистических программ Statz, Statistica 6,0. Достоверность различий определяли общепринятым методом расчета ошибки среднего ( $m$ ) и показателя существенности и вероятности ( $t$ ).

Концепция определения рисков строилась на определении абсолютного риска в экспонируемой и не экспонируемой группах, атрибутивного риска, относительного риска, популяционного атрибутивного риска, а также на определении стандартных ошибок для каждого вида риска и доверительного интервала.

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования проведена оценка распространенности труднокультивируемых возбудителей, таких как *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II у детей с воспалительными заболеваниями респираторного тракта (ВП, ОБ). Была выделена группа сравнения ( $n = 127$ ) (табл. 1).

Таблица 1

#### Частота выявления труднокультивируемых возбудителей у детей

Группы обследованных (количество)	Количество случаев инфицирования			
	<i>M. pneumoniae</i>	<i>S. pneumoniae</i>	CMV	HSV I/II
ВП ( $n = 341$ )	74	4	119	23
ОБ ( $n = 360$ )	31	4	187	17
Группа сравнения ( $n = 127$ )	2	0	19	2

На первом этапе анализа риска развития ВП среди детей были построены таблицы сопряженности (табл. 2–5). Данные таблицы показывают гипотетическую зависимость развития ВП от персистирующих возбудителей. Первая строка отводится для группы, объекты которой имели исследуемый фактор риска (персистирующая инфекция). Вторая строка содержит результаты так называемой «контрольной группы». Исследуемый фактор риска в данной группе отсутствовал. Таким образом, первой является группа, представляющая исследовательский интерес, т.е. та группа, пациенты которой подвергались фактору риска. Во второй строке должны быть результаты, полученные в той группе, с которой будет происходить сравнение эффекта. Аналогично, в первом столбце указывается, сколько раз исследуемое событие (ВП) было зарегистрировано в первой и второй группах, во втором столбце — сколько раз оно отсутствовало.

Таблица 2

#### Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *M. pneumoniae*

<i>M. pneumoniae</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
Есть	74 (a)	2 (b)	76 (A)
Нет	267 (c)	125 (d)	392 (B)
Всего	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 3

#### Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности *S. pneumoniae*

<i>S. pneumoniae</i>	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
Есть	4 (a)	0 (b)	4 (A)
Нет	337 (c)	127 (d)	464 (B)
Всего	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 4

#### Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности CMV

CMV	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
Есть	119 (a)	19 (b)	138 (A)
Нет	222 (c)	108 (d)	330 (B)
Всего	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Таблица 5

#### Таблица сопряженности формирования ВП от инфицированности HSV I/II

HSV I/II	Наличие ВП		Всего
	Есть	Нет	
Есть	23 (a)	2 (b)	25 (A)
Нет	318 (c)	125 (d)	443 (B)
Всего	341 (C)	127 (D)	468 (Q)

Вначале формируется гипотеза о том, что наличие *M. pneumoniae* у детей является риском развития ВП. Первым является расчет абсолютного риска (АР), который представляет собой долю больных от общего объема группы. В нашем случае это сводится к расчету частоты распространения ВП в группах обследуемых, инфицированных и не инфицированных *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II. По формуле (1) находим частоту распространения ВП в экспониро-

ванной группе (инфицированные *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4)) 97,37%, 100%, 92,97%, 92,00% (табл. 6):

$$AP_{\Sigma} = \frac{a}{A} \quad (1)$$

Получено, что в исследуемых экспонируемых выборках (определение развития ВП от наличия *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4)) 0,9737; 1; 0,9297; 0,9200 – части соответствующих выборок или 97,37%; 100%; 92,97%; 92,00% имеют угрозу развития ВП. Аналогично по формуле (2) рассчитываем частоту формирования ВП в неэкспонированной группе (не имеющей персистирующих возбудителей). Она составила 68,11%; 72,63%; 67,27%; 71,78% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$AP_H = \frac{c}{B} \quad (2)$$

В итоге были получены так называемые точечные оценки относительных частот развития ВП в группе риска (инфицирование персистирующими возбудителями) и контрольной группе (при отсутствии персистирующих возбудителей). Точечные оценки подвержены статистической ошибке, поэтому возможно, что в следующей выборке будут получены другие значения, поскольку полученные частоты были рассчитаны на основе не всей популяции, а только ее репрезентативной части, лишь приблизительно отражающей свойства популяции. Поэтому далее была рассчитана стандартная ошибка полученных  $AP$ , т.е. статистическая ошибка каждой из частот, которая дает представление о точности оценки. Стандартная ошибка  $AP$  экспонируемой группы рассчитана по формуле (3) и составила 0,0184; 0; 0,0226; 0,0543 для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) (см. табл. 6).

$$S_{AP} = \sqrt{\frac{AP \times (1 - AP)}{n}} \quad (3)$$

где  $n$  – объем экспонируемой или неэкспонируемой группы, т.е.  $A$  или  $B$ .

Аналогично была рассчитана стандартная ошибка  $AP$  неэкспонируемой группы. Она составила 0,0235; 0,0207; 0,0258; 0,0214 для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Однако полученные частоты могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования нами было определено, насколько существенны будут эти изменения и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот,

т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой частоты с вероятностью 95%. Такой интервал является в статистике 95% доверительным интервалом (95% ДИ). С практической точки зрения, 95% доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок дадут значения частот, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Чаще всего в исследованиях используется 95% ДИ.

По формуле (4) в результате расчета получено, что 95% ДИ абсолютного риска экспонируемой группы составил 93,77–100,97%; 100%; 88,54–97,40%; 81,37–102,63% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$ДИ_{AP} = AP \pm t \times S \quad (4)$$

где  $t$  – критическое значение для уровня статистической значимости. Для 95% ДИ  $t = 1,96$ ,  $S$  – стандартная ошибка  $AP$ .

Аналогичным образом по формуле (4) рассчитан 95% ДИ абсолютного риска неэкспонируемой группы 65,50% – 72,73%; 68,57% – 76,69%; 62,21% – 72,34%; 67,59% – 75,97% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Таким образом, были получены абсолютные показатели заболеваемости в группах, находящихся и не находящихся под воздействием фактора риска. Отсюда следует, что развитие ВП под воздействием персистирующих возбудителей увеличивается. Однако неизвестно, насколько существенный вклад вносит фактор риска в данное увеличение. Для этого рассчитывается атрибутивный риск ( $AmP$ ), который представляет именно ту часть (долю) риска развития болезни, которая связана с данным фактором риска и объясняется им.  $AmP$  был рассчитан по формуле (5) и составил 29,26%; 27,37%; 25,70%; 20,21% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

$$AmP = AP_{\Sigma} - AP_H = \frac{a}{c} - \frac{c}{B} \quad (5)$$

Например, в группе риска (инфицирование *M. pneumoniae*) частота события (развитие ВП) составляет 97,37%, в контрольной группе (возникновение ВП у детей без инфицирования *M. pneumoniae*) – 68,11%,  $AmP$  в этом случае равен 29,26%, то есть фактор риска увеличивает вероятность возникновения события на 29,26%.

Для расчета стандартной ошибки полученной разницы необходимо предварительно рассчитать объединенную оценку доли по формуле (6), которая составила  $\approx 0,7286$ :

$$F = \frac{C}{Q} \quad (6)$$

Далее определяли стандартную ошибку АТР по формуле (7) (см. табл. 6).

$$S_{AMP} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{A} + \frac{1}{B} \right)} \quad (7)$$

Затем рассчитывали 95% ДИ АТР: 18,33% – 40,18%; -16,39% – 71,14%; 16,62% – 34,77%; 2,33% – 38,13% для *M. pneumoniae* (1), *S. pneumoniae* (2), CMV (3), HSV I/II (4) соответственно.

Таким образом, наличие *M. pneumoniae* обуславливает повышение риска развития ВП на  $29,26\% \pm 10,93\%$ . При этом 95% возможных (истинных) значений разности заболеваемости попадает в интервал от 18,33% до 40,18%. Возможные (истинные) значения, попадающие в 95% ДИ, могут свидетельствовать о  $AP_{\text{Э}} > AP_{\text{Н}}$ . Это доказывает, что инфицирование *M. pneumoniae* увеличивает риск развития ВП.

Согласно концепции факторов риска, в случае если  $AP_{\text{Э}} = AP_{\text{Н}}$ , то воздействие фактора риска не изменяет вероятность наступления события. Если же  $AP_{\text{Э}} < AP_{\text{Н}}$ , то воздействие фактора риска уменьшает вероятность наступления события.

Обращает на себя внимание нижний порог 95% ДИ для *S. pneumoniae*, который принимает отрицательное значение (-16,39%). При расчете АТР мы предполагали, что наличие *S. pneumoniae* является фактором, увеличивающим риск развития ВП, то есть разница между АР экспонируемых и АР неэкспонируемых должна быть больше 0. Полученная разница, то есть АТР, составляет 27,37%, однако 95% ДИ риска развития ВП от инфицированности *S. pneumoniae* включает в себя 0. То есть одним из 95% возможных (истинных) значений АТР может являться 0, что свидетельствует об отсутствии различий заболеваемости экспонируемой и неэкспонируемой групп. Таким образом, нельзя говорить с 95% уверенностью об имеющихся различиях по риску развития ВП между экспонируемыми (инфицирование *S. pneumoniae*) и неэкспонируемыми (отсутствие инфицирования *S. pneumoniae*) группами.

Методология оценки рисков основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Поэтому, рассчитывая те или иные риски, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. В свою очередь, зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной. В этом случае статистически достоверная

вероятность подобной зависимости обнаруживается при достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Аналогично рассмотренным особенностям анализа ДИ атрибутивного риска необходимо определение ДИ всех рассчитываемых рисков. Например, в рассчитанных ранее АРЭ и АРН доверительные интервалы не включают в себя 0 или отрицательные значения и поэтому могут считаться статистически значимыми.

С помощью АТР показано, что инфицирование *M. pneumoniae*, CMV, HSV I/II ведет к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%; 25,70%; 20,21% соответственно. Для *S. pneumoniae* полученные значения не являются статистически значимыми.

Далее нами был проведен расчет относительных рисков (ОР), с помощью которых можно показать силу связи между воздействующим фактором риска и исходом, то есть во сколько раз увеличивается риск развития ВП от наличия персистирующих возбудителей у детей. Если возникновение ВП выше в экспонируемой группе, то отношение АРЭ/АРН будет больше 1, если ниже – то отношение АРЭ/АРН будет меньше 1, если же заболеваемость в двух группах одинаковая, то их соотношение будет равно 1. Таким образом, согласно гипотезе, с математической точки зрения, необходимо доказать, что отношение показателей развития ВП в двух группах (экспонируемые и неэкспонируемые) больше 1.

По формуле (8) рассчитаем ОР: 1,43 для *M. pneumoniae*, 1,38 для *S. pneumoniae* и для CMV, 1,28 для HSV I/II.

$$OP = \frac{AP_{\text{Э}}}{AP_{\text{Н}}} = \frac{a/A}{c/B} \quad (8)$$

Однако, поскольку речь идет о расчетах, производимых на выборке, то необходимо показать статистическую значимость полученного результата. Для этого по формуле (9) была рассчитана стандартная ошибка ОР:

$$S_{OP} = \sqrt{\frac{1 - AP_{\text{Э}}}{a} + \frac{1 - AP_{\text{Н}}}{c}} \quad (9)$$

По формуле (10) рассчитываем 95% ДИ относительного риска:

$$ДИ_{OP} = OP \pm Exp \left( \ln \frac{AP_{\text{Э}}}{AP_{\text{Н}}} \times t \times S \right) \quad (10)$$

Полученные значения ОР с 95% ДИ составляют от 0,45 до 2,41 для *M. pneumoniae*; от 0,39 до 2,37 для CMV, от 0,15 до 2,41 для HSV I/II. Для *S. pneumoniae* ОР не удалось определить. Таким образом, инфицирование *S. pneumoniae* в общей этиологической структуре ВП не играет статистически важной роли.

По аналогии с АТР, возможные (истинные) значения, попадающие в 95% ДИ, могут свидетельствовать о:

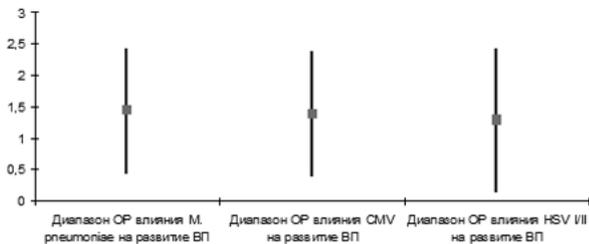
1. ОР > 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей увеличивает риск формирования ВП;

2. ОР = 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей не изменяет риск формирования ВП;

3. ОР < 1, то есть воздействие персистирующих возбудителей уменьшает риск формирования ВП.

Таким образом, значения 95% ДИ, попадающие в диапазон менее 1, свидетельствуют о возможной несостоятельности гипотезы о влиянии персистирующих инфекций на формирование ВП.

Однако средние значения ОР для *M. pneumoniae*, CMV, HSV I/II находятся в интервале выше 1, а также большой отрезок коридоров колебаний ОР приходится на интервал больше 1 (рис. 1).



**Рис. 1.** Коридоры колебаний значений ОР с 95% ДИ возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

Популяционный атрибутивный риск (ПАР) — абсолютная разница показателей (или риска) во всей популяции и в неэкспонированной группе. ПАР аналогичен АТР, но, в отличие от последнего, характеризует популяционную составляющую риска и поэтому зависит от того, насколько широко распространены факторы риска в данной популяции. ПАР варьирует в зависимости от распространенности фактора риска в популяции.

По формуле (11) вычисляем значение ПАР:

$$ПАР = \frac{C}{Q} - \frac{c}{B} \quad (11)$$

То есть наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП по всей популяции на 4,75% для *M. pneumoniae*,

0,23% для *S. pneumoniae*, 5,59% для CMV, 1,08% для HSV I/II.

По формуле (12) высчитываем среднюю ошибку ПАР:

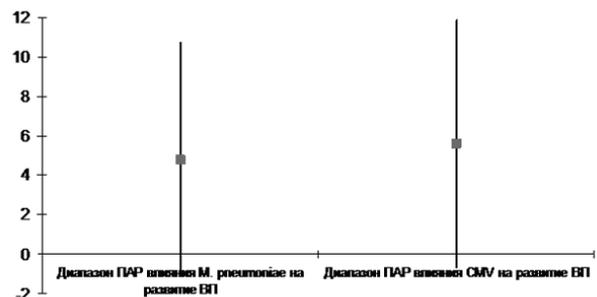
$$S_{ПАР} = \sqrt{F \times (1 - F) \times \left( \frac{1}{Q} + \frac{1}{B} \right)} \quad (12)$$

По формуле (13) рассчитываем 95% ДИ ПАР:

$$ДИ_{ПАР} = ПАР \pm t \times S \quad (13)$$

Таким образом, согласно полученным статистическим результатам, риск развития ВП в популяции при 95% ДИ увеличивается от -1,12% до 10,72% при инфицированности *M. pneumoniae*, от -5,48% до 5,94% при *S. pneumoniae*, от -0,67% до 11,86% при CMV; от -4,69% до 6,86% при HSV I/II.

Обращают на себя внимание отрицательные значения нижней границы 95% ДИ, что по аналогии с АТР указывает на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недостоверности ПАР является высокое значение стандартной ошибки, в 10 раз превышающее среднее значение для *S. pneumoniae*, и более чем в 2 раза — для HSV I/II. Как следствие, такие показатели включают в свой диапазон отрицательные значения и 0. Эти положения позволяют нам исключить *S. pneumoniae* и HSV I/II из факторов риска развития ВП. Для *M. pneumoniae* и CMV нижние показатели 95% ДИ имеют отрицательные значения. Но наибольший отрезок коридоров колебаний ПАР приходится на положительные значения (рис. 2).



**Рис. 2.** Коридоры колебаний значений ПАР с 95% ДИ возникновения ВП от инфицирования персистирующими возбудителями

Таким образом, в результате проведенного анализа нами было получено, что инфицирование *M. pneumoniae* и CMV является фактором риска развития ВП. АТР *M. pneumoniae* составил 29,26% (с 95% ДИ 18,33% — 40,18%), АТР CMV — 25,67% (с 95% ДИ 16,62% — 34,77%). Инфицированность

Таблица 9

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности HSV I/II

HSV I/II	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
Есть	17 (a)	2 (b)	19 (A)
Нет	343 (c)	125 (d)	468 (B)
Всего	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Затем был выполнен статический анализ определения влияния каждого возбудителя на формирование ОБ аналогично статистическому анализу определения роли персистирующих возбудителей в развитии ВП.

Статистически значимыми показателями являются АТР, ОР, ПАР.

В результате проведенного анализа установлено, что *M. pneumoniae* и *CMV* являются факторами риска развития ОБ. АТР *M. pneumoniae* составил 21,47% (с 95% ДИ 5,96% – 36,99%). АТР *CMV* – 29,21% (с 95% ДИ 21,32% – 37,10%). Инфицированность *M. pneumoniae* приводит к увеличению заболеваемости ОБ в среднем на 21,47%, а *CMV* – на 29,21%. АТР *S. pneumoniae* составил 26,29% (с 95% ДИ -16,91% – 69,50%). АТР HSV I/II составил 16,18% (с 95% ДИ -3,96% – 36,32%).

ОР составил 1,30 (с 95% ДИ от 0,22 до 2,37) для *M. pneumoniae*. ОР для *CMV* составил 1,47 (с 95% ДИ от 0,51 до 2,44) (рис. 3).



Рис. 3. Коридоры колебаний значений ОР с 95% ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями

Таким образом, инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ОБ у детей в 1,30 раза, а инфицирование *CMV* – в 1,47 раза. ОР составил 1,36 (95% ДИ не удалось определить) для *S. pneumoniae*. Для HSV I/II ОР составил 1,22 (с 95% ДИ от -0,34 до 2,45).

ПАР составил 1,46% для *M. pneumoniae* (с 95% ДИ от -4,16 до 7,07%) и 12,36% для *CMV* (с 95% ДИ от 5,91% до 18,80%). Значения 95% ДИ для ПАР *M. pneumoniae* не играют статистически значимой роли в развитии ОБ. Инфицирование *CMV* при-

*M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП в среднем на 29,26%, а *CMV* – на 25,67%.

ОР составил 1,43 (с 95% ДИ от 0,45 до 2,41) для *M. pneumoniae*. ОР для *CMV* составил 1,38 (с 95% ДИ от 0,39 до 2,37), т.е. инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП у детей в 1,43 раза, а инфицирование *CMV* – в 1,38 раза.

ПАР составил 4,75% для *M. pneumoniae* (с 95% ДИ от -1,21 до 10,72%) и 5,59% для *CMV* (с 95% ДИ от -0,67% до 11,86%). Инфицирование *M. pneumoniae* приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции на 4,75%, а инфицирование – на 5,59%.

Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и *CMV* на развитие ВП.

*S. pneumoniae* и HSV I/II в общем пейзаже этиологических агентов не играют статистически значимой роли в развитии ВП.

Аналогично были проведены расчеты для определения влияния персистирующих возбудителей на развитие ОБ. В начале были составлены таблицы сопряженности формирования ОБ от каждого из анализируемых возбудителей (табл. 6 – 9).

Таблица 6

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *M. pneumoniae*

<i>M. pneumoniae</i>	ОБ		Всего
	Есть	Нет	
Есть	31 (a)	2 (b)	33 (A)
Нет	329 (c)	125 (d)	454 (B)
Всего	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Таблица 7

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *S. pneumoniae*

<i>S. pneumoniae</i>	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
Есть	4 (a)	0 (b)	4 (A)
Нет	356 (c)	127 (d)	483 (B)
Всего	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

Таблица 8

Таблица сопряженности формирования ОБ от инфицированности *CMV*

<i>CMV</i>	Наличие ОБ		Всего
	Есть	Нет	
Есть	187 (a)	19 (b)	206 (A)
Нет	173 (c)	108 (d)	281 (B)
Всего	360 (C)	127 (D)	487 (Q)

водит к увеличению риска формирования ОБ во всей популяции на 12,36%. ПАР для *S. pneumoniae* составил 0,22% (с 95% ДИ от -5,31 до 5,74%) и 0,63% — для HSV I/II (с 95% ДИ от -4,94 до 6,20%) (рис. 4).

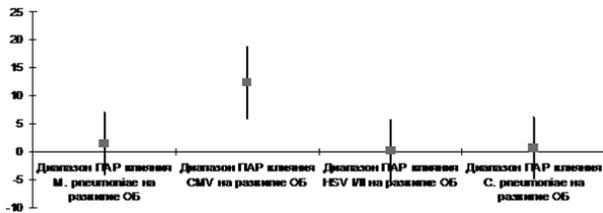


Рис. 4. Коридоры колебаний значений ПАР с 95% ДИ возникновения ОБ от инфицирования персистирующими возбудителями

Инфицирование *S. pneumoniae* и HSV I/II не играет статистически значимой роли в развитии ОБ. Большие отрезки отрицательных значений 95% ДИ АТР, ОР, ПАР для *S. pneumoniae* и для HSV I/II указывают на невозможность включения данных возбудителей в значимые факторы риска ОБ. Полученные данные свидетельствуют о влиянии CMV и *M. pneumoniae* на развитие ОБ.

### Заключение

Статистически значимыми показателями являются АТР, ОР, ПАР. АТР развития ВП составил 29,26% (18,33% — 40,18%); 27,37% (-16,39% — 71,14%); 25,70% (16,62% — 34,77%); 20,21% (2,33% — 38,13%) для *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, CMV, HSV I/II соответственно. ОР составил 1,43 (0,45 — 2,41) для *M. pneumoniae*; 1,38 — для *S. pneumoniae* (не удалось определить доверительный интервал) и для CMV (0,39 — 2,37); 1,28 (0,15 — 2,41) — для HSV I/II. Таким образом, статистически доказано, что *S. pneumoniae* в общем пейзаже этиологических агентов ВП не играет значимой роли. Наличие персистирующих возбудителей приводит к увеличению риска развития ВП во всей популяции (ПАР) на 4,75% (-1,12% — 10,72%) в случае инфицирования *M. pneumoniae*, 0,23% (-5,48% — 5,94%) — *S. pneumoniae*, 5,59% (-0,67% — 11,86%) — CMV, 1,08% (-4,69% — 6,86%) — HSV I/II. Отрицательные значения нижней границы 95% ДИ по аналогии с АТР указывают на возможную несостоятельность гипотезы о влиянии персистирующих возбудителей на формирование ВП. Подтверждением недоверности ПАР является высокое значение стандартной ошибки, в 10 раз превышающее среднее значение для *S. pneumoniae* и более чем в 2 раза — для HSV I/II.

Полученные данные позволяют говорить о влиянии *M. pneumoniae* и CMV на развитие ВП. *S. pneumoniae* и HSV I/II в общем пейзаже этиоло-

гических агентов ВП не играют статистически значимой роли.

В результате проведенного анализа также установлено, что *M. pneumoniae* и CMV являются факторами риска развития ОБ. Инфицирование *S. pneumoniae* и HSV I/II не играет статистически значимой роли в развитии ОБ.

### Литература

1. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика: научно-практическая программа. — М., 2011. — 63 с.
2. Каганов, С.Ю. Различные формы бронхолегочной патологии в Международной статистической классификации болезней X пересмотра / С.Ю. Каганов, Н.Н. Розина, А.Е. Богорад // Педиатрия. — 2003. — № 4. — С. 42—46.
3. Геппе, Н.А. Рабочая классификация основных клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Медицинская газета. — 2009. — № 9. — С. 7—9.
4. Геппе, Н.А. Современная классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе [и др.] // Педиатрия. — 2010. — № 4(89). С. 6—15.
5. Аверьянов, А.В. Роль хламидийных инфекций в патологии органов дыхания / А.В. Аверьянов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. — 2006. — № 1. — С. 24—28.
6. Алимов, А.В. Роль Chlamydia pneumoniae в возникновении респираторной патологии у детей школьного возраста / А.В. Алимов, Э.А. Шамансурова, Д.Э. Мазина // Педиатрия. — 2005. — № 4. — С. 119—120.
7. Ursi D, Dirven K, Loens K. Detection of Mycoplasma pneumoniae in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control. J. Microbiol. Methods. 2003 Oct; 55(1): 149-53.
8. Welti M, Jaton K, Altwegg M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003 Feb; 45(2): 85-95.
9. Геппе, Н.А. Вирусная инфекция и бронхиальная астма / Н. А. Геппе // Детский доктор. — 2000. — № 3. — С. 19—22.

### References

1. Community-acquired pneumonia in children: prevalence, diagnosis, treatment and prevention: the scientific-practical program. Moscow., 2011; 63 p. (in Russian)
2. Kaganov S.Y., Rozinova N.N., Bogorad A.E. Pediatriya. 2003; 4: 42-6. (in Russian)
3. Geppe N.A., Rozinova N.N., Mizernitskiy Yu.L. [et al.] Meditsinskaya gazeta. — 2009; 9: 7-9. (in Russian)
4. Geppe N.A., Rozinova N. N., Volkov I. K., Mizernitskiy Yu. L. Pediatriya. 2010; 4(89): 6—15 (in Russian)
5. Aver'yanov A.V. Atmosfera. Pul'monologiya i allergologiya. 2006; 1: 24-8 (in Russian)
6. Alimov A.V., Shamansurova E.A., Mazinova D.E. Pediatriya. 2005; 4: 119-20 (in Russian)
7. Ursi D, Dirven K, Loens K. Detection of Mycoplasma pneumoniae in respiratory samples by real-time PCR using an inhibition control. J. Microbiol. Methods. 2003 Oct; 55(1): 149-53.
8. Welti M, Jaton K, Altwegg M. Development of a multiplex real-time quantitative PCR assay to detect Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila and Mycoplasma pneumoniae in respiratory tract secretions. Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2003 Feb; 45(2): 85-95.
9. Geppe N.A. Detskiy doktor. 2000; 3: 19-22 (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Жукова Ольга Вячеславовна* — ассистент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Нижегородской государственной медицинской академии, к.фарм.н; тел.: 8(831)265-09-27, e-mail: ov-zhukova@mail.ru

*Бруснигина Нина Федоровна* — заведующий лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)432-87-91, e-mail: nfbusnigina@yandex.ru

*Кононова Светлана Владимировна* — заведующий кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.фарм.н.; тел.: 8(831)265-09-01.

*Сперанская Елена Валентиновна* — научный сотрудник лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)432-87-91, e-mail: lena1511@inbox.ru

*Ефимов Евгений Игоревич* — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, д.м.н.; тел.: 8(831)469-79-01, e-mail: micro@sinn.ru

## ВИРУСЫ КОКСАКИ В1–6 КАК ЭТИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКТОР ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.И. Романенкова<sup>1</sup>, М.А. Бичурина<sup>1</sup>, Н.Р. Розаева<sup>1</sup>, О.И. Канаева<sup>1</sup>, Л.А. Шишко<sup>2</sup>, И.В. Черкасская<sup>3</sup>, Л.П. Кириллова<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, Архангельск, Россия

<sup>3</sup> Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия

<sup>4</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области, Саратов, Россия

### Coxsackieviruses B1–6 as Etiological Factor of Enterovirus Infection

N.I. Romanenkova<sup>1</sup>, M.A. Bichurina<sup>1</sup>, N.R. Rozaeva<sup>1</sup>, O.I. Kanaeva<sup>1</sup>, L.A. Shishko<sup>2</sup>, I.V. Cherkasskaya<sup>3</sup>, L.P. Kirillova<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Centre of Hygiene and Epidemiology in Arkhangelsk Region, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup> Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saratov Region, Saratov, Russia

<sup>4</sup> Centre of Hygiene and Epidemiology in Saratov Region, Saratov, Russia

#### Резюме

*Цель:* изучение роли энтеровирусов Коксаки В1–6 в этиологии энтеровирусной инфекции и других форм неврологической патологии, а также частоты их выделения у здоровых детей, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

*Материалы и методы:* Исследовано 1722 пробы фекалий от детей с острым вялым параличом, 19 030 проб от больных энтеровирусной инфекцией и 100 проб от здоровых детей из детских дошкольных учреждений. Выделение и идентификацию непوليوмиелитных энтеровирусов проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

*Результаты:* энтеровирусы Коксаки В1–6 были детектированы у детей с острыми вялыми параличами и контактных с ними лиц. У больных энтеровирусной инфекцией вирусы Коксаки В1–6 были изолированы в 3,6% случаев, в основном при спорадических случаях энтеровирусного менингита. В структуре выделенных энтеровирусов доля вирусов Коксаки В была довольно высокой – 26% и уступала только таковой вирусов ЕСНО 30 (32,2%), которые обусловили сезонные подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией в 2007–2009 и 2013 гг. Вирусы Коксаки В1–6 также были детектированы у здоровых детей в организованных коллективах. Эти вирусы преобладали в структуре выделенных энтеровирусов и были изолированы у нескольких детей в двух дошкольных учреждениях, что свидетельствует об их распространении после заноса в эти учреждения, когда дети вновь начали их посещать после летнего отдыха.

*Заключение:* энтеровирусы Коксаки В1–6 постоянно циркулируют на многих территориях, являясь этиологическим фактором в основном спорадических случаев, а также групповых заболеваний энтеровирусным ме-

#### Abstract

*Aim:* Study of the role of Coxsackieviruses B in the etiology of enterovirus infection and other forms of neurological pathology and also the frequency of isolation of enteroviruses excreted by children living on the territory of the Russian Federation.

*Materials and methods:* We investigated 1722 samples from children with acute flaccid paralysis, 19030 samples from patients with enterovirus infection and 100 samples from healthy children from institutions of preschool education. Isolation and identification of enteroviruses were conducted according to WHO recommendations.

*Results:* Coxsackieviruses B were detected in patients with acute flaccid paralysis and persons who had contacts with them. In the patients with enterovirus infection Coxsackieviruses B were isolated in 3, 6% of cases, mainly in sporadic cases of enterovirus meningitis. In the structure of all isolated enteroviruses the percentage of Coxsackieviruses B was rather high (26%) and it was only lower than those of enterovirus ECHO 30 (32, 2%) which caused the season's peaks of enterovirus infection in 2007–2009 and 2013. Coxsackieviruses B were also detected in the samples from children from preschool institutions. These viruses prevailed in the structure of all isolated enteroviruses and they were isolated in the samples from some children in two preschool institutions which served as the proof of the virus propagation after their importation to the institution when children start attending the institutions after summer holidays.

*Conclusion:* Coxsackieviruses B constantly circulated on a great number of territories. They are the etiologic factor of mainly sporadic but also group cases of enterovirus meningitis. In the structure of all isolated enteroviruses these viruses occupied the leading position during almost all the years of 10 years of surveillance. The examination of the children without clinical symptoms of infection revealed that Cox-

нингитом. В структуре выделенных энтеровирусов эти вирусы занимали лидирующее положение почти во все годы на протяжении 10 лет наблюдения. При обследовании детей из организованных коллективов без клинических проявлений инфекции энтеровирусы Коксаки В1–6 составили большинство среди выделенных энтеровирусов, что свидетельствует о возможности носительства этих вирусов здоровыми детьми.

**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, вирусы Коксаки В1–6, детекция, идентификация, циркуляция.

## Введение

Энтеровирусы (ЭВ) являются широко распространенными возбудителями вирусных заболеваний человека. Поддержанию циркуляции энтеровирусов среди населения способствуют высокая восприимчивость людей, возможность длительного вирусоносительства и способность вирусов долго сохраняться в объектах окружающей среды. Ежегодно в мире регистрируются сотни тысяч случаев энтеровирусной инфекции (ЭВИ) с широким спектром клинических форм, таких как энтеровирусный (серозный) менингит, менингоэнцефалит, острый вялый паралич (ОВП), сепсис-подобное заболевание новорожденных, миокардит, перикардит, острый геморрагический конъюнктивит и др. [1–5]. Наиболее частым проявлением ЭВИ является энтеровирусный менингит (ЭВМ), который требует госпитализации и распространен повсеместно как в виде спорадических заболеваний, так и в виде вспышек [6–9]. Энтеровирусы могут быть причиной около 90% лабораторно подтвержденных случаев энтеровирусного (серозного) менингита, преимущественно у детей до 7 лет, а также у взрослых [10, 11]. Возбудителями ЭВМ могут быть различные серотипы энтеровирусов ЕСНО, Коксаки А, Коксаки В1–6, полиовирусы [12–14]. Наиболее часто вспышки ЭВМ в конце XX – начале XXI вв. были вызваны вирусами Коксаки В5, ЕСНО 6, 9, 11, 13, 30 [10, 14, 15, 16, 17]. Энтеровирусы Коксаки В1–6, помимо ЭВМ, могут вызывать острый вялый паралич (ОВП), миокардит, перикардит и другие клинические формы ЭВИ [18, 19]. В большинстве же случаев энтеровирусная инфекция клинически никак не проявляется.

В литературе описаны эпидемические подъемы заболеваемости ЭВМ в Екатеринбурге, когда удельный вес вирусов Коксаки В достигал 70% (при доминировании вируса Коксаки В3) [12], и в Дальневосточном регионе, где ведущими возбудителями энтеровирусной инфекции, в том числе серозного менингита, были вирусы Коксаки В4, Коксаки В5 и ЕСНО 11 [13].

Приведенными фактами обусловлена необходимость детекции различных серотипов не-

*sackieviruses B constituted the majority among isolated enteroviruses. That proves the possibility that healthy children are carriers of Coxsackieviruses B.*

**Key words:** enterovirus infection, Coxsackieviruses B, detection, identification, circulation.

полиомиелитных энтеровирусов у больных с разными формами энтеровирусной инфекции, а также среди здорового населения из групп риска с целью слежения за циркуляцией неполиомиелитных энтеровирусов на разных территориях.

**Цель исследования** – изучение роли энтеровирусов Коксаки В1–6 в этиологии энтеровирусной инфекции и других форм неврологической патологии, а также частоты их выделения у здоровых детей, постоянно проживающих на территории Российской Федерации.

## Задачи исследования

1. Выделение на культурах клеток и идентификация неполиомиелитных энтеровирусов у детей с диагнозом «Острый вялый паралич» и у больных энтеровирусной инфекцией.
2. Выделение на культурах клеток и идентификация неполиомиелитных энтеровирусов у здоровых детей из организованных коллективов с одной из территорий Российской Федерации.

## Материалы и методы

В период с 2000 по 2015 г. в вирусологической лаборатории Санкт-Петербургского регионального центра по надзору за полиомиелитом и ОВП (СПб РЦ), который курирует 14 административных территорий РФ, было исследовано 1722 пробы фекалий от больных детей с диагнозом «Острый вялый паралич» (ОВП). Также был исследовано 19 030 проб от больных энтеровирусной инфекцией. В рамках дополнительного надзора было исследовано 100 проб от здоровых детей из детских дошкольных учреждений (ДДУ) с одной территории Северо-Западного федерального округа (СЗФО).

Выделение неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [20], на культурах клеток RD и Herp-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации микрометодом с использованием специфических диагностических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова и RIVM (Bilthoven, Netherlands).

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

При исследовании материала от детей с синдромом острого вялого паралича из  $5,5 \pm 0,5\%$  проб были выделены полиовирусы трех серотипов. Неполиомиелитные энтеровирусы были изолированы примерно с такой же частотой ( $5,2 \pm 0,8\%$ ).

При этом среди выделенных вирусов преобладали энтеровирусы Коксаки В1–6. Процент их выделения от больных ОВП в разные годы колебался от 1,8% до 3,0%. Энтеровирусы Коксаки В1–6 были обнаружены у 16 детей с клиническими симптомами острого вялого паралича, проживающих на 9 территориях России: в Санкт-Петербурге, в Республике Карелия, Архангельской, Вологодской, Калининградской, Костромской, Ленинградской, Новгородской и Псковской областях. Всего у этих детей было изолировано 30 вирусов Коксаки В1–6, которые были представлены серотипами 1–5 с преобладанием вирусов Коксаки В3 и Коксаки В5.

Практически все дети с диагнозом ОВП, у которых обнаружили ЭВ Коксаки В1–6, были адекватно привиты против полиомиелита, получив от трех до восьми доз полиомиелитной вакцины. Только один случай был расценен как «горячий», поскольку ребенок в возрасте 1 года 9 месяцев имел только две прививки против полиомиелита. По этому случаю было обследовано 8 контактных лиц, один взрослый (мать больного) и 7 детей в возрасте от 8 месяцев до 7 лет, проживающих в одной квартире в Санкт-Петербурге. У больного ОВП и у всех 7 здоровых детей, находящихся с ним в близком контакте, были выделены энтеровирусы Коксаки В5.

В течение 10 лет (с 2006 по 2015 г.) на территориях, курируемых СПб РЦ, осуществлялось исследование материала от больных с разными формами энтеровирусной инфекции, в том числе энтеровирусным менингитом. Неполиомиелитные энтеровирусы были изолированы у больных ЭВИ в среднем за 10 лет с частотой  $13,8 \pm 0,2\%$ . Всего за этот период было изолировано и идентифицировано 2617 неполиомиелитных энтеровирусов разных серотипов. Спектр энтеровирусов, выделенных от больных ЭВИ в 2006–2015 гг., представлен на рисунке.

Доля энтеровирусов разных серотипов среди всех выделенных НПЭВ была различной на территориях СПб РЦ в разные годы. При этом можно проследить определенные закономерности выделения НПЭВ. В структуре всех изолированных энтеровирусов преобладали такие серотипы ЭВ, как Коксаки В1–6, ЕСНО 30 и ЕСНО 6, суммарный удельный вес которых был равен 73%. Именно эти серотипы явились этиологическим фактором энтеровирусного менингита, наиболее тяжелой формы ЭВИ.

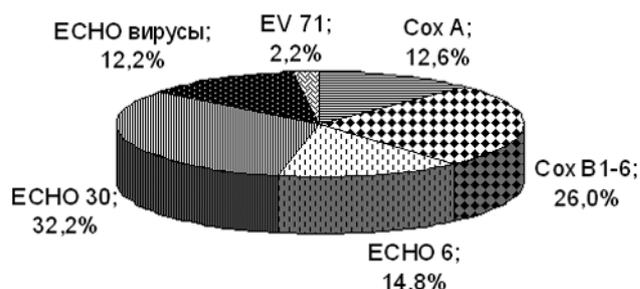


Рис. Спектр энтеровирусов, выделенных от больных энтеровирусной инфекцией в 2006–2015 гг.

В общей сложности у больных энтеровирусной инфекцией было выделено 680 вирусов Коксаки В1–6, частота выделения была равна  $3,6 \pm 0,4\%$ . Во все годы наблюдения доля вирусов Коксаки В1–6 в структуре всех изолированных НПЭВ была высокой (от 14 до 54%), в среднем составив  $26,0 \pm 0,8\%$ . Необходимо отметить, что вирусы этих серотипов были изолированы в основном при спорадических случаях энтеровирусного менингита. Доля энтеровирусов ЕСНО 30 в структуре выделенных вирусов колебалась от 7% до 53% в годы, когда на ряде территорий были зарегистрированы сезонные подъемы заболеваемости ЭВИ, связанные с этим серотипом энтеровируса. Такие сезонные подъемы наблюдали на протяжении четырех лет – в 2007–2009 гг. и в 2013 г., что обусловило наиболее высокий средний процент ( $32,2 \pm 0,9\%$ ) вируса ЕСНО 30 в структуре выделенных энтеровирусов. Вирус ЕСНО 6 был обнаружен с максимальной частотой (34%) во время сезонных подъемов энтеровирусной инфекции на некоторых территориях, в отдельные годы доля этого серотипа в структуре всех энтеровирусов снижалась до 2–3%, в среднем она составила  $14,8 \pm 0,7\%$ . Энтеровирусы других серотипов были обнаружены у больных ЭВИ существенно реже.

В годы отсутствия выраженных сезонных подъемов заболеваемости ЭВИ вирусы Коксаки В1–6 занимали лидирующее положение, их доля составила  $54,1 \pm 3,1\%$  среди трех ведущих серотипов ЭВ, являющихся возбудителями энтеровирусных менингитов, достоверно превышая ( $p \leq 0,001$ ) доли энтеровирусов ЕСНО 30 и ЕСНО 6, равные  $24,2 \pm 2,3\%$  и  $21,7 \pm 2,1\%$ .

При исследовании материала от больных ЭВИ, присланного в вирусологическую лабораторию СПб РЦ с 11 из 14 курируемых территорий, было изолировано и идентифицировано 82 энтеровируса Коксаки В серотипов 1, 2, 3, 4 и 5. Большинству из обследованных больных был поставлен диагноз ЭВМ. По нескольким случаям ЭВМ в Санкт-Петербурге, Костромской и Саратовской областях

были обследованы здоровые контактные лица в очагах в детских дошкольных учреждениях. У 10 контактных детей также были изолированы ЭВ Коксаки В1–6.

На ряде территорий СПб РЦ от больных ЭВИ энтеровирусы Коксаки В1–6 выделяли регулярно и с большой частотой. Так, в 2006 г. на территории Архангельской области от больных ЭВИ выделялись только вирусы Коксаки В1–6, преимущественно серотипа Коксаки В5 (66,7%), в качестве этиологического агента ЭВИ. Именно эти серотипы НПЭВ обусловили тяжелую клиническую картину ЭВИ, когда доля ЭВМ в структуре клинических форм инфекции составила 98,9%. Следует отметить, что вирусы Коксаки В1–6 выделяли ежегодно, за исключением 2011 г. Удельный вес этих вирусов в структуре выделенных энтеровирусов колебался от 26,3% в 2008 г. до 43,8% в 2013 г. Всего за период наблюдения в Архангельской области было изолировано 58 вирусов Коксаки В пяти серотипов (1–5) с преобладанием серотипа Коксаки В5 (52%).

В Саратовской области энтеровирусы Коксаки В1–6 также были изолированы ежегодно на протяжении всех лет наблюдения, кроме 2012 г. Общее число выделенных вирусологическим методом вирусов Коксаки В1–6 составило 91 штамм. Максимум выделения пришелся на 2014 г. (32 штамма), когда большинство спорадических случаев ЭВИ было представлено энтеровирусным менингитом (70%), при этом все случаи ЭВМ были подтверждены выделением вирусов, в том числе из ликвора. Из 32 идентифицированных вирусов 29 (90,6%) относились к серотипу Коксаки В5. В детском дошкольном учреждении был зарегистрирован очаг с одним заболевшим, от которого был изолирован ЭВ Коксаки В5, так же, как от одного контактного. Основное количество больных было выявлено в городах Саратове и Энгельсе.

В целях изучения циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов среди здоровых детей

в организованных коллективах в 2013 г. было исследовано 100 проб от здоровых детей из семи детских дошкольных учреждений (ДДУ) с одной из территорий Северо-Западного федерального округа (СЗФО) РФ. Данная территория являлась «молчащей» в связи с отсутствием регистрации на ней случаев острых вялых параличей в течение нескольких предыдущих лет.

В двух организованных детских коллективах энтеровирусы не были изолированы. Из обследованных детей, которые посещали остальные пять детских дошкольных учреждений на «молчащей» территории, неполиомиелитные энтеровирусы при отсутствии симптомов заболевания были обнаружены у 22 детей (табл.). При этом 73% выделенных у этих детей энтеровирусов были представлены вирусами Коксаки В1–6. В одном из детских учреждений циркулировали энтеровирусы Коксаки В2, в другом дошкольном учреждении была выявлена циркуляция энтеровируса Коксаки В3. В трех организованных коллективах энтеровирусы Коксаки В3 и Коксаки В4 были представлены единичными находками. Еще в одном ДДУ у четырех детей из 21 были изолированы энтеровирусы ЕСНО 6.

Необходимо учесть, что забор материала у детей из детских дошкольных учреждений самой северной территории СЗФО осуществлялся менее чем через месяц после возвращения детей с летнего отдыха на юге России. В связи с этим обстоятельством можно предположить, что интенсивная циркуляция неполиомиелитных энтеровирусов в детских учреждениях связана с их заносом в ДДУ в период формирования детских коллективов. Молекулярный анализ показал, что штаммы вирусов Коксаки В3, изолированные в ДДУ № 4, были близки между собой, что свидетельствует об одном заносе вирусов в учреждение с последующим их распространением.

Государственная регистрация заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Российской Федера-

Таблица

Результаты исследования проб от детей из ДДУ

№	ДДУ	Число детей	Число НПЭВ		Серотипы НПЭВ
			абсолют.	%	
1	№ 1 и 2	23	0	0	–
2	№ 3	11	3	27,3	3Coxsackievirus B2
3	№ 4	18	11	61,0	6Coxsackievirus B1–6, 4Coxsackievirus B3, 1ЕСНО 25
4	№ 5	21	4	19,1	4ЕСНО 6
5	№ 6	9	1	11,1	1Coxsackievirus B3
6	№ 7	11	2	18,2	1Coxsackievirus B4, 1ЕСНО 33
7	№ 8	7	1	14,3	1Coxsackievirus B4
Всего		100	22	22,0	

ции была введена с 2006 г., однако эпидемиологический и вирусологический надзор за ЭВИ проводился и ранее в качестве дополнительного надзора за полиомиелитом. После сертификации в 2002 г. РФ в составе Европейского региона как территории, свободной от полиомиелита, роль надзора за ЭВИ возросла. Эпидемиологическая и социальная значимость ЭВИ обусловили необходимость постоянного эпидемиологического и вирусологического надзора за данной инфекцией.

Как показали проведенные нами исследования, энтеровирусы Коксаки В1–6 были изолированы у 16 больных острыми вялыми параличами с 9 территорий, курируемых СПб РЦ, а также у 7 здоровых детей, обследованных по контакту с одним из больных.

У больных энтеровирусной инфекцией, в большинстве случаев энтеровирусным менингитом, было выделено 680 вирусов Коксаки В1–6, которые составили  $26,0 \pm 0,8\%$  в структуре всех обнаруженных НПЭВ. Были идентифицированы штаммы пяти серотипов вирусов Коксаки В (1–5), в основном у больных при спорадических случаях ЭВМ. При этом чаще других от больных изолировали вирусы Коксаки В5. В ряде случаев имели место очаги групповых заболеваний с выделением вирусов у больных и контактных в дошкольных учреждениях. При отсутствии сезонных подъемов заболеваемости ЭВИ удельный вес вирусов Коксаки В1–6 достоверно ( $p \leq 0,001$ ) превышал удельный вес энтеровирусов ЕСНО 30 и ЕСНО 6, составив  $54,1 \pm 3,1\%$  среди общего числа изолированных у больных вирусов этих трех серотипов.

Проведенные исследования показывают, что у детей из организованных коллективов нередко обнаруживаются неполиомиелитные энтеровирусы. У детей в возрасте 3–7 лет без клинических проявлений инфекции в детских дошкольных учреждениях на «молчащей» территории были детектированы вирусы Коксаки серотипов В2, В3 и В4. Эти вирусы преобладали в структуре энтеровирусов (73%), которые были обнаружены в этой группе обследованных лиц. В двух учреждениях вирусы Коксаки В2 и Коксаки В3 были изолированы у нескольких детей из одной группы, что свидетельствует о возможности передачи вирусов Коксаки В1–6 от одного ребенка к другому. Тесные контакты среди детей в организованных коллективах способствуют распространению энтеровирусов после их заноса в детские дошкольные учреждения, возможность которого в период формирования детских организованных коллективов достаточно высока. Отсутствие каких-либо симптомов заболевания у детей подтверждает существование здорового носительства вирусов Коксаки В1–6.

В период после сертификации ликвидации полиомиелита, помимо основного надзора за остры-

ми вялыми параличами, необходимо проводить дополнительный эпидемиологический и вирусологический надзор за здоровыми детьми из организованных коллективов, которые относятся к группе риска, особенно на «молчащих» территориях, с целью поиска как полиовирусов, так и неполиомиелитных энтеровирусов. Этот вид надзора важен для Программы глобальной ликвидации полиомиелита, поскольку результаты исследований позволяют расширить спектр неполиомиелитных энтеровирусов, циркулирующих в свободной от полиомиелита стране, и совершенствовать в ней надзор за энтеровирусной инфекцией.

По данным Референс-центра по мониторингу за энтеровирусными инфекциями (Нижегородский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной), на европейской части России у больных серозным менингитом чаще выявлялись энтеровирусы вида В. При этом в 2012 г. доминировали вирусы Коксаки В1, в 2014 г. преобладали вирусы Коксаки В5. При изучении вспышек серозного менингита в некоторых случаях были идентифицированы энтеровирусы Коксаки В5 [21].

По данным других авторов, в 2000–2007 гг. в Екатеринбурге вирусы Коксаки В1–6 составили 66% от всех вирусов, выделенных от больных. В 2004–2007 гг. отмечали ежегодную смену доминирующих серотипов вирусов Коксаки В при постоянном присутствии вируса Коксаки В5 [12]. На территориях, прикрепленных к Дальневосточному региональному центру, в 2010 г. ведущими возбудителями энтеровирусной инфекции, в том числе серозного энтеровирусного менингита, явились вирусы Коксаки В4, Коксаки В5 и ЕСНО 11 [13].

Исходя из вышеизложенного и учитывая стабильность циркуляции энтеровирусов Коксаки В1–6 на невысоких уровнях, периодические подъемы заболеваемости разной интенсивности, вызываемые этими вирусами, находки разных серотипов вирусов Коксаки В у здоровых контактных лиц и у здоровых детей в детских организованных коллективах [3, 10, 18], можно отнести вирусы Коксаки В1–6 к так называемым «эндемичным» вариантам энтеровирусов, которые постоянно циркулируют на многих административных территориях.

Полученные в проведенном исследовании данные будут способствовать расширению знаний о циркуляции отдельных серотипов неполиомиелитных энтеровирусов среди различных групп населения в разные периоды на разных территориях. Выявление закономерностей эпидемического процесса энтеровирусной инфекции и особенностей его проявления в разные годы на разных территориях позволит своевременно и эффективно прогнозировать и предотвращать осложнения эпидемической ситуации при энтеровирусной инфекции.

**Выводы**

1. Энтеровирусы Коксаки В1–6 постоянно циркулируют на многих территориях, курируемых СПб РЦ, в структуре выделенных неполиомиелитных энтеровирусов эти вирусы занимали лидирующее положение почти во все годы на протяжении 10 лет наблюдения.

2. Энтеровирусы Коксаки В1–6 явились этиологическим фактором в основном спорадических случаев, а также групповых заболеваний энтеровирусной инфекции, в том числе энтеровирусного менингита.

3. При обследовании детей из организованных коллективов без клинических проявлений ЭВИ энтеровирусы Коксаки В1–6 составили большинство (73%) среди выделенных энтеровирусов, что свидетельствует о возможности носительства этих вирусов здоровыми детьми.

**Литература**

1. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. — СПб.: НИИДИ, 2012. — 432 с.

2. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2011. — № 6. — С. 32–36.

3. Kemball CC, Alirezaei M, Whitton JL. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems. *Future Microbiol.* 2010 Sep; 5(9):1329-47.

4. Euscher E, Davis J, Holzman I, Nuovo GJ. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet. Gynecol.* 2001 Dec; 98(6): 1019–26.

5. Schlapbach LJ, Ersch J, Balmer C, et al. Enteroviral myocarditis in neonates. *J. Paediatr. Child. Health.* 2013 Sep; 49(9): 451-4.

6. Бичурина, М.А. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.

7. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.

8. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 65–72.

9. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System. *Virology.* 2011 Mar; 411(2): 288-305.

10. Лукашев, А.Н. Социально-экономическая значимость энтеровирусной инфекции и ее роль в структуре инфекционной патологии в мире / А.Н. Лукашев, О.Е. Иванова, Л.В. Худякова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 2010. — № 5. — С. 113–120.

11. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007 Jun; 20(3): 272-7.

12. Бессергенева, И.К. Тенденция эпидемического процесса неполиомиелитных энтеровирусных заболеваний в условиях мегаполиса / И.К. Бессергенева [и др.] // ЗНиСО. — 2010. — №6. — С. 25–28.

13. Сапега, Е.Ю. Анализ проявлений эпидемического процесса энтеровирусной инфекции в Дальневосточном регионе в 2010 году / Е.Ю. Сапега [и др.] // Дальневосточный Журнал инфекционной патологии. — 2011. — № 19. — С. 18–22.

14. CDC. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echovirus 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity — United States, 2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2003 Aug; 52(32): 761-4.

15. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 30 на территории России и стран СНГ / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2004. — Т. 49, № 5. — С. 12–16.

16. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.

17. Khetsuriani N, LaMonte-Fowlkes A, Oberste MS, Pallansch MA. Enterovirus surveillance — United States, 1970–2005. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2006 Sep; 55(8): 1–20.

18. Романенкова, Н.И. Детекция неполиомиелитных энтеровирусов у больных острыми вялыми параличами, детей из организованных коллективов и детей из семей мигрантов / Н.И. Романенкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 4. — С. 43–48.

19. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. *Viral Immunol.* 2006 Summer; 19(2):133-46.

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

21. Голицына, Л.Н. Эпидемические варианты неполиомиелитных энтеровирусов в России / Л.Н. Голицына [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 5. — С. 136–140.

**References**

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

2. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).

3. Kemball CC, Alirezaei M, Whitton JL. Type B coxsackieviruses and their interactions with the innate and adaptive immune systems. *Future Microbiol.* 2010 Sep; 5 (9):1329-47.

4. Euscher E, Davis J, Holzman I, Nuovo GJ. Coxsackie virus infection of the placenta associated with neurodevelopmental delays in the newborn. *Obstet. Gynecol.* 2001 Dec; 98 (6): 1019–26.

5. Schlapbach LJ, Ersch J, Balmer C, et al. Enteroviral myocarditis in neonates. *J. Paediatr. Child. Health.* 2013 Sep; 49(9):451-4.

6. Bichurina M.A., Pinykh V.A., Novikova N.A. et al. *Infektsiya i immunitet.* 2012; 4: 747-752 (in Russian).

7. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. *Zhurnal Infektologii.* 2014; 6(3): 84–91 (in Russian).

8. Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. *Infektsiya i immunitet.* 2013; 3(1): 65–72 (in Russian).

9. Rhoades RE, Tabor-Godwin JM, Tsueng G, Feuer R. Enterovirus Infections of the Central Nervous System. *Virology.* 2011 Mar; 411(2): 288-305.

10. Lukashov A.N., Ivanova O.E., Hudyakova L.V. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2010; 5: 113–120 (in Russian).

11. Lee BE, Davies HD. Aseptic meningitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2007 Jun; 20(3): 272-7.

12. Bessergeneva I.K., Nesgovorova G.D, Slobodeniuk A.V., Slobodeniuk V.K. Zdorovie naseleniya I sreda obitaniya. 2010; 6: 25-28 (in Russian).
13. Sapega E.Y., Trotsenko O.E., Reznik V.I. et al. Dalnevostochnyi zhurnal infektsionnoi patologii. 2011; 19: 18 – 22 (in Russian).
14. CDC. Outbreaks of aseptic meningitis associated with echovirus 9 and 30 and preliminary surveillance reports on enterovirus activity – United States, 2003. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2003 Aug; 52(32): 761-4.
15. Lukashov A.N., Ivanova O.E., Ereemeeva T.P et al. Voprosy virusologii. 2004; 49(5): 12-16 (in Russian).
16. Lukashov A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. Voprosy virusologii. 2008; 1: 16-21 (in Russian).
17. Khetsuriani N, LaMonte-Fowlkes A, Oberste MS, Pal-lansch MA. Enterovirus surveillance – United States, 1970 – 2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006 Sep; 55(8): 1 – 20.
18. Romanenkova N.I., Kanaeva O.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. Zhurnal Infektologii. 2014; 6(4): 43 – 48 (in Russian).
19. Tam PE. Coxsackievirus myocarditis: interplay between virus and host in the pathogenesis of heart disease. Viral Immunol. 2006 Summer; 19(2):133-46.
20. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. World Health Organization, Geneva, Switzerland. c 2004. 157 p.
21. Golitsyna L.N., Zverev O.V., Parfenova O.V., Novikova N.A. Meditsinskii almanakh. 2015; 5: 136-140 (in Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Романenkova Наталья Ивановна* – ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: poliospb@NR3854.spb.edu

*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

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

*Канаева Ольга Ильинична* – научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

*Шишко Лариса Александровна* – заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Архангельской области; тел.: 8(8182)65-27-68, e-mail: virlab@arhgsen.atnet.ru

*Черкасская Ирина Валерьевна* – главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Саратовской области; тел.: 8(8452)20-29-29, e-mail: Cherkasskaja\_IV@64.rospotrebnadzor.ru

*Кириллова Лидия Петровна* – начальник вирусологического отделения микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Саратовской области; тел.: 8(8452)22-84-14, e-mail: fbuz@gigiena-saratov.ru

## ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ КАК ИНСТРУМЕНТ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩЕЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

В.Б. Войтенков<sup>1</sup>, Дж. Малли<sup>2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1</sup>, А.В. Клишкин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

**Diagnostic transcranial magnetic stimulation in children with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy**

V.B. Voitenkov<sup>1</sup>, J. Mally<sup>2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1</sup>, A.V. Klimkin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

### Резюме

Целью работы явилось изучение вызванного моторного ответа у детей с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией (ОВДП) с оценкой целесообразности применения транскраниальной магнитной стимуляции в качестве дополнительного метода диагностики при этом заболевании.

**Материалы и методы.** Обследовано 57 детей: 20 здоровых (7–14 лет, средний возраст 12 лет) и 37 пациентов (возраст 8–13 лет, средний 11) с диагнозом ОВДП. Диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) и электронейромиография (ЭНМГ) проводились на 3–7-й день от появления первых симптомов. Оценивались скорость проведения импульса, резидуальные латентности, амплитуды М-ответов и сенсорных потенциалов действия с пп. Tibialis, Ulnaris (моторная и сенсорная порции), Medianus, Peroneus superficialis et Suralis, латентность, амплитуда и форма вызванного моторного ответа (ВМО) с m. Abductor hallucis, время центрального моторного проведения (ВЦМП).

**Результаты.** Между группами зарегистрированы достоверные отличия по показателям латентностей корковых и сегментарных ВМО; достоверных различий по асимметрии латентностей между сторонами не выявлено. Изменения ВМО зарегистрированы у 30 пациентов (81%): снижение амплитуд корковых ВМО, удлинение латентностей, изменение формы корковых ВМО, в 57% случаев повышение дисперсности сегментарных ВМО.

**Выводы.** Диагностическая ТКМС на ранней стадии развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей может применяться как дополнительный инструмент диагностики. Основными изменениями параметров ТКМС у детей с ОВДП являются удлинение латентности корковых и сегментарных вызванных моторных ответов. Дисперсная форма сегментарных вызванных моторных ответов наблюдается у 57% детей с ОВДП и также может служить ранним признаком демиелинизации моторных путей на периферическом участке.

**Ключевые слова:** острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия, транскраниальная магнитная стимуляция, электронейромиография, вызванный моторный ответ.

### Abstract

Objective of our work was to evaluate MEPs characteristics in children with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy and evaluate usefulness of TMS as an additional diagnostic method in this disorder.

**Methods.** 20 healthy children (7–14 years old, average 12 years, 7 females, 13 males) without any signs of neurological disorders were enrolled as controls and 37 patients (8–13 years old, average 11 years, 19 females, 18 males) with AIDP were enrolled as the main group. EMG and TMS were performed on 3–7 day from the onset of the first symptoms. Cortical and lumbar MEP's latencies, shapes and amplitudes and CMCT were averaged and analyzed.

**Results.** Significant differences between children with AIDP and controls on latencies of both cortical and lumbar MEPs were registered. Cortical MEPs shapes were disperse in 100% of the cases, and lumbar MEPs were disperse in 57% of the cases. Amplitudes changes for both lumbar and cortical MEPs were not significant.

**Conclusions.** Diagnostic transcranial magnetic stimulation on the early stage of the acute demyelinating polyneuropathy in children may be implemented as the additional tool. Main finding in this population is lengthening of the latency of cortical and lumbar motor evoked potentials. Disperse shape of the lumbar MEPs may also be used as the early sign of the acute demyelization of the peripheral nerves.

**Key words.** Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, EMG, TMS, MEP.

## Введение

Острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) — остро развивающееся иммуноопосредованное состояние, которое характеризуется разрушением миелиновых оболочек периферических нервов и развитием синдрома симметричной полиневропатии с двигательными, чувствительными, вегетативными расстройствами и белково-клеточной диссоциацией в цереброспинальной жидкости [1]. Вследствие разрушения миелиновой оболочки и нарушения возбудимости и проводимости периферических нервов развивается ряд отклонений, в частности их патологическая резистентность к ишемии [2]. Полиневропатии относятся к наиболее тяжелым формам поражения периферической нервной системы [3].

Быстрое установление диагноза ОВДП имеет принципиальное значение для своевременного проведения интенсивной терапии, снижения смертности и инвалидизации пациентов. Неврологический осмотр на ранних стадиях полиневропатии часто недостаточен, особенно в педиатрической практике. Для нейрофизиологической диагностики ОВДП широко применяется методика электронейромиографии (ЭНМГ). В остром периоде ОВДП показатели невралной проводимости, включая длительность М-ответа и скорость проведения импульса (СПИ), могут достоверно не отличаться от нормы [4, 5].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) — диагностическая и терапевтическая методика, внедренная в клиническую практику в середине 1980-х гг. [6]. С ее освоением появилась возможность качественной и количественной оценки проведения по моторному пути на центральном участке. Известны работы, в которых ТКМС применяется также для изучения проведения по периферическим нервам [7]. Принципиальным отличием ТКМС от ЭНМГ является индукция магнитного, а не электрического возбуждения; кроме того, с помощью ТКМС возможна непосредственная стимуляция нейронов поясничного утолщения спинного мозга и корешков поясничного и шейного отделов с регистрацией вызванного моторного ответа (ВМО) в нижележащих мышцах-эффекторах [8]. Таким образом, получаемые с помощью двух методик результаты не равнозначны.

Сообщений о применении ТКМС при полиневропатиях в доступной литературе немного. В основном, внимание исследователей привлекало изучение вовлечения центрального участка моторного пути при полиневропатиях. В одной работе исследовалось вовлечение центральных моторных путей при X-сцепленной полиневропатии Шарко — Мари — Тута [9]. Сходные данные о пораже-

нии центральных моторных путей приводятся в исследовании наследственной сенсомоторной невропатии [10, 11].

В работе, посвященной непосредственно данным ТКМС при ОВДП у взрослых, сообщается о том, что максимальная площадь ВМО может применяться в качестве предиктора выраженности отклонений невралной проводимости [12]. Применялось изучение ВМО и для дифференциального диагноза между аксональной и демиелинизирующей полиневропатией. Среди 53 пациентов с первично аксональным поражением только у 3 регистрировались нормальные ВМО [13]. При токсической п-гексановой полиневропатии у взрослых ТКМС выявило замедление времени центрального моторного проведения (ВЦМП) и удлинение латентностей шейных и поясничных сегментарных ВМО [14]. При оценке с помощью ТКМС периферических нервов у пациентов с тиреотоксикозом отечественными авторами выявлено удлинение корешковой задержки без достоверных отклонений латентности и амплитуды ВМО [15].

В доступной литературе не найдено сообщений об изучении характеристик ВМО у детей с острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатией.

**Цель исследования** — изучение характеристик вызванного моторного ответа у детей с острой демиелинизирующей полиневропатией и оценка целесообразности применения транскраниальной магнитной стимуляции в качестве дополнительного метода диагностики при этом заболевании.

## Материалы и методы

Всего проведено обследование 57 детей. 20 здоровых детей (7 — 14 лет, средний возраст 12 лет, 7 девочек, 13 мальчиков) без неврологических отклонений составили группу сравнения. 37 пациентов (возраст 8 — 13 лет, средний 11, 19 мальчиков, 19 девочек), поступавших с жалобами на мышечную слабость, сенсорные нарушения, невозможность ходьбы, после тщательного неврологического осмотра, электронейромиографии и диагностической ТКМС и контроля динамики течения заболевания были отобраны в основную группу с диагнозом острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии (ОВДП). ТКМС и ЭНМГ проводились на 3 — 7-й день от появления первых симптомов.

ЭНМГ проводилась согласно стандартным процедурам [16]. СПИ, резидуальные латентности, амплитуды М-ответов и сенсорных потенциалов действия регистрировались для nn. Tibialis, Ulnaris (моторная и сенсорная порции), Medianus, Peroneus superficialis et Suralis.

ТКМС проводилась согласно общепринятым стандартным процедурам [17]. Использовался транскраниальный магнитный стимулятор Нейро-

МСД (фирма «Нейрософт», Россия), стандартный кольцевой койл 90 мм в диаметре. Для регистрации применялся миограф Нейро-МВП 4 (фирма «Нейрософт», Россия), чашечковые поверхностные электроды. Регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО) с ног (m. Abductor hallucis). Регистрировались латентность, амплитуда и форма вызванного моторного ответа (ВМО), рассчитывалось время центрального моторного проведения (ВЦМП), асимметрия ВЦМП между сторонами.

Полученные результаты сравнивались между группами. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ STATISTICA для Windows. Для оценки демографических показателей групп использовались описательные статистические методики. Т-критерий Стьюдента применялся для нормально распределенных параметров, в случае неправильного распределения применялся тест Манна – Уитни. Величина  $p < 0,05$  расценивалась как статистически достоверная.

### Результаты и обсуждение

Показатели, полученные при проведении ЭНМГ, приведены в таблицах 1 и 2. Как можно видеть, между группами наблюдались достоверные отличия по показателям резидуальной латентности М-ответа со срединного нерва и амплитуды ПД локтевого нерва.

Параметры ВМО, полученные при помощи ТКМС, приведены в таблицах 3 и 4. Между группами зарегистрированы достоверные отличия по показателям латентностей корковых и сегментарных ВМО; достоверных различий по асимметрии латентностей между сторонами не выявлено.

Изменения ВМО на индивидуальном уровне зарегистрированы у 30 пациентов (81%): снижение амплитуд корковых ВМО у 26 детей (70%), удлинение латентностей у 22 (59%), изменение формы корковых ВМО у всех 24 пациентов, у которых удалось их зарегистрировать. У 13 детей кортикальный ВМО не определялся даже при максимальной мощности индуктора и проведении пробы с фасилитацией.

Поясничные ВМО были зарегистрированы у всех пациентов. Снижение их амплитуд зарегистрировано у 31 (84%), удлинение латентностей у 20 детей (54%). Форма сегментарного ВМО была дисперсной у 21 пациента (57%).

Как можно видеть из полученных нами данных, между группами наблюдались достоверные отличия по показателям ВМО. У детей с ОВДП латентности как корковых, так и сегментарных ВМО были удлинены, что может отражать демиелинизирующую природу заболевания и общее замедление проведения по моторным путям, развивающееся уже на ранних стадиях этого патологического состояния.

Таблица 1

### Резидуальная латентность, амплитуды и скорости проведения импульса по моторным волокнам локтевого, срединного и большеберцового нервов у детей с острой воспалительной полиневропатией и группы сравнения

Группа	РЛ n. ulnaris, мс	РЛ n. medianus, мс	РЛ n. Tibialis, мс	Амплитуда n. ulnaris, мВ	Амплитуда n. medianus, мВ	Амплитуда n. Tibialis, мВ	СПИ n. ulnaris, мс	СПИ n. medianus, мс	СПИ n. Tibialis, мс
Полиневропатия	3,5±2,5	5,5±3,0*	5,4±2,6	3,3±2,5	3,6±1,9	3,7±3,3	44,0±11,5	51,3±8,7	42,0±4,7
Группа сравнения	1,81±0,91	1,93±1,1	3,1±0,91	5,8±2,81	7,1±1,5	5,4±1,6	59,2±4,13	56,4±1,9	48,1±1,7

РЛ – резидуальная латентность, СПИ – скорость проведения импульса;

\* –  $p < 0,05$ .

Таблица 2

### Скорости проведения импульса и амплитуды потенциалов действия с поверхностного малоберцового, икроножного и локтевого нервов у детей с острой воспалительной полиневропатией и группы сравнения

Группы	Амплитуда n. ulnaris, мкВ	Амплитуда n. Peroneus superficialis, мкВ	Амплитуда n. Suralis, мкВ	СПИ n. peroneus superficialis, мс	СПИ n. Suralis, мс	СПИ n. Ulnaris, мс
Полиневропатия	2,4±2,1*	3,4±2,7	2,7±2,6	43,3±6,5	45,5±9,6	46,9±6,1
Группа сравнения	11,3±3,1	4,1±1,9	6,3±2,4	41,4±3,2	42,1±5,4	64,1±4,3

СПИ – скорость проведения импульса.

\* –  $p < 0,05$ .

Таблица 3

**Параметры корковых вызванных моторных ответов у детей с острой воспалительной полиневропатией и группы сравнения**

Параметры ТКМС	Пациенты с полиневропатией (n = 37)		Группа сравнения (n = 20)	
	Среднее	SD	Среднее	SD
<i>Латентность ВМО (мс)</i>				
Правая нога	43,24*	2,14	36,73	2,39
Левая нога	41,84*	1,42	36,86	2,36
<i>Амплитуда ВМО (мВ)</i>				
Правая нога	1,23	0,99	1,52	1,14
Левая нога	1,58	1,41	1,32	1,09
<i>ВЦМП (мс)</i>				
Правая нога	17,21	2,55	16,37	1,27
Левая нога	15,66	1,44	16,23	1,51

\* – p&lt;0,05.

Таблица 4

**Параметры сегментарных вызванных моторных ответов у детей с острой воспалительной полиневропатией и группы сравнения**

Параметры ТКМС	Пациенты с полиневропатией (n = 37)		Группа сравнения (n = 20)	
	Среднее	SD	Среднее	SD
<i>Латентность ВМО (мс)</i>				
Правая нога	25,51*	2,63	22,01	1,78
Левая нога	25,25*	2,42	21,96	1,59
<i>Амплитуда ВМО (мВ)</i>				
Правая нога	1,65	1,32	5,01	3,71
Левая нога	0,88	0,39	4,15	3,62

\* – p&lt;0,05.

В случаях, когда удалось зарегистрировать корковый ВМО, он был дисперсным. Подобные изменения ВМО могут отражать демиелинизацию моторных путей [18]. В раннем детском возрасте корковый ВМО, особенно с ног, может быть дисперсным вследствие неполной миелинизации моторных путей [8, 17]. В обследованной нами популяции, тем не менее, в 57% случаев наблюдалась также дисперсность сегментарного ВМО. Сегментарный ВМО, как правило, имеет нормальную форму и показатели, сравнимые между детьми и взрослыми, даже у недоношенных детей [19]. Таким образом, эта находка может отражать нарушение проведения на периферическом участке, выявляемое с помощью диагностической ТКМС.

Достоверных различий по асимметрии латентностей как корковых, так и сегментарных ВМО

между сторонами в обследованной нами группе пациентов не выявлено. Это может объясняться диффузным поражением периферических нервов, полиневропатической природой заболевания.

При ОВДП может наблюдаться поражение не только периферических нервов, но и центральной нервной системы [20, 21]. Можно ожидать замедления у таких пациентов времени центрального моторного проведения. Мы, несмотря на явную тенденцию к более медленному ВЦМП у детей с ОВДП по сравнению с группой контроля, достоверных отличий по этому показателю не выявили. Это может объясняться ранним периодом, в который нами проводилось исследование.

Нет сомнений в определяющей роли, которую играет ЭНМГ в диагностике ОВДП как у взрослых, так и у детей. Тем не менее, учитывая важность привлечения дополнительных методик в диагностике этого заболевания на ранней стадии, когда данные ЭНМГ могут быть неопределенными и клиницисту требуется возможно более раннее подтверждение диагноза, использование диагностической ТКМС для этой цели является обоснованным.

### Выводы

1. Диагностическая ТКМС на ранней стадии развития острой воспалительной демиелинизирующей полиневропатии у детей может применяться как дополнительный инструмент диагностики.

2. Основными изменениями параметров ТКМС у детей с ОВДП является удлинение латентности корковых и сегментарных вызванных моторных ответов.

3. Дисперсная форма сегментарных вызванных моторных ответов наблюдается у 57% детей с ОВДП и также может служить ранним признаком демиелинизации моторных путей на периферическом участке.

### Литература

1. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. 2014. — № 13 (1). — С. 8–18.
2. Клишкин, А.В. Резистентность к ишемии двигательных аксонов у детей при серозном менингите и синдроме Гийена – Барре / А.В. Клишкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко // Физиология человека. — 2015. — № 41(2). — С. 85.
3. Живолупов, С.А. Патогенетические формы заболевания периферической нервной системы (дифференциальная диагностика, принципы лечения) / С.А. Живолупов [и др.] Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2013. — № 3 (43). — С. 23–28.
4. Garssen M.P., Blok J.H., van Doorn P.A., Visser G.H. Conduction velocity distribution in neurologically well-recovered but fatigued Guillain-Barré syndrome patients // Muscle Nerve. — 2006. — Feb; Vol. 33. (2). — P. 177–182.
5. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. — Oxford: Oxford University Press, 2013.

6. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1: 1106-1107.
7. Nardone, R., Hollera Y., Brigob F., Oriolib A., Tezzonb F, Schwenkera K. Descending motor pathways and cortical physiology after spinal cord injury assessed by transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Brain Research* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.041>.
8. Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Клишкин А.В., Мэллы Ю. Транскраниальная магнитная стимуляция как диагностическая и терапевтическая методика. *Неврологический журнал*. 2015; 20 (5): 4-13.
9. Zambelis T, Panas M, Kokotis P, Karadima G, Kararizou E, Karandreas N. Central motor and sensory pathway involvement in an X-linked Charcot-Marie-Tooth family. *Acta Neurol Belg*. 2008;108(2):44-7.
10. Cruz Martínez A, Tejada J. Central motor conduction in hereditary motor and sensory neuropathy and hereditary spastic paraplegia. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39(6):331-5.
11. Mano Y, Nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T. Central motor conduction time (CMCT) in hereditary motor sensory neuropathy type I (HMSN type I). *Rinsho Shinkeigaku*. 1990 May;30(5):487-91.
12. Inaba A, Yokota T, Saito Y, Ichikawa T, Mizusawa H. Proximal motor conduction evaluated by transcranial magnetic stimulation in acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(10):1936-45.
13. Takada H, Ravnborg M. Magnetically evoked motor potentials in demyelinating and axonal polyneuropathy: a comparative study. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):63-9.
14. Oge AM, Yazici J, Boyaciyan A, Eryildiz D, Ornek I, Konyalioglu R, Cengiz S, Okşak OZ, Asar S, Baslo A. Peripheral and central conduction in n-hexane polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1994;17(12):1416-30.
15. Соловьев, А.А. Экспертная оценка состояния периферической нервной системы у больных тиреотоксикозом / А.А. Соловьев [и др.] // Проблемы экспертизы в медицине. — 2005. — № 5 (18). — С. 33—35.
16. Команцев В.Н. Клиническая электронейромиография при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев, Н.В. Скрипченко, М.В. Савина // Педиатр. — 2011. — № 2 (2). — С. 34—37.
17. Aminoff, M.J. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition* / M.J. Aminoff. — Philadelphia: Saunders, 2012. — 348 p.
18. Rajapakse T., Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions // *Transl. neurosci.* — 2013. — Vol. 4, No. 2. — P. 128-137.
19. Frye RE, Rotenberg A., Ousley M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008; 23(1): 9—96.
20. Barisić N, Grković L. Long term clinical and electrophysiological assessment of Croatian children with corticospinal tract involvement in Guillain-Barré syndrome (GBS). *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):391-9.
21. Banakar BF, Pujar GS, Bhargava A, Khichar S. Guillain-Barre syndrome with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(1):63-5.
3. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Rashidov N.A., Tokareva D.V., Vorobyeva M.N., Yakovlev E.V. Pathogenic forms of peripheral nervous system diseases (differential diagnosis, principles of treatment). *Vestnik rossiyskoy voenno-medicinskoy akademii* 2013; 3(43): 23-28.
4. Garssen M.P., Blok J.H., van Doorn P.A., Visser G.H. Conduction velocity distribution in neurologically well-recovered but fatigued Guillain-Barré syndrome patients // *Muscle Nerve*. — 2006. — Feb; Vol. 33. (2). — P. 177—182.
5. Kimura J. *Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. — Oxford: Oxford University Press, 2013.
6. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985; 1: 1106-1107.
7. Nardone, R., Hollera Y., Brigob F., Oriolib A., Tezzonb F, Schwenkera K. Descending motor pathways and cortical physiology after spinal cord injury assessed by transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *Brain Research* 2014, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.05.041>.
8. Voytenkov V.B., Málly J., Skripchenko N.V., Klimkin A.V. Transcranial magnetic stimulation as a diagnostic and therapeutic tool. *Neurological Journal*. 2015;20(5):4-13.
9. Zambelis T, Panas M, Kokotis P, Karadima G, Kararizou E, Karandreas N. Central motor and sensory pathway involvement in an X-linked Charcot-Marie-Tooth family. *Acta Neurol Belg*. 2008;108(2):44-7.
10. Cruz Martínez A, Tejada J. Central motor conduction in hereditary motor and sensory neuropathy and hereditary spastic paraplegia. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999;39(6):331-5.
11. Mano Y, Nakamuro T, Ikoma K, Takayanagi T. Central motor conduction time (CMCT) in hereditary motor sensory neuropathy type I (HMSN type I). *Rinsho Shinkeigaku*. 1990 May;30(5):487-91.
12. Inaba A, Yokota T, Saito Y, Ichikawa T, Mizusawa H. Proximal motor conduction evaluated by transcranial magnetic stimulation in acquired inflammatory demyelinating neuropathies. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(10):1936-45.
13. Takada H, Ravnborg M. Magnetically evoked motor potentials in demyelinating and axonal polyneuropathy: a comparative study. *Eur J Neurol*. 2000;7(1):63-9.
14. Oge AM, Yazici J, Boyaciyan A, Eryildiz D, Ornek I, Konyalioglu R, Cengiz S, Okşak OZ, Asar S, Baslo A. Peripheral and central conduction in n-hexane polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 1994;17(12):1416-30.
15. Solovjev A.A., Trusov VV, Arifulin AN, Marizin SA. Expert estimation of the condition of peripheral nervous system at patients with thyrotoxicosis. *Problemi expertisi v medicine*. 2005; 5(18): 33-35.
16. Komantsev VN, Skripchenko NV, Savina MV. Clinical electroneuromyography in neuroinfections in children. *Pediatr*. 2011; 2 (2): 34-37.
17. Aminoff, M.J. *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology, Sixth Edition* / M.J. Aminoff. — Philadelphia: Saunders, 2012. — 348 p.
18. Rajapakse T., Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions // *Transl. neurosci.* — 2013. — Vol. 4, No. 2. — P. 128-137.
19. Frye RE, Rotenberg A., Ousley M., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *J Child Neurol* 2008; 23(1): 9—96.
20. Barisić N, Grković L. Long term clinical and electrophysiological assessment of Croatian children with corticospinal tract involvement in Guillain-Barré syndrome (GBS). *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):391-9.
21. Banakar BF, Pujar GS, Bhargava A, Khichar S. Guillain-Barre syndrome with posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurosci Rural Pract*. 2014;5(1):63-5.

## References

1. Skripchenko N.V., Lobzin Y.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Alekseeva L.A., Ivanova M.V., Vilnits A.A., Gorelik E.Y., Skripchenko E. Yu. *Neuroinfectious Diseases in Children. Detskie Infekcii*. 2014; 13 (1): 8—18.
2. Klimkin AV, Voitenkov VB, Skripchenko NV. Ischemic resistance of motor axons in children with viral meningitis and Guillain-Barré syndrome. *Fiziol Cheloveka*. 2015; 41(2):85-90.

---

*Авторский коллектив:*

*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)234-38-22, e-mail: vlad203@inbox.ru

*Малли Джудит* — директор Института нейрореабилитации, MD, Dr. habil.; тел.: 3(362)0-392-0031, e-mail: dr.habil.mallyjudit@gmail.com

*Скрипченко Наталья Викторовна* — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

*Климкин Андрей Васильевич* — младший научный сотрудник отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: klinkinpark@mail.ru

## ТУЛЯРЕМИЯ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ: КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Л.В. Титова<sup>1</sup>, О.В. Самодова<sup>1</sup>, Е.А. Кригер<sup>1</sup>, Т.А. Гордиенко<sup>2</sup>, Н.В. Круглова<sup>1</sup>, И.В. Щепина<sup>1,3</sup>, Ю.В. Гонтова<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

<sup>2</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области, Архангельск, Россия

<sup>3</sup> Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Россия

### Tularemia in Arkhangelsk region: clinical and epidemiological aspects

L.V. Titova<sup>1</sup>, O.V. Samodova<sup>1</sup>, E.A. Krieger<sup>1</sup>, T.A. Gordienko<sup>2</sup>, N.V. Kruglova<sup>1</sup>, I.V. Shhepina<sup>1,3</sup>, Yu.V. Gontova<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> Department of consumer rights protection and human wellbeing in the Arkhangelsk Region, Arkhangelsk, Russia

<sup>3</sup> Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

### Резюме

*Цель:* представить клинико-эпидемиологическую характеристику туляремии у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар и проанализировать возможные причины негладкого течения инфекции.

*Материалы и методы:* проведено ретроспективное когортное исследование с включением всех пациентов с туляремией, госпитализированных в период с 2010 по 2014 г. в центр инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы.

*Результаты:* среди заболевших преобладали взрослые, преимущественно лица женского пола (63,6%). Чаще всего инфекция регистрировалась в июле (20,8%) и августе (57,1%). В структуре клинических форм 89,6% занимали бубонная и язвенно-бубонная формы с локализацией бубонов в паховой и бедренной областях (92,2%). Частота диагностических ошибок догоспитального этапа составила 54,1%. Наиболее частыми диагнозами были лимфаденит и лихорадка неясного генеза. Позднее назначение антибактериальной терапии явилось фактором, способствующим негладкому течению заболевания.

*Заключение:* несмотря на многообразие клинических проявлений туляремии, для своевременной диагностики инфекции врачу необходимо помнить о наиболее манифестных симптомах болезни, которыми являются лихорадка и лимфаденит.

**Ключевые слова:** туляремия, эпидемическая ситуация, диагностика, антибиотики.

### Введение

Туляремия — облигатный природно-очаговый, бактериальный зооноз, протекающий с интоксикацией, лихорадкой, развитием лимфаденита и поражением различных органов. Возбудитель туляремии — *Francisella tularensis* включен в высшую категорию А как потенциальный агент биотерро-

### Abstract

*Aim:* to analyze epidemiological and clinical features of tularemia cases diagnosed between 2010 and 2014 and to identify factors associated with complications.

*Methods:* We conducted retrospective cohort study including all patients hospitalized with tularemia between 2010 and 2014.

*Results:* Most of tularemia cases were diagnosed in July (20,8%) and August (57,1%) among adult females (63,6%). The most common forms were bubonic and ulcer-bubonic (89,6%). Buboec were commonly found in the upper femoral and groin regions (92,2%). Diagnostic errors were revealed in 54,1% of cases. The most frequent misdiagnoses were lymphadenitis and fever of unknown origin. Delay in effective antibiotic therapy was associated with an increased rate of complications.

*Conclusion:* Tularemia has a diversity of clinical presentations. Doctors need to memorize the most common clinical signs of tularemia (fever and lymphadenitis) to make timely diagnosis.

**Key words:** tularemia, epidemiology, diagnosis, antibiotics.

ризма [1–4]. Микроб отличается устойчивостью во внешней среде и контагиозностью, достаточно всего лишь 10–50 возбудителей, попавших в организм человека через дыхательные пути, чтобы вызвать заболевание [5, 6]. Эпидемиологические особенности этого заболевания связаны с естественной зараженностью возбудителем более 100 видов позвоночных животных, преимущественно

представителей отряда грызунов. Сохранение возбудителя в природе и его передача возможны при участии кровососущих членистоногих. Природные очаги туляремии отличаются стойкостью, длительностью существования и способностью проявлять активность через много лет эпизоотического и эпидемического спокойствия [7], что связано с постоянным обменом возбудителем туляремии между переносчиками (кровососущими членистоногими) и прокормителями (грызунами). В поддержании эпизоотической активности природных очагов туляремии ведущая роль отводится воде [8]. На интенсивность и длительность персистенции туляремийного микроба в водных экосистемах существенное влияние оказывают температура и pH [8, 9]. Другим фактором риска, влияющим на поддержание заболеваемости, по мнению специалистов, может быть климатический. При потеплении отмечается повышение численности грызунов, расширение ареалов кровососущих членистоногих и увеличение их численности [10].

Заражение людей туляремией обычно происходит в летние месяцы, во время купания, посещения леса, работы на садово-огородных участках, на рыбалке или охоте, а также при употреблении некипячёной воды [1, 11]. Особенностью эпидемиологии туляремии является разнообразие источников, носителей, переносчиков, факторов передачи возбудителя, механизмов заражения, входных ворот инфекции.

Спорадический характер инфекции, разнообразие клинических проявлений туляремии, отсутствие в первые дни болезни специфических симптомов являются причинами диагностических ошибок, особенно при первичном обращении пациента не к врачу-инфекционисту, а к хирургам, терапевтам, педиатрам, дерматологам, врачам общей практики.

**Цель исследования** — представить клинко-эпидемиологическую характеристику туляремии у пациентов Архангельской области, госпитализированных в инфекционный стационар, и проанализировать возможные причины негладкого течения инфекции.

### Материалы и методы

Представлены эпидемиологические данные по туляремии в Архангельской области и результаты ретроспективного когортного исследования, проведённого на базе центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы.

В исследование были включены все пациенты с туляремией, госпитализированные в период с 2010 по 2014 г. Для лабораторного подтверждения диагноза туляремии использовали реакцию агглютинации с туляремийным диагностикумом. В ка-

честве диагностического оценивали титр антител 1:100 и выше или нарастание в 4 и более раз [11].

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Хи-квадрат Пирсона использовался для сравнения частот. Для сравнения средних значений при анализе количественных признаков использовался критерий Манна — Уитни.

### Результаты и обсуждение

На территории Российской Федерации туляремия проявляется спорадической заболеваемостью, групповыми случаями и эпидемическими вспышками. Инфекция наиболее распространена в пределах умеренного климатического пояса северного полушария [12]. К таким территориям относится и Архангельская область, расположенная на севере европейской части России. В состав области территориально входит Ненецкий автономный округ, 20 административных районов, 14 городов, 38 рабочих поселков, около 4000 сельских поселений. Площадь территории составляет 587,4 тыс. км<sup>2</sup>. На территории области насчитывается 13 эндемичных по туляремии районов, в которых расположены 255 энзоотических по туляремии населенных пункта (проживает 76 197 человек, в том числе детей — 5181) [13, 14]. При анализе многолетней ежегодной заболеваемости туляремией установлено, что показатели изменялись волнообразно. В отдельные годы заболеваемость туляремией населения Архангельской области значительно превышала аналогичные показатели по РФ (рис. 1) [15, 16].



**Рис. 1.** Показатели заболеваемости туляремией в Архангельской области и Российской Федерации (на 100 тыс. населения) с 1998 по 2014 г.

Максимальный уровень заболеваемости в Архангельской области отмечался в 2010 г., когда он составил 3,28 на 100 тысяч населения и в 41 раз превысил средний российский показатель (0,08 на 100 тыс. населения).

Среди заболевших туляремией в нашем регионе преобладали взрослые, их удельный вес в от-

дельные годы достигал 100%, только в 2013 г. удельный вес взрослых и детей был одинаковым (рис. 2).

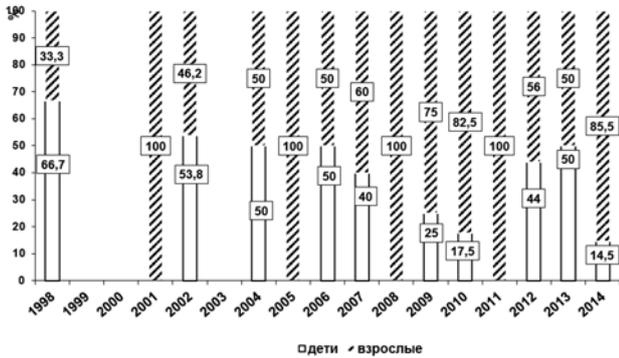


Рис. 2. Возрастная структура заболевших тифом в Архангельской области за 1998–2014 гг. (%)

За период с 2010 по 2014 г. в центре инфекционных болезней было пролечено 77 пациентов с тифом, среди которых преобладали взрослые – 75,3%, дети до 18 лет составили 24,7%, пациенты мужского пола – 36,3%, женского – 63,6%. Средний возраст детей был 10 лет; взрослых – 40 лет. Длительность госпитализации варьировала от 11 до 20 дней, средний койко-день составил 13. По месту проживания пациенты распределились следующим образом – 54,5% были жителями города Архангельска, остальные 45,5% проживали в районах области.

Диагноз «Тиф» на догоспитальном этапе был поставлен только в 45,9% случаев, в структуре диагнозов направления в стационар отмечены: лимфаденит, лихорадка неясного генеза, пневмония, инфекционный мононуклеоз, острая кишечная инфекция, а также другие нозологические формы (20%), которые включали менингит, энцефалит, бронхит, полинейропатию, иерсиниоз, геморрагический васкулит, узловатую эритему, укус насекомого (рис. 3).

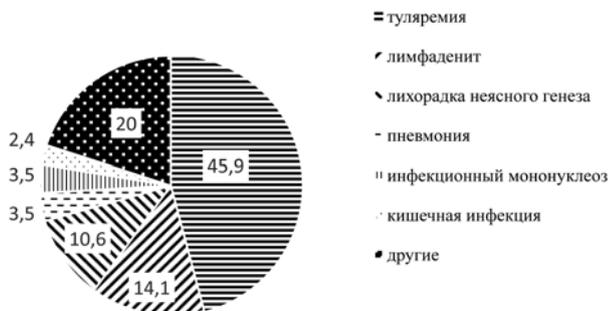


Рис. 3. Структура диагнозов направившего учреждения, %

При обращении пациентов за медицинской помощью наиболее частыми были жалобы на лихорадку, боли в области пораженных лимфоузлов, слабость, головную боль, миалгии, артралгии. Срок обращения за медицинской помощью к врачам первичного звена варьировал от 2-го до 7-го дня от начала болезни, в среднем пациенты обращались за медицинской помощью на 4-й день болезни. Однако 14 пациентов обратились за помощью на 2–3-й неделе заболевания. Сроки направления в стационар составили от 4 до 13, в среднем – 7-й день от начала болезни. На первой неделе болезни были госпитализированы 54,5% пациентов, на второй – 20,8%, в более поздние сроки – 24,7%.

Средняя длительность лихорадки составила 8 дней и варьировала от 6 до 14 дней. У 40,3% лихорадка сохранялась в течение недели, у 28,6% – от 7 до 14 дней, у 19,4% – более 14 дней, у 11,7% пациентов длительность лихорадки не указана.

Анализ эпидемиологических данных показал, что большинство пациентов связывали заболевание с купанием в открытых водоёмах или укусом комаров и слепней, предполагаемый источник остался неизвестен в 12,0% случаев (рис. 4).



Рис. 4. Структура возможных путей и факторов передачи, %

Чаще всего инфекция регистрировалась в июле (20,8%) и августе (57,1%), реже в сентябре (11,7%) и июне (6,5%), единичные случаи были отмечены в феврале (2,6%) и мае (1,3%).

В структуре клинических форм болезни преобладали бубонная (гандулярная) – 50,6% и язвенно-бубонная (ульцерогандулярная) – 39% (рис. 5).

По локализации бубонов чаще имели место бедренные (54,5%) и паховые (37,7%), реже – подмышечные (5,2%), подчелюстные (2,6%). Сроки появления бубонов были различными, чаще на первой неделе болезни (63,6%), но не в первые дни, реже на второй (36,4%).

Размеры бубонов в группе анализируемых клинических случаев варьировали от 3 до 12 см. Нагноение бубона отмечено у 15 пациентов (19,5%). В этой группе 6 человек обратились за медицин-

ской помощью только в конце второй, на третьей неделе от начала болезни. Пациенты с нагноением бубона чаще госпитализировались в более поздние сроки (3 и более недель от начала болезни) (60%), чем пациенты без нагноения (14,5%),  $\chi^2(2) = 14,1$ ,  $p = 0,001$ . Частота нагноения не отличалась у детей и взрослых,  $\chi^2(1) = 0,75$ ,  $p = 0,39$ , у лиц мужского и женского пола,  $\chi^2(1) = 0,1$ ,  $p = 0,74$ . При нагноении бубона длительность лихорадки была в среднем на 3 дня дольше, чем при неосложнённом течении болезни,  $U = 13,5$ ,  $p = 0,07$ .

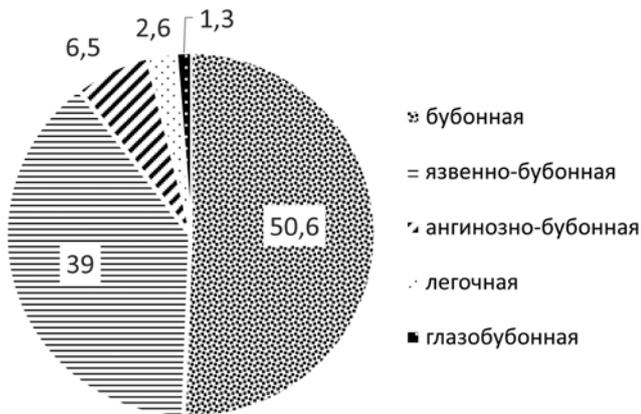


Рис. 5. Структура клинических форм тифа, %

Для подтверждения диагноза использовали серологические тесты [3].

Средний титр антител в реакции агглютинации с тифозным диагностикумом составил 1:800, минимальный – 1:100, максимальный – 1:12800, средний срок появления диагностического титра – 18-й день от начала болезни.

Все пациенты получали антибактериальную терапию и на догоспитальном этапе, и в стационаре. По частоте использования ведущие позиции занимали антибиотики из группы цефалоспоринов и фторхинолонов. Анализ спектра антибактериальных препаратов показал, что один курс антибиотиков был назначен в 24,7% случаев, два курса антибиотиков получили 41,5% пациентов, три курса различных антибиотиков – 19,5%, более трех курсов последовательно – 14,2%. Три пациента получили по 7 курсов антибиотиков. В качестве стартовой терапии только 10 человек (13%) получали аминогликозиды или тетрациклины. Мы не получили различий в частоте нагноения бубонов при использовании в качестве стартовой терапии тетрациклинов (доксициклин) или аминогликозидов (гентамицин),  $\chi^2(1) = 1,71$ ,  $p = 0,19$  по сравнению с другими препаратами, возможно, по причине недостаточного объема выборки. Большее значение имела своевременность назначения антибиоти-

ков при ранней диагностике инфекции. Пациенты с гладким течением заболевания, без нагноения бубонов получали меньше курсов антибиотиков,  $\chi^2(1) = 23,3$ ,  $p < 0,001$ .

Анализ многолетней заболеваемости туляремией в Архангельской области свидетельствует о стойкости природных очагов пойменно-болотного и тундрового типа туляремии на территории региона, где, несмотря на отсутствие вспышек инфекции, спорадические случаи регистрируются ежегодно с резким ростом в отдельные годы, что может быть обусловлено острыми эпизоотиями туляремии среди мелких млекопитающих, высокой вирулентностью и устойчивостью циркулирующих штаммов возбудителя [8, 17]. По данным Территориального управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, при проведении лабораторных исследований абиотических и биотических объектов внешней среды (пробы воды, мелкие млекопитающие, гнездовой материал, подснежные гнезда, погрызы) обнаружены антигены туляремийного микроба или антитела. Основными переносчиками туляремии в Архангельской области являются комары, слепни, клещи.

Характерная особенность туляремии – 100% восприимчивость к ней людей независимо от пола и возраста [18]. Преобладание в нашем исследовании взрослых можно объяснить относительно небольшой выборкой пациентов. Мы не получили достоверной статистически значимой разницы по гендерному признаку, доля женщин составила 63,6%, что можно объяснить демографическими особенностями населения Архангельской области.

Наши данные подтверждают урбанизацию этой инфекции, на которую указывают и другие авторы, вероятно, в связи с вакцинацией сельского населения энзоотических по инфекции территорий и незащищенностью городского населения, подвергающегося риску инфицирования при выезде на территории природных очагов [7, 11, 13].

Разнообразие клинических форм туляремии, наличие симптомов, схожих с другими заболеваниями, неспецифичность начальных признаков приводят к несвоевременной диагностике, тем более что обращаются пациенты, как правило, к терапевту, врачу общей практики, хирургу, а не к инфекционисту. Предварительный диагноз туляремии, по нашим данным, был поставлен менее чем у половины пациентов. На трудности диагностики туляремии обращают внимание большинство исследователей, занимающихся этой проблемой [6, 19]. Пациенты с туляремией могут иметь от 1 до 6 клинических синдромов, частота появления которых зависит от пути инфицирования и клинической формы [6]. В то же время преобладание при направлении в стационар диагнозов «лимфа-

денит» и «лихорадка неясного генеза» указывает на то, что сочетание двух важных клинических признаков — лимфаденита и длительной лихорадки не было оценено должным образом врачами первичного звена.

Относительная доброкачественность течения, преобладание легких и средне-тяжелых форм может быть причиной поздней обращаемости пациентов за медицинской помощью, что согласуется с данными других авторов [20]. В нашем исследовании 18% пациентов обратились за медицинской помощью только на 2–3-й неделе заболевания. Это можно объяснить особенностями патогенеза туляремии и умеренной вирулентностью возбудителя [21]. Несмотря на наличие липополисахарида у *F. tularensis*, он не проявляет свойств классического эндотоксина и слабо индуцирует образование фактора некроза опухолей и оксида азота макрофагами, не стимулирует синтеза интерлейкина-1 полиморфно-ядерными клетками, в отличие от других грамотрицательных микроорганизмов, которые обычно вызывают развитие септического шока [19, 21].

Анализ эпидемиологических данных с уточнением возможных путей и вероятных факторов передачи, а также клинических форм с преобладанием бубонной и язвенно-бубонной (89,6%) позволяет сделать предположение о том, что пациенты, включенные в наше исследование, чаще заражались в результате укусов инфицированными кровососущими членистоногими-переносчиками (комарами, слепнями) и контактным путем, реже аэрозольным и фекально-оральным, так как доля ангинозно-бубонной и легочной форм была значительно меньше — 9,1%. Наши наблюдения подтверждают данные других авторов [22], ведь именно трансмиссивный и контактный пути передачи характерны для заражения летом, когда заболели 78% пациентов, аспирационный путь чаще реализуется поздней осенью, зимой и весной [18].

Локализация бубонов у детей и взрослых не имела различий, однако, по мнению зарубежных авторов [23], у взрослых поражаются преимущественно паховые лимфоузлы, у детей — шейные. У большинства пациентов (92,2%), которых мы наблюдали, было зарегистрировано вовлечение бедренных и паховых лимфатических узлов, что зависело от пути инфицирования.

Одной из клинических особенностей туляремии является длительная лихорадка, которая сохранялась, по нашим наблюдениям, от 6 до 14 дней, у одного из пациентов, не получавших лечения, — до 56 дней, что соответствует данным литературы [19]. При туляремии также возможна диссоциация между частотой пульса и температурой [19]. Мы не анализировали это соотношение по причине отсутствия необходимой информации в медицинской документации.

Являясь продуцентом  $\beta$ -лактамаз, возбудитель, естественно, устойчив к бета-лактамам антибиотикам [3], которые получали 58% пациентов в качестве стартовой терапии. Массивность антибактериальной терапии в виде нескольких курсов препаратов преимущественно широкого спектра действия, которые получали пациенты, можно объяснить тем, что антибиотики назначали без учета предполагаемого возбудителя инфекции — *Francisella tularensis*.

### Заключение

Таким образом, Архангельская область является эндемичным регионом по туляремии, где эта инфекция сохраняет свою актуальность, спорадические случаи регистрируются ежегодно с резким ростом в отдельные годы. Заболеваемость людей может быть индикатором эпизоотического неблагополучия местности.

В структуре клинических форм чаще регистрировались бубонная и язвенно-бубонная (89,6%) формы с локализацией бубонов в паховой и бедренной областях (92,2%).

Частота диагностических ошибок догоспитального этапа составила 54,1%. Возможными причинами негладкого течения туляремии с нагноением бубонов были поздняя диагностика на догоспитальном этапе по причине отсутствия настороженности в отношении данной инфекции у врачей первичного звена здравоохранения, несвоевременное обращение за медицинской помощью пациентов и как следствие — отсроченное назначение антибактериальной терапии.

Практическим врачам, несмотря на многообразие клинических проявлений туляремии, необходимо помнить о наиболее манифестных симптомах болезни, которыми являются сочетание лихорадки и лимфаденита. Своевременная диагностика и терапия болезни являются залогом неосложненного течения болезни.

### Литература

1. Ющук, Н.Д. Туляремия / Н.Д. Ющук, Г.Н. Кареткина // Врач: Ежемесячный научно-практический и публицистический журнал. — 2006. — № 4. — С. 22–26.
2. Евстегнеева, В.А. О нейросетевом моделировании и прогнозировании эпизоотий туляремии на территории Тульской области / В.А. Евстегнеева, Т.В. Честнова, О.Л. Смольянинова // Вестник новых медицинских технологий. — 2014. — № 1. — С. 1–9.
3. Maurin M. Tularemia: clinical aspects in Europe / M. Maurin, M. Gyuranecz // Lancet Infectious Diseases. — 2016. — №16. — P. 113-124.
4. Dennis, D.T. Tularemia as a biological weapon medical and public health management / D.T. Dennis, T.V. Inglesby, D.A. Henderson // The Journal of the American medical association. — 2001. — №21 — P. 2763-2773.
5. Ираклионова, Н.С. Природные очаги опасных и особо опасных возбудителей инфекционных заболеваний.

Туляремия / Н.С. Ираклионова, Е.Б. Сысуев, Е.С. Мась // Успехи современного естествознания. — 2013. — № 9. — С. 118–119.

6. Feldman, K.A. Tularemia. Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2003. — № 6, P. 725-730.

7. Топорков, В.П. Состояние заболеваемости туляремией в Федеральных округах Российской Федерации с 1998 по 2005 год / В.П. Топорков, Л.Н. Величко, А.С. Васенин // Проблемы особо опасных инфекций. — 2007. — Т. 93. — С. 46–48.

8. Окунев, Л.П. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация в природных очагах туляремии сибирского и дальневосточного Федеральных округов в 2010 г. и прогноз на 2011 г. / Л.П. Окунев, А.В. Мазепа // Проблемы особо опасных инфекций. — 2011. — Т. 107. — С. 29–30.

9. Попов, В.П. Эпизоотологическая и эпидемиологическая обстановка в природных очагах туляремии на территории Центрального федерального округа Российской Федерации в 1992–2011 гг. / В.П. Попов, Д.С. Орлов, В.Е. Безсмертный // Проблемы особо опасных инфекций. — 2012. — Т. 114, № 4. — С. 10–14.

10. Безсмертный, В.Е. К оценке эпидемической и эпизоотической ситуации по туляремии в Российской Федерации / В.Е. Безсмертный, В.В. Горшенко, В.П. Попов // Проблемы особо опасных инфекций. — 2008. — Т. 96. — С. 8–12.

11. Профилактика туляремии. Санитарно-эпидемиологические правила СП3.1.7.2642 — 10.

12. OIE Manual of Diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals Sixth Edition, 2008.

13. Демидова, Т.Н. Анализ заболеваемости туляремией в Архангельской области / Т.Н. Демидова, В.В. Горшенко, И.С. Мещерякова // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2014. — № 25. — С. 60–62.

14. Архангельская область. Режим доступа: <http://WWW.Arhangelskobl.ru>.

15. Официальный сайт Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека по Архангельской области. — Режим доступа: <http://29.gospotrebnadzor.ru>.

16. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Архангельской области в 2011 году : региональный доклад, 2012. — С. 16.

17. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотическая и эпидемиологическая ситуация по туляремии в Российской Федерации в 2015 году и прогноз на 2016 год / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — №1. — С. 28–32.

18. Никифоров, В.В. Туляремия: от открытия до наших дней / В.В. Никифоров, Г.Н. Кареткина // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, №1. — С. 67–76.

19. Hepburn, M.J. Tularemia / M.J. Hepburn, A.M. Friedlander, Z.F. Dembek // Medical Aspects of Biological Warfare. — 2007. — P. 167-184.

20. Мусабекова, И.Н. Туляремия в Актюбинской области / И.Н. Мусабекова // Медицинский журнал западного Казахстана. — 2012. — № 4. — С. 128–129.

21. Ellis, J. Tularemia / J. Ellis, P. Oyston, M. Green, R. Titball // Clinical microbiology reviews. — 2002. — № 4. — P. 631–646.

22. Внутренние болезни по Тинсли Р. Харрисону / Э. Фаучи [и др.]. — М.: Практика — Мак-Гроу-Хилл (совместное издание), 2005. — С. 1183–1187.

## References

1. Yuschuk, N.D. Tularemia / N.D. Yuschuk, G.N. Karetkina // Vrach: Ezhemesyachnyy nauchno-prakticheskiy i publitsisticheskiy zhurnal. — 2006. — N4. — S. 22-26.

2. Evstegneeva, V.A. O neyrosetevom modelirovani i prognozirovani epizootiy tulyaremii na territorii Tulskey oblasti / V.A. Evstegneeva, T.V. Chestnova, O.L. Smolyaninova // Vestnik novykh meditsinskih tehnologiy. — 2014. — # 1. — S. 1-9.

3. Maurin M. Tularaemia: clinical aspects in Europe / M. Maurin, M. Gyuranecz // Lancet Infectious Diseases. — 2016. — №16. — P. 113-124.

4. Dennis, D.T. Tularemia as a biological weapon medical and public health management / D.T. Dennis, T.V. Inglesby, D.A. Henderson // The Journal of the American medical association. — 2001. — №21 — P. 2763-2773.

5. Iraklionova, N.S. Prirodnyye ochagi opasnykh i osobo opasnykh vzbuditeley infektsionnykh zabolevaniy. Tulyaremia / N.S. Iraklionova, E.B. Syisuev, E.S. Mas // Uspehi sovremennogo estestvoznaniya. — 2013. — # 9. — S. 118-119.

6. Feldman, K.A. Tularemia. Journal of the American Veterinary Medical Association. — 2003. — № 6, P. 725-730.

7. Toporkov, V.P. Sostoyanie zabolevaemosti tulyaremii v Federalnykh okrugakh Rossiyskoy Federatsii s 1998 po 2005 god / V.P. Toporkov, L.N. Velichko, A.S. Vasenin // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2007. — Т. 93. — S. 46-48.

8. Okunev, L.P. Epizootologo-epidemiologicheskaya situatsiya v prirodnykh ochagakh tulyaremii sibirskogo i dalnevostochnogo Federalnykh okrugov v 2010 g. i prognoz na 2011 g. / L.P. Okunev, A.V. Mazepa // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2011. — Т. 107. — S. 29-30.

9. Popov, V.P. Epizootologicheskaya i epidemiologicheskaya obstanovka v prirodnykh ochagakh tulyaremii na territorii Tsentralnogo federalnogo okruga Rossiyskoy Federatsii v 1992–2011 gg. / V.P. Popov, D.S. Orlov, V.E. Bezsmertnyy // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2012. — Т. 114, # 4. — S. 10–14.

10. Bezsmertnyy V.E., Gorshenko V.V., Popov V.P. K otsenke epidemicheskoy i epizooticheskoy situatsii po tulyaremii v Rossiyskoy Federatsii. // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2008. — Т. 96. — S. 8-12.

11. Profilaktika tulyaremii. Sanitarно-epidemiologicheskie pravila SP3.1.7.2642 — 10.

12. OIE Manual of Diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals Sixth Edition, 2008.

13. Demidova, T.N. Analiz zabolevaemosti tulyaremii v Arhangelskoy oblasti / T.N. Demidova, V.V. Gorshenko, I.S. Mescheryakova // Dalnevostochnyy zhurnal infektsionnoy patologii. — 2014. - # 25. — S. 60-62.

14. Arhangelskaya oblast. Rezhim dostupa: <http://WWW.Arhangelskobl.ru>.

15. Ofitsialnyy sayt Upravleniya Federalnoy sluzhby po nadzoru v sfere zaschityi prav potrebitelya i blagopoluchiya cheloveka po Arhangelskoy oblasti. Rezhim dostupa: <http://29.gospotrebnadzor.ru>.

16. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Arhangelskoy oblasti v 2011 godu / regionalnyy doklad, 2012. — S.16.

17. Kudryavtseva, T.Yu. Epizooticheskaya i epidemiologicheskaya situatsiya po tulyaremii v Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu i prognoz na 2016 god. / T.Yu. Kudryavtseva, D.V. Trankvilevskiy, A.N. Mokrievich, V.P. Popov, N.S. Morozova // Problemy osobo opasnykh infektsiy. — 2016. — # 1. — S. 28-32.

18. Nikiforov, V.V. Tulyaremiya: ot otkryitiya do nashih dney / V.V. Nikiforov, G.N. Karetkina // Infektsionnyie bolezni. — 2007. — Т.5 — # 1. — S. 67-76.

19. Hepburn, M.J. Tularemia / M.J. Hepburn, A.M. Friedlander, Z.F. Dembek // Medical Aspects of Biological Warfare. — 2007. — P. 167-184.

20. Musabekova, I.N. Tulyaremiya v Aktyubinskoy oblasti / I.N. Musabekova // Meditsinskiy zhurnal zapadnogo Kazahstana. — 2012. — # 4. — S. 128-129.

21. Ellis J. Tularemia /J. Ellis, P. Oyston, M. Green, R. Titball // Clinical microbiology reviews. — 2002. — № 4. — P. 631-646.

22. Vnutrennie bolezni po Tinsli R. Harrisonu. / E. Fauchi [i dr.]. — M.: Praktika — Mak-Grou-Hill (sovместное издание), 2005. — S.1183-1187.

---

*Авторский коллектив:*

*Титова Лариса Владимировна* — профессор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-921-240-46-40, e-mail: titovalav@mail.ru

*Самодова Ольга Викторовна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

*Кригер Екатерина Анатольевна* — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

*Гордиенко Татьяна Александровна* — начальник отдела санитарного надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Архангельской области; тел.: 8(8182)20-06-56; e-mail: arkh@29.rospotrebnadzor.ru

*Круглова Наталья Владимировна* — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-902-199-84-15, e-mail: nataschacruglova@yandex.ru

*Щепина Ирина Валентиновна* — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, заведующая детским отделением Центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы, к.м.н.; тел.: +7-911-596-88-04, e-mail: irendoc@yandex.ru

*Гонтова Юлия Валерьевна* — врач детского отделения Центра инфекционных болезней Архангельской областной клинической больницы; тел.: +7-911-557-49-96, e-mail: ord.4io@aokb.ru

## УРОВЕНЬ ГАЛЕКТИНА-3 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

В.А. Ковалева, Н.С. Жевнерова, Т.В. Антонова

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

### **The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C**

V.A. Kovaleva, N.S. Zhevnerova, T.V. Antonova

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

#### **Резюме**

*Цель:* оценить уровень галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от биохимической активности гепатита, стадии фиброза печени, с учетом инсулинорезистентности и избыточной массы тела.

*Материалы и методы.* Содержание галектина-3 в сыворотке крови определили у 78 больных хроническим гепатитом С в возрасте от 20 до 55 лет с малосимптомным течением заболевания и минимально выраженным фиброзом печени в большинстве случаев. Оценивали связь между содержанием галектина-3 в крови и метаболическими нарушениями, биохимической активностью гепатита, стадией фиброза печени.

*Результаты.* У пациентов с нормальной активностью АлАТ (42% обследованных) средний уровень галектина составил 3,17 (1,23; 5,94) нг/мл. Повышенный уровень гамма-глобулинов в крови был отмечен у 21 больного, у 15 из них также был повышен уровень галектина-3. У больных, инфицированных вирусом генотипа 1b, уровень галектина-3 был выше, чем при других генотипах. При высокой вирусной нагрузке (>500 000 МЕ/мл) средний уровень галектина-3 был выше, чем при низкой.

У трети пациентов с избыточной массой тела уровень галектина-3 был выше нормы.

ИР диагностировали у большинства (61,5%) обследованных больных, также у этих пациентов наблюдалось повышение уровня галектина-3. При сравнении уровней галектина у больных с разной степенью фиброза достоверные различия были выявлены только при F0 – F2 ( $p=0,033$ ).

*Заключение.* Уровень сывороточного галектина-3 был повышен у большинства больных хроническим гепатитом С.

Максимальное повышение уровня галектина-3 отмечалось у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3). Прослеживается связь между уровнем галектина-3 и такими составляющими метаболического синдрома, как индекс массы тела и инсулинорезистентность.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, галектин-3, фиброз печени, инсулинорезистентность, метаболический синдром.

#### **Abstract**

*Aim.* to assess galectin-3 level in the serum of HCV patients according to the biochemical activity of hepatitis, liver fibrosis, in view of insulin resistance and overweight.

*Materials and methods:* The content of serum galectin-3 was detected in 78 patients with chronic hepatitis C in age from 20 to 55 years with oligosymptomatic course of the disease and minimally expressed liver fibrosis in most cases. We evaluated the association between the content of galectin-3 in the blood and metabolic disorders, biochemical activity of hepatitis and fibrosis of the liver.

*Results:* In patients with normal ALT levels (42% of the patients), the average level of galectin was 3.17 (1.23; 5.94) ng / ml.

Elevated levels of gammaglobulin in blood was noted in 21 patients, 15 of them also had elevated levels of galectin-3.

Patients infected with genotype 1b, galectin-3 was higher than other genotypes.

With a high viral load (> 500,000 IU / mL), the average level of galectin-3 was higher than the lowest.

One-third of patients with overweight levels of galectin-3 was higher than normal.

MI was diagnosed in the majority (61.5%) examinees, and in these patients, there was an increase level of galectin-3.

When comparing the levels of galectin in patients with varying degrees of fibrosis, significant differences were found only when F0 – F2 ( $p = 0,033$ ).

*Conclusion:* The galectin-3 serum level was elevated in most patients with chronic hepatitis C. The maximum increase in galectin-3 was observed in patients with severe liver fibrosis (F3). The connection between the level of galectin-3 and the metabolic syndrome components such as body mass index, and insulin resistance was found.

**Key words:** chronic hepatitis C, galectin-3, liver fibrosis, insulin resistance, metabolic syndrome.

## Введение

Хронический гепатит С (ХГС) является серьезной проблемой практического здравоохранения. Несмотря на очевидные успехи в разработке противовирусной терапии и оптимистичные перспективы в отношении возможности излечения, и, следовательно, благоприятного исхода заболевания, интерес к изучению механизмов развития этой инфекции не ослабевает. Очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, длительное бессимптомное течение, манифестация заболевания на поздних стадиях, исход в цирроз печени и развитие гепатоцеллюлярной карциномы. Ключевым вопросом остается процесс прогрессирования фиброза печени у лиц с HCV-инфекцией: с научной точки зрения, требуется уточнение молекулярных механизмов развития фиброза печеночной ткани, ассоциированных с вирусом гепатита С, и оценка факторов, влияющих на темпы его прогрессирования. Бесспорно, понимание механизмов развития фиброза печени при ХГС имеет практическое значение для определения прогноза развития заболевания, рисков неблагоприятного исхода, возможности управлять этим процессом на разных его стадиях.

Установлено значение ряда факторов, которые могут оказывать отрицательное влияние на естественное течение гепатита С: возраст старше 40 лет к моменту инфицирования, мужской пол, раса (не европейская), злоупотребление алкоголем, ожирение, нарушение обмена железа, метаболический синдром [1].

Последнее время пристальное внимание уделяется изучению влияния различных метаболических показателей на течение ХГС, что вполне оправдано в связи с пониманием синдрома гепатита любого происхождения как метаболической проблемы организма. При ХГС дополнительный интерес к обменным нарушениям обусловлен способностью вируса гепатита С быть инициатором или ко-фактором в развитии значимых для течения заболевания нарушений обмена, в частности углеводно-жирового. Так, например, известным является факт влияния инсулинорезистентности (ИР) на течение ХГС, причем в ее развитии установлена роль вируса гепатита С генотипа 1b в ингибировании инсулинового каскада [2–4]. Это обстоятельство объясняет значительно более частое выявление сахарного диабета 2 типа и ИР при ХГС по сравнению с больными хроническим гепатитом В и лицами без вирусного гепатита. То есть сахарный диабет 2 типа и ИР имеют патогенетические связи с ХГС [5–8]. Имеются свидетельства связи ускорения темпов прогрессирования фиброза печени при ХГС с ИР [3].

Продолжается активный поиск маркеров, отражающих наличие и процесс развития фиброза

печени. Прогрессирование фиброза печени имеет нелинейный характер и длится, как правило, в течение 20–40 лет от момента инфицирования [9]. В связи с этим интерес представляет изучение гликопротеина галектин-3 при ХГС, который является медиатором фиброза, воспаления, роста и пролиферации фибробластов различных тканей [10].

Галектин-3 — это белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству лектинов, в состав которого входит более десяти белков [11].

Лектины — углеводсвязывающие белки неиммунного происхождения. Связываясь с гликоконъюгатами клетки, они принимают непосредственное участие в разнообразных процессах меж- и внутриклеточного узнавания [12]. Интерес к исследованию галектинов вызван тем, что они экспрессируются на различных видах клеток и вовлечены в апоптоз, регуляцию клеточного цикла, некоторые из них являются маркерами трансформации клетки и медиаторами воспаления [13].

Галектин-3 присутствует в норме в эпителиальных клетках и различных клетках воспалительного инфильтрата многих органов, включая макрофаги, а также в дендритные клетки и клетки Купфера. Показано, что галектин-3 обнаруживается как вне, так и внутри клеток. Он является компонентом гетерогенного ядерного рибонуклеарного белка (hnRNP), фактора сплайсинга пре-mRNA [14]. Установлена способность этого лектина контролировать клеточный цикл и препятствовать апоптозу Т-клеток через регуляторы апоптоза Bcl-2 [15]. Кроме того, галектин-3, секретлируемый моноцитами/макрофагами и эпителиальными клетками, способен как внеклеточная молекула активировать различные клетки: моноциты/макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы и лимфоциты [16].

Выявлено увеличение экспрессии этого лектина при воспалении, пролиферации и дифференцировке клеток при трансактивации вирусными протеинами. Установлено неоднозначное влияние этого лектина на неопластическую трансформацию. Обнаружено повышение экспрессии галектина-3 при различных типах лимфом, раке щитовидной железы [17], ее корреляция со степенью гистологической дедифференцировки и злокачественностью первичной опухоли мозга [11]. В то же время экспрессия этого лектина снижается при других типах злокачественных образований, например, при раке толстой кишки, молочной железы, яичников и шейки матки [18, 19].

Известно, что центральным звеном фиброгенеза является активация фибробластов в миофибробластах. Установлено, что галектин-3 является фактором активации фибробластов и синтеза коллагена, участвует в развитии и прогрессировании фиброза в миокарде, печени, легких, почках [20].

В настоящее время накоплена информация о роли галектина-3 в развитии сердечной недостаточности (СН), прогрессировании фиброза предсердий, ремоделировании сердца. Установлено, что экспрессия галектина-3 минимальна или практически отсутствует у здоровых лиц и у пациентов во время ремиссии либо в компенсаторной стадии СН, в то же время она максимальна на пике развития фиброза и воспаления.

При проведении клинических исследований было установлено, что экспрессия галектина-3 увеличивается у пациентов со сниженной функцией выброса левого желудочка независимо от этиологии СН, что послужило поводом рассматривать плазменное содержание галектина-3 как маркер последней [21, 22].

Установлены связи между уровнем галектина-3 в крови у пациентов с метаболическим синдромом и возрастом, функциональными и обменными нарушениями. Так, уровень галектина-3 коррелировал с возрастом ( $r=0,318$ ;  $p<0,001$ ), то есть у молодых пациентов его уровень был ниже. Высокий уровень галектина-3 обнаружен у пациентов с выраженной почечной дисфункцией ( $r=-0,619$ ;  $p<0,001$ ) [24]. В работе В.А. Ионина и др. [25] продемонстрирована связь галектина-3 с метаболическим синдромом, причем уровень галектина-3 был выше в случаях сочетания у пациентов метаболического синдрома с фибрилляцией предсердий.

При имеющихся признаках метаболического синдрома выявлена статистически достоверная связь между индексом массы тела (ИМТ) и уровнем галектина-3 ( $r=-0,154$ ;  $p=0,022$ ). Кроме того, снижение уровня галектина-3 напрямую коррелирует с уменьшением проявлений ИР, что также подтверждает связь этого показателя с метаболическим синдромом [20].

В работе О.М. Драпкиной и др. [20] показана связь уровня галектина со степенью выраженности фиброза печени при неалкогольной жировой болезни печени. При том, что информация о галектине-3 при повреждениях печени ограничена небольшим числом исследований, но они показывают участие этого лептина в развитии фиброза при различных воспалительных заболеваниях печени.

Установлено в эксперименте, что экспрессия галектина-3 активируется при воспалительном заболевании печени и является связанной в пространстве и времени с индукцией и разрешением фиброза печени. Нарушение в гене галектина-3 блокирует активацию фибробластов и экспрессию проколлагена *in vitro* и *in vivo*, что заметно снижает фиброзирование печени [21].

Показано, что экспрессия галектина-3 увеличивается при фиброзе печени независимо от иницирующего агента или прогресса заболевания [22]. В экспериментах *in vitro* и различных эксперимен-

тальных моделях повреждений печени и фиброза продемонстрировано, что галектин-3 активирует пролиферацию клеточных культур и также включается в активацию миофибробластов. У пациентов с циррозом галектин-3 не выделялся печенью, а его экспрессия в гепатоцитах цирротической печени является индуцированной [23].

Таким образом, галектин-3 может рассматриваться как возможный маркер фиброза печени при ХГС. Ранее установленная связь этого показателя с метаболическим синдромом послужила основанием для проведения настоящего исследования.

**Цель исследования** — оценить уровень галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от биохимической активности гепатита, стадии фиброза печени, с учетом инсулинорезистентности и избыточной массы тела.

#### Материалы и методы

Обследовано 78 больных ХГС (ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, КИБ им. С.П. Боткина). Среди обследованных было 33 мужчины (42%) и 45 женщин (58%) в возрасте от 20 до 55 лет. Диагноз ХГС установлен на основании клинико-анамнестических, эпидемиологических, биохимических данных, обнаружения в крови маркеров вируса (HCVAb, HCV-RNA). Критериями исключения были признаки субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени (по Child-Pugh, 1973), возраст старше 55 лет, хронические заболевания печени другой этиологии, приём гепатотоксичных и иммуносупрессивных препаратов, потребление наркотических средств, хронический алкоголизм, сахарный диабет, неконтролируемая и симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, тяжелая сопутствующая соматическая патология.

В исследование включены пациенты с малосимптомным течением болезни, с незначительными жалобами диспептического (32%) и/или астеновегетативного (34,7%) характера. При опросе 44% пациентов указывали на периодически возникающую или постоянную «тяжесть» в правом подреберье. Несмотря на то, что ХГС у большинства пациентов (90,1%) был выявлен при профилактических осмотрах, при подробном сборе анамнеза наличие каких-либо клинических проявлений ХГС отмечали 62,7% пациентов. У 34,7% больных при объективном обследовании определялось незначительное увеличение размеров печени, что подтверждали результаты УЗИ.

Лабораторное исследование больных включало определение в крови активности АлАТ, уровня общего билирубина, тимоловой пробы, общего белка и его фракций. Уровень общего билирубина сыворотки крови в среднем составил 9,00 мкмоль/л (7,00; 13,5). У 83% пациентов показатель был в пре-

делах нормы, у 17% был повышен не более чем в 2 раза по сравнению с нормой. Активность АЛАТ в исследуемой группе составила в среднем 52,0 ед/л (29,0; 122,0), у 42% пациентов была в пределах нормы; в 47% случаев была не выше 120 Ед/л (3-кратное увеличение по сравнению с нормой). Средний показатель тимоловой пробы составил 3,6 ед/л (1,9; 5,4), повышение тимоловой пробы (более 5 ед.) выявлено у 30%. Средний уровень  $\gamma$ -глобулинов в крови у обследованных не отличался от показателя здоровых лиц – 17,4% (14,9; 19,2), в то же время у 33% пациентов был выше нормы (более 19%) и составил в среднем 21,35%.

Стадию фиброза печени (по шкале METAVIR) определяли методом непрямой ультразвуковой эластографии печени (Fibroscan) у 73 пациентов: у 72,6% обследованных был диагностирован фиброз печени F0–F1, у 27,4% – более тяжелые стадии фиброза. Выраженный фиброз печени (F3–F4) выявлен в 12,8% случаев.

В соответствии с задачами исследования проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ) с помощью индекса Кетле (кг/м<sup>2</sup>).

Содержание иммунореактивного инсулина и галектина-3 в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «DRG Insulin ELISA (EIA – 2935)» (DRG Diagnostics, США). Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс НОМА-ИР (Matthews D., 1985): (глюкоза натощак, ммоль/л × инсулин натощак мкЕд/мл /22,5). Наличие ИР подтверждали, если индекс НОМА-ИР был равен или более 2,77.

Полученные данные обрабатывали в статистической программе SPSS 16.0 for Windows. Использовали параметрические и непараметрические методы сравнения, исходя из характера распределения числовых данных, изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали:  $M \pm m$  – среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение (при нор-

мальном распределении данных), Me (25%; 75%) – медиана (25-й; 75-й процентиля) для отличных от нормального распределений, n – число обследованных. Значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Уровень галектина-3 в сыворотке крови здорового человека колеблется в пределах от 0 до 2,28 нг/мл. У пациентов с ХГС средний уровень галектина-3 был выше показателя здоровых лиц и составил 3,64 (1,48;5,25) нг/мл. У большинства обследованных (69,2%) уровень галектина-3 был повышен (среднее значение 3,64 нг/мл.), у 31% – был в пределах нормы (среднее значение 1,14 нг/мл).

При изучении уровня галектина-3 в исследуемой группе пациентов не выявлено корреляции этого показателя с полом ( $r = -0,51$ ,  $p = 0,659$ ) и возрастом пациентов ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,925$ ). У 27 больных давность заболевания составила более 8 лет, у 21 больных – менее 3 лет, у 28 больных – от 3 до 8 лет. Корреляционный анализ не выявил достоверных различий уровня галектина-3 у больных с разной продолжительностью заболевания ( $r = -0,089$ ,  $p = 0,443$ ). Вместе с тем, наибольший уровень галектина-3 наблюдался у пациентов со сроками заболевания более 8 лет, что согласуется с данными литературы об увеличении экспрессии галектина-3 по мере прогрессирования фиброза и воспаления (22) (табл. 1).

У большинства больных ХГС активность АЛАТ была в норме или незначительно повышена. У 33 пациентов с нормальной активностью АЛАТ (42% обследованных) средний уровень галектина составил 3,17 (1,23;5,94) нг/мл. В случаях с повышенной активностью АЛАТ (до 120 Ед/л, у 37 человек) средний уровень галектина-3 был несколько выше – 4,13 (2,63;5,27) нг/мл. Выраженный цитолитический синдром (при активности АЛАТ выше нормы в 4–5 раз) был выявлен у 4 обследованных пациентов, средний уровень галектина-3 в группе составил 4,025(1,64;11,04) нг/мл.

Таблица 1

### Содержание галектина-3 в сыворотке крови больных ХГС в зависимости от пола, возраста и продолжительности заболевания

Сравниваемые характеристики		n – число обследованных	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Пол	Мужской	33	3,94 (1,41; 6,84)	>0,05
	Женский	45	3,43 (1,87; 5,04)	
Возраст	Меньше 40	49	3,96 (2,02; 5,63)	>0,05
	≥40	29	3,11 (1,47; 4,57)	
Продолжительность заболевания	Меньше 3 лет	21	2,31 (1,23; 5,94)	>0,05
	Больше 8 лет	27	4,13 (1,37; 5,30)	

Корреляции между уровнем галектина-3 и активностью АлАТ не выявлено ( $r=0,045$ ,  $p=0,693$ ).

Известно, что галектин-3 является маркером системного воспаления. Выраженность мезенхимально-воспалительного процесса в ткани печени мы определяли по уровню тимоловой пробы и гамма-глобулинов в крови пациентов. Те или иные биохимические признаки мезенхимально-воспалительного синдрома встречались у 69,2% пациентов. Тимоловая проба была повышена у 17 человек, у 11 из них наблюдалось увеличение уровня галектина-3. Повышенный уровень гамма-глобулинов в крови был отмечен у 21 больного, у 15 из них также был повышен уровень галектина-3. Средние показатели галектина-3 представлены в таблице 2.

У 73 пациентов методом ПЦР был определен генотип HCV. ХГС, вызванный вирусами генотипа

1b и 3a, среди обследованных больных встречался с примерно одинаковой частотой (34 и 30 человек соответственно), у девяти пациентов выявлен вирус генотипа 2. У больных, инфицированных вирусом генотипа 1b, уровень галектина-3 был выше, чем при других генотипах (табл. 3).

Вирусную нагрузку определяли у 61 пациента. При высокой вирусной нагрузке ( $>500\ 000$  МЕ/мл) средний уровень галектина-3 был выше, чем при низкой.

При определении уровня галектина-3 у пациентов с различными степенями фиброза печеночной ткани выяснилось, что он достигал наибольших значений на стадии фиброза F3. Так же галектин-3 был повышен при F0 – F1 (68% пациентов). При F2 средний уровень галектина-3 оставался в пределах нормы, а при F4 был незначительно выше нормы (табл. 4).

Таблица 2

### Уровень галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от биохимических характеристик гепатита

Биохимические показатели/характер изменения		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Активность АлАТ (Е/л)	$\leq 80$	52	3,32 (1,62; 5,04)	$>0,05$
	$> 80$	26	3,81 (1,43; 6,74)	
Тимоловая проба (Ед)	$\leq 5$	40	3,81 (1,40; 5,18)	$>0,05$
	$> 5$	17	3,61 (1,41; 5,04)	
Уровень $\gamma$ -глобулинов (%)	$\leq 19$	21	3,61 (1,88; 5,04)	$>0,05$
	$> 19$	42	3,81 (1,46; 6,14)	

Таблица 3

### Уровень галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от вирусологических показателей

Вирусологический показатель		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Генотип вируса гепатита С	Генотип 1	34	4,07 (1,87; 5,46)	$>0,05$
	Генотип 3	30	3,17 (1,31; 4,42)	
Вирусная нагрузка МЕ/мл	$\geq 500\ 000$	34	4,12 (1,56; 6,18)	$>0,05$
	$< 500\ 000$	28	3,14 (1,39; 5,02)	

Таблица 4

### Содержание галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от стадии фиброза печени

Сравниваемые характеристики		n – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Me (25%;75%)	p
Стадия фиброза печени	F0	35	3,96 (1,45; 5,30)	См. примечание к таблице 4
	F1	17	3,75 (2,14; 5,54)	
	F2	10	1,53 (0,93; 3,48)	
	F3	4	4,43 (1,30; 6,28)	
	F4	6	2,95 (1,36; 6,56)	
Стадия фиброза	F0 – F1	53	3,94 (1,85; 5,52)	0,096
	F2 – F4	20	2,70 (1,00; 4,56)	

F0 – F1  $>0,05$ , F0 – F2  $p=0,033$ , F0 – F3  $p>0,05$ , F0 – F4  $p>0,05$ , F1 – F2  $p>0,05$ , F1 – F3  $p>0,05$ , F1 – F4  $p>0,05$ , F2 – F3  $p>0,05$ , F2 – F4  $p>0,05$ , F3 – F4  $p>0,05$ .

В исследуемой группе больных ХГС выявлены компоненты метаболического синдрома: у 45% пациентов обнаружен повышенный ИМТ, у большинства больных (62%) диагностирована ИР. У трети пациентов с избыточной массой тела уровень галектина-3 был выше нормы.

ИР диагностировали у большинства (61,5%) обследованных больных, также у этих пациентов наблюдалось повышение уровня галектина-3 (табл. 5).

При сравнении уровней галектина у больных с разной степенью фиброза достоверные различия были выявлены только при F0 – F2 ( $p = 0,033$ ).

Таким образом, уровень галектина-3 в сыворотке крови был повышен у большинства обследованных больных хроническим гепатитом С. Максимальное повышение уровня галектина-3 отмечалось у пациентов с выраженным фиброзом печени (F 3). Прслеживается связь между уровнем галектина-3 и такими компонентами метаболического синдрома, как индекс массы тела, и инсулинорезистентность.

Таблица 5

**Содержание галектина-3 в крови больных ХГС в зависимости от наличия инсулинорезистентности и избыточной массы тела**

Показатель		п – число пациентов	Уровень галектина-3 (нг/мл) Ме (25%;75%)	p
Индекс массы тела	Повышен	35	4,00 (1,45; 6,83)	>0,05
	В норме	43	3,20 (1,99; 4,98)	
Инсулинорезистентность	Есть	48	3,65 (1,51;5,19)	>0,05
	Нет	29	3,19 (1,37; 5,38)	

#### Литература

1. Рудакова, А.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип) в России: затраты и эффективность / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 91–98.
2. Douglas M.W., George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic hepatitis C // World J Gastroenterol. 2009 Sept; 15(35): 4356–4364.
3. Антонова, Т.В. Содержание лептина и адипонектина в крови у больных хроническим гепатитом С с нарушениями углеводно – жирового обмена / Т.В. Антонова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2014. – Т. 6, № 3. – С. 71–78.
4. Lonardo A., Ballestri S., Adinolfi L.E. et al. Hepatitis C virus – infected patients are 'spared' from the metabolic syndrome but not from insulin resistance. A comparative study of nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus – related steatosis // Can J Gastroenterol. 2009; 23(4): 273–278.
5. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology. 2004; 126:840 – 848.
6. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // Журнал инфектологии. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 91–96.
7. Трифонова, Г.Ф. Острый и хронический гепатит С в Российской Федерации в 1994–2013 гг. / Г.Ф. Трифонова [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2014. – Т. 4, № 3. – С. 267–274.
8. Dumic J, Dabelic S, Flo gel M. Galectin – 3: an open – ended story. // Biochim Biophys Acta 2006; 1760:616 – 35
9. Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R, Bruni CB. Galectin genes: regulation of expression. // Glycoconj J. 2004;19:441 – 449.
10. Troncoso M.F., Elola M.T., Croci D.O., Rabinovich G.A. Integrating structure and function of 'tandem – repeat' galectins. // Front Biosci (Schol Ed). 2012;4:864 – 887.
11. Patterson R.J., Wang W., Wang J.L. Understanding the biochemical activities of galectin – 1 and galectin – 3 in the nucleus // Glycoconjugate J. 2004;19: 499 – 506.

12. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins // Biochim Biophys Acta. – 2002; 1572: 263 – 273.
13. Yang R.Y., Hsu D.K., Liu F.T. Expression of galectin – 3 modulates T – cell growth and apoptosis. // Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:6737 – 6742.
14. Юшков, П.В. Галектин – 3 в дифференциальной диагностике и прогнозировании фолликулярных опухолей щитовидной железы / П.В. Юшков, С.С. Антонова, А. Бартолази // Архив патологии. – 2004. – Т. 66, № 2. – С. 39–42.
15. Califice S, Castronovo V, Van Den Brùle F. Galectin – 3 and cancer (Review). // Int J Oncol. 2004;25:983 – 992.,
16. Fukumori T, Kanayama HO, Raz A. The role of galectin – 3 in cancer drug resistance. // Drug Resist Updat. 2007;10:101 – 108.
17. Neil C. Henderson , Alison C. Mackinnon , Sarah L. Farnworth , Françoise Poirier , Francesco P. Russo, John P. Iredale , Christopher Haslett , Kenneth J. Simpson , and Tariq Sethi , Author Affiliations. Galectin – 3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, National Academy of Sciences, 2006;103 (13):5060 – 65
18. Лакомкин, С.В. Галектин – 3 — новый маркер диагностики и прогноза хронической сердечной недостаточности / С.В. Лакомкин, А.А. Скворцов, Т.В. Горюнова // Кардиология. – 2012. – Т. 3. – С. 45–52.
19. Мельник, А.А. Диагностическая ценность галектина – 3 как биомаркера сердечной недостаточности / А.А. Мельник // Здоров'я України. – Київ, 2015. – Т. 2. – С. 32–33.
20. Драпкина, О.М. Прогностическое значение определения уровня галектина – 3 у пациентов с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени / О.М. Драпкина, Т.А. Деева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 40–47.
21. Carla Iacobini, Stefano Menini, Galectin – 3: An emerging all – out player in metabolic disorders and their complications // Glycobiology 2014; 25(2):136 – 150
22. Yilmaz H., Cakmac M., Inan O. Et al. Increased levels of galectin – 3 were associated with prediabetes and diabetes:

new risk factor? // J Endocrinol Invest. 2015 May;38(5):527 – 533.

23. Гямджян, К.А. Галектин – 3: клиническая и прогностическая ценность определения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью / К.А. Гямджян, О.М. Драпкина, М.Л. Максимов // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Т. 82, № 1. – С. 51 – 55.

24. Драпкина, О.М. Применение биологических маркеров в диагностике диастолической сердечной недостаточности / О.М. Драпкина, Ю.В. Дуболазова // АГ. – 2011. – Т.4. – С. 305 – 315.

25. Ионин, В.А. Галектин – 3 у пациентов с метаболическим синдромом и фибрилляцией предсердий / В.А. Ионин [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2014. – Т. 20, № 5. – С. 462 – 469.

#### References

1. Rudakova AV Gusev DA, Uskov AN Lobzin Y. Antiviral therapy of chronic hepatitis C (genotype 1) in Russia: the cost and effectiveness. // Journal of Infectology. 2015-Т.7, №1.- pp 91-98

2. Douglas MW, George J. Molecular mechanisms of insulin resistance in chronic

3. hepatitis C. //World J Gastroenterol. 2009 Sept; 15(35): 4356-4364.

4. T.V. Antonova, N.S. Zhevnerova, M.A. Romanova, A.N. Kholodnaya, D.A.Lioznov

5. The contents of leptin and adiponectin in the blood in patients with chronic hepatitis C with disorders of carbohydrate and fat metabolism// J. Infectology Volume 6, number 3, 2014, p.71-78

6. Lonardo A., Ballestri S., Adinolfi L.E. et al. Hepatitis C virus-infected patients are 'spared' from the metabolic syndrome but not from insulin resistance. A comparative study of nonalcoholic fatty liver disease and hepatitis C virus-related steatosis // Can J Gastroenterol. – 2009. – Vol. 23, № 4. – P. 273-278.

7. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, Moriya K, Koike K. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance.// Gastroenterology. 2004; 126:840-848.

8. Antonova TV Romanova MA Sergeeva EG Chronic hepatitis tit-C in patients with metabolic syndrome-IOM // Journal infektology- 2011, Vol.3, №3.- S.91-96

9. G.F. Trifonova, I.A. Levakova, D.D. Bolsun, S.L. Mukomolov

10. Acute and chronic hepatitis C in the Russian Federation in 1994-2013 years.//

11. Infection and Immunity 2014, T. 4, number 3, pp. 267-274

12. Dumic J, Dabelic S, Flo gel M. Galectin-3: an open-ended story. //Biochim Byophys Acta 2006;1760:616-35

13. Chiariotti L, Salvatore P, Frunzio R, Bruni CB. Galectin genes: regulation of expression.// Glycoconj J. 2004;19:441-449.

14. Troncoso MF, Elola MT, Croci DO, Rabinovich GA. Integrating structure and function of 'tandem-repeat' galectins.// Front Biosci (Schol Ed). 2012;4:864-887.

15. Patterson R.J., Wang W., Wang J.L. Understanding the biochemical activities of galectin-1 and galectin-3 in the nucleus // Glycoconjugate J. – 2004. – №19. – С. 499-506.

16. Lui F.T., Patterson R.J., Wang J.L. Intracellular functions of galectins // Biochim Biophys Acta. – 2002; 1572: 263-273.

17. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis.// Proc Natl Acad Sci USA. 1996;93:6737-6742.

18. Yushkov P.V., Antonova S.S., Bartolazzi A. Galectin-3 in the differential diagnosis and prognosis of follicular thyroid tumors // Archives of Pathology. – 2004. – Т. 66, № 2. – S. 39-42.

19. Califice S, Castronovo V, Van Den Br le F. Galectin-3 and cancer (Review). // Int.J.Oncol. 2004;25:983-992.,

20. Fukumori T, Kanayama HO, Raz A. The role of galectin-3 in cancer drug resistance.// Drug Resist Updat. 2007;10:101-108.

21. Neil C. Henderson , Alison C. Mackinnon , Sarah L. Farnworth , Françoise Poirier, Francesco P. Russo et al.

22. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, National Academy of Sciences, 2006, 103 (13), pp.5060-65

23. Lakomkin SV, Skvortsov AA, Goryunov TW et al. Galectin-3 – A new marker of diagnosis and prognosis of chronic heart failure // Cardiology.- 2012. – №3. – С. 45-52.

24. Melnik AA Diagnostic value of galectin-3 as a biomarker for heart failure / A. A. Miller // Health Protection of Ukraine. -Київ 2015, N № 2.-S.32-33

25. Drapkina O.M., Deeva T.A. Prognostic Significance of galectin-3 measurement in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease//Cardiovascular Therapy and Prevention . 2015;14(5):40-47.

26. Carla Iacobini, Stefano Menini, Article: Galectin-3: An emerging all-out player in metabolic disorders and their complications// Glycobiology (Impact Factor: 3.15). 10/2014; 25(2).

27. Yilmaz H., Cakmac M., Inan O. Et al. Increased levels of galectin-3 were associated with prediabetes and diabetes: new risk factor? //J. Endocrinol Investig. – 2014;

28. Gyamdzhyan KA, Drapkina M., Maksimov L. Galectin-3: Clinical and prognostic value of determination in patients with chronic heart failure patients.// Journal of Cardiac Insufficiency. 2014; 82 (1): 51-55

29. Drapkina Oksana M., Dubolazova Yulia V. Application of biological markers in the diagnosis of diastolic heart failure // AG. 2011. №4. p 305-315

30. Ionin V.A., Listopad O.V., Nifontov S.E., Vasiljeva E.Y., Soboleva A.V., Belyaeva O.D., Baranova E.I. Galectin-3 in atients with metabolic syndrome and atrial fibrillation //Arterial Hypertension 2014;20(5):462-469.

#### Авторский коллектив:

*Ковалева Валерия Александровна* – аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru

*Жевнерова Наталья Сахиевна* – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; к.м.н.; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: infection@spmu.rssi.ru

*Антонова Тамара Васильевна* – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университет имени академика И.П. Павлова; д.м.н. профессор; тел. 8(812)338-70-58, e-mail: antonovavt28@yandex.ru

## НОРМАТИВНОЕ РЕГУЛИРОВАНИЕ ОБЯЗАТЕЛЬНОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА В СИСТЕМЕ УПРАВЛЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬЮ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

А.Е. Зобов, А.А. Кузин, В.В. Колесников

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

**Standard regulation of obligatory immunoprevention of flu in a control system of incidence of health workers**

A.E. Zobov, A.A. Kuzin, V.V. Kolesnikov

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

### Резюме

В статье рассматриваются взаимосвязанные положения федерального законодательства и нормативных правовых актов федеральных органов исполнительной власти, регулирующие вопрос обязательной иммунизации медицинских работников против гриппа в аспекте правовых последствий отказа от неё. Проведён анализ действующих нормативных правовых актов и материалов судебной практики по вопросу проведения обязательной вакцинации медицинских работников против гриппа. По результатам анализа показано, что на сегодняшний день проблемным вопросом является отсутствие чётких нормативно закреплённых критериев отнесения тех или иных категорий медицинского персонала к группе выполняющих работы с больными инфекционными заболеваниями и, соответственно, подлежащих обязательной иммунизации против гриппа. Это не позволяет руководству медицинских организаций конкретно разграничить упомянутые профессии и должности, вследствие чего требование об обязательном проведении профилактических прививок против гриппа тех медицинских работников, обязательная вакцинация которых не предусмотрена, фактически является принуждением к вакцинации. Следовательно, последующее отстранение от работы в случае отказа такого работника от проведения прививки ущемляет его права (поскольку в данном случае, например, время отстранения не подлежит оплате и включению в стаж работы, дающий право на ежегодный оплачиваемый отпуск) и является незаконным.

Предлагается принять в качестве такого критерия закреплённую нормативным актом уполномоченного федерального органа исполнительной власти трудовую функцию для конкретных должностей работников медицинских организаций, предусматривающую выполнение работ с больными инфекционными заболеваниями. Приводятся рекомендации руководителям медицинских организаций, касающиеся издания локальных актов по организации вакцинопрофилактики гриппа и принятия управленческих решений после письменных отказов от вакцинации.

**Ключевые слова:** обязательная вакцинация, грипп, медицинские работники, отказ от прививок.

### Abstract

In article the interconnected provisions of the federal legislation and regulations of federal executive authorities regulating a question of obligatory immunization of health workers against flu in aspect of legal consequences of refusal of her are considered. The analysis of the existing regulations and materials of jurisprudence concerning carrying out obligatory vaccination of health workers against flu is carried out. By results of the analysis it is shown that today a problematic issue is absence of the accurate standardly consolidated criteria of reference of these or those categories of medical personnel to group of the subjects of obligatory immunization performing works with sick infectious diseases and, respectively, against flu. It doesn't allow the management of the medical organizations to differentiate specifically mentioned professions and positions owing to what the requirement about obligatory carrying out preventive inoculations against flu of those health workers whose obligatory vaccination isn't provided actually is compulsion to vaccination. Therefore, the subsequent discharge from work in case of refusal it работнику from carrying out an inoculation strikes at his rights (as in this case, for example, time of discharge isn't subject to payment and inclusion in the length of service granting the right for the annual paid vacation) and is illegal.

It is offered to accept as such criterion the labor function fixed by the statutory act of authorized federal executive authority for concrete positions of employees of the medical organizations providing performance of work with sick infectious diseases. The recommendations to heads of the medical organizations concerning the publication of local acts on the organization of vaccinal prevention of flu and adoption of administrative decisions after written refusals of vaccination are provided.

**Key words:** obligatory vaccination, flu, health workers, refusal of inoculations

## Введение

Иммунизация против гриппа является важным инструментом охраны здоровья медицинских работников при осуществлении профессиональной деятельности и управлении заболеваемостью в целом.

Поскольку грипп имеет достаточно высокую контагиозность и наиболее легко реализуемый в современных условиях механизм передачи (аэрозольный), медицинский работник, оказывающий медицинскую помощь больным с катаральным воспалением верхних дыхательных путей или симптомами инфекционного токсикоза, подвергается значительному риску инфицирования от пациента. Фактором риска заболевания в этом случае является работа в непосредственном контакте (при общении) с больным человеком [13–16, 18, 19]. В то же время заболевшие гриппом медицинские работники, являясь частью госпитальной среды с наличием большого количества восприимчивых людей с ослабленным иммунитетом, при определенных обстоятельствах способны за короткое время сформировать внутрибольничный очаг с высоким уровнем поражённости. Так, согласно данным государственного доклада Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году», доля вспышек с воздушно-капельным путём передачи в общем количестве вспышек инфекционных заболеваний, зарегистрированных в медицинских организациях, составила 37,5 % (в 2013 г. — 34,4 %, в 2012 г. — 39,4 %), из которых грипп составил 9,5 %, 14,3 % и 3,6 % соответственно. Поэтому роль своевременных и эффективных профилактических мероприятий в отношении медицинских работников очевидна.

Профилактика гриппа [3] подразделяется на неспецифическую (приём иммунокорректирующих препаратов, противовирусных химиопрепаратов, интерферона, санитарно-гигиенические и оздоровительные мероприятия) и специфическую, которая предполагает вакцинацию гриппозными вакцинами.

Несмотря на то, что специфическая профилактика является общепризнанной мерой борьбы с гриппом и проводится в Российской Федерации уже более 30 лет [18], уровень «идейного неприятия» вакцинации против гриппа довольно высок и среди населения в целом, и в медицинской среде в частности. Нормативное же регулирование данного вопроса, на наш взгляд, в настоящее время неоднозначное. Проблемный вопрос — отсутствие чёткого нормативного закрепления конкретных категорий медицинских работников, подлежащих

обязательной вакцинации, во взаимосвязи с правовыми последствиями отказа от неё.

**Цель исследования** — анализ действующих нормативно-правовых актов и судебной практики по вопросу проведения обязательной вакцинации медицинских работников против гриппа с целью выработки рекомендаций руководителям медицинских организаций.

**Материалы исследования** — федеральное законодательство Российской Федерации, апелляционные решения судебных органов субъектов Российской Федерации.

## Результаты и обсуждение

В соответствии с действующим законодательством иммунопрофилактика для граждан носит добровольный характер. Право на отказ от вакцинации прямо закреплено пунктом 1 статьи 5 Федерального закона от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (далее — Федеральный закон № 157-ФЗ), не делающим каких бы то ни было исключений.

Напротив, обязательность вакцинопрофилактики для отдельных категорий граждан, которая определяется пунктом 2 статьи 9 Федерального закона № 157-ФЗ, является бланкетной нормой, предполагающей регулирование подзаконными нормативными правовыми актами уполномоченных федеральных органов исполнительной власти. Согласно взаимосвязанным положениям этих нормативных актов, медицинские работники относятся к контингентам с повышенным риском заражения гриппом и высоким риском неблагоприятных исходов заболевания, «подлежащим обязательной вакцинации» [2, 3] против данной инфекции. Ввиду конституционно [1] закреплённого верховенства закона над подзаконными актами требование об обязательности вакцинации, на первый взгляд, не легитимно, что может расцениваться как противоречие между рассматриваемыми положениями Федерального закона № 157-ФЗ. Особую актуальность эта ситуация приобретает в аспекте правовых последствий такого отказа, т.к. согласно статье 76 Трудового кодекса Российской Федерации, работодатель обязан отстранить работника от работы (не допускать к работе) при его отказе от вакцинации, если она является для работника обязательной. Аналогичная прямая норма о том, что «отсутствие профилактических прививок влечёт отказ в приёме граждан на работы или отстранение граждан от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями», закреплена и в самом Федеральном законе № 157-ФЗ (пункт 2 статьи 5). Исчерпывающий перечень таких работ утверждён

постановлением Правительства Российской Федерации от 15.07.1999 г. № 825 (далее – Перечень работ).

По нашему мнению, федеральный законодатель увязывает правовые последствия отказа от вакцинации не с принадлежностью граждан к определённым контингентам, а с фактическим выполнением ими работ, связанных с высоким риском заболевания инфекционными болезнями, которые требуют обязательного проведения профилактических прививок. Легитимность такого вывода подтверждается проведённым нами анализом апелляционных решений судов по данному вопросу [7 – 12]. Анализ показывает, что при рассмотрении дел, связанных с оспариванием правовых последствий отказа от вакцинации, в отношении её обязательности решающим для судей является именно выполнение работ, входящих в Перечень работ. Принадлежность работника к той или иной группе населения, обязательность вакцинации для которой установлена подзаконными нормативными актами, в данном аспекте судами не учитывается.

Таким образом, по смыслу рассмотренных положений законодательства обязательной вакцинации против гриппа подлежит только медицинский персонал, непосредственно выполняющий работы с больными инфекционными заболеваниями. Представляется очевидным, что кроме априори работающего с инфекционными больными медицинского персонала отделений инфекционного профиля выполнять работы с больными инфекционными заболеваниями могут и иные медицинские специалисты. Так, в рамках оказания первичной медико-санитарной помощи [4, 5] комплекс лечебно-диагностических мероприятий больным инфекционными заболеваниями или лицам с подозрением на такие заболевания проводят в амбулаторных условиях врачи-терапевты и их медицинские сёстры. В период эпидемического подъёма заболеваемости острыми респираторными инфекциями и гриппом данные категории медицинских работников, как правило, сталкиваются с наплывом инфекционных больных.

Как видим, риску заражения в процессе оказания медицинской помощи может подвергаться персонал различных медицинских специальностей и структурных подразделений, вакцинопрофилактика которого также целесообразна. Однако на сегодняшний день чётких нормативно закреплённых критериев отнесения тех или иных категорий медицинского персонала к группе выполняющих работы с больными инфекционными заболеваниями и, соответственно, подлежащих обязательной иммунизации против гриппа, нет.

По нашему мнению, таким критерием должна быть закреплённая нормативным актом уполномоченного федерального органа исполнительной

власти трудовая функция для конкретных должностей работников медицинских организаций, предусматривающая выполнение работ с больными инфекционными заболеваниями. На сегодняшний день это можно увидеть только в Порядках оказания медицинской помощи (далее – Порядки), обязательных для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями согласно статье 37 Федерального закона от 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Порядки содержат в том числе правила организации деятельности врача, т.е., по сути, те работы, которые выполняет врач конкретной специальности или должности при оказании медицинской помощи по отдельным её видам, профилям, заболеваниям или состояниям. В действующих на сегодняшний день Порядках выполнение работ с больными инфекционными заболеваниями прямо указано только для врачей инфекционного профиля и специалистов амбулаторно-поликлинического звена [4, 5]. Для врачей остальных специальностей подобной регламентации нет. Содержащаяся же в Национальном календаре профилактических прививок [2] формулировка «взрослые, работающие по отдельным профессиям и должностям (работники медицинских организаций)» не позволяет руководству медицинских организаций конкретно разграничить упомянутые профессии и должности. Так, не совсем корректны требования об обязательной вакцинации против гриппа, например, врачей-дерматовенерологов, которые также выполняют работы с больными некоторыми инфекционными заболеваниями и формально подлежат обязательной вакцинации. Очевидно, что вероятность их контакта с больными гриппом в процессе оказания медицинской помощи по своему профилю, не выше, чем у врачей других специальностей.

Таким образом, необходимость однозначного нормативного закрепления конкретных должностей работников медицинских организаций, подлежащих обязательной вакцинации против гриппа, в настоящее время является актуальной проблемой. При этом отметим, что в соответствии с п. 3 ст. 5 и п. 4 ст. 11 Федерального закона № 157-ФЗ граждане обязаны подтвердить отказ от прививки в письменной форме, т.е. поставить свою подпись под записью об отказе от профилактической прививки с обязательной отметкой предупреждения о последствиях. Наличие письменного отказа является основанием для применения к гражданину мер, предусмотренных пунктом 2 статьи 5 Федерального закона № 157-ФЗ. В рассматриваемом случае такие меры предполагают отказ в приёме на работы или отстранение от работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными болезнями.

### Заключение и рекомендации

Таким образом, требование работодателя об обязательном проведении профилактических прививок от гриппа тех медицинских работников, работы которых не входят в Перечень работ, фактически является принуждением к вакцинации. Следовательно, последующее отстранение от работы в случае отказа такого работника от проведения прививки ущемляет его права (поскольку в данном случае, например, время отстранения не подлежит оплате и включению в стаж работы, дающий право на ежегодный оплачиваемый отпуск) и является незаконным.

Данная правовая неопределённость в упомянутом выше аспекте отстранения от работ при отказе от прививки, по нашему мнению, будет продолжаться до принятия Минздравом России конкретного нормативного правового акта на этот счёт.

Считаем целесообразным рекомендовать руководителям медицинских организаций:

- при издании локальных актов по организации вакцинопрофилактики гриппа предусмотреть пункт об обязанности всех сотрудников медицинской организации, принявших индивидуальное решение об отказе от вакцинации, поставить свою подпись под записью об отказе от профилактической прививки с обязательной отметкой предупреждения о последствиях;

- при принятии управленческих решений после письменных отказов от вакцинации ориентироваться именно на те категории медицинских работников, для которых работы с инфекционными больными нормативно закреплены в Порядках оказания медицинской помощи.

### Литература

1. Иванников, Ю.Г. Эпидемиология гриппа / Ю.Г.Иванников, А.Т. Исмагулова. — Алма-Ата: изд. «Казахстан», 1983. — 203 с.
2. Ларенцова, Л.И. Профессиональный стресс врачей-стоматологов и методы его коррекции : автореф. дисс... д-ра мед. наук / Л.И. Ларенцова. — М., 2002. — 40 с.
3. Максимов, И.Л. Врач многопрофильной больницы: состояние здоровья, этико-правовые аспекты деятельности : автореф. дисс... канд. мед. наук / И.Л. Максимов. — Казань, 2003. — 22 с.
4. Пронина, Н.Н. Гигиеническая оценка состояния здоровья врачей терапевтического профиля : автореф. дисс... канд. мед. наук / Н.Н.Пронина. — Волгоград, 2008. — 25 с.
5. Сысоев, П.Г. Оценка здоровья и качества жизни врачей терапевтического профиля амбулаторно-поликлинических учреждений : автореф. дисс... канд. мед. наук / П.Г. Сысоев. — М., 2012. — 24 с.
6. Зобов, А.Е. Инфекционная заболеваемость военнослужащих как показатель обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия военно-учебных заведений / А.Е. Зобов, А.А. Кузин // «Профилактическая медицина -2015». Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 25 ноября 2015 г. / под ред. О.Г. Хурцилава. —

СПб.: ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, 2015. — 94 с.

7. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» // Консультант-Плюс — Режим доступа [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_161638/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_161638/)

8. Подушкина, А.В. Эпидемиологические особенности гриппа и ОРВИ в современных условиях и оценка эффективности специфической профилактики и изоляционно-ограничительных мероприятий: автореф. дисс... канд. мед. наук / А.В. Подушкина. — Пермь, 2012. — 26 с.

9. Федеральный закон Российской Федерации от 17.09.1998 г. №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» — Собрание законодательства Российской Федерации. — 1998. — № 38. — Ст. 4736.

10. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» // Консультант-Плюс — Режим доступа [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_162756/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_162756/)

11. Конституция Российской Федерации (принята всенародным голосованием 12.12.1993 г) // Консультант-Плюс. — Режим доступа [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_2875/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_2875/)

12. Апелляционное определение Судебной коллегии по гражданским делам Ярославского областного суда от 22 ноября 2012 г. по делу № 33-5976/2012

13. Апелляционное определение Судебной коллегии по гражданским делам Красноярского краевого суда от 24 сентября 2012 г. по делу № 33-8248

14. Постановление Семнадцатого арбитражного апелляционного суда от 9 апреля 2013 г. № 17АП-2683/2013-АК по делу № А60-41673/2012

15. Апелляционное определение Судебной коллегии по гражданским делам Суда Ямало-Ненецкого автономного округа от 23 сентября 2013 г. по делу № 33-2022/2013

16. Апелляционное определение Судебной коллегии по гражданским делам Красноярского краевого суда от 4 августа 2014 г. по делу № 33-6974, Б-57

17. Апелляционное определение Судебной коллегии по гражданским делам Верховного суда Республики Коми от 16 июля 2015 г. по делу № 33-3452/2015

18. Приказ Минздравсоцразвития России от 15.05.2012 N 543н (ред. от 30.09.2015) «Об утверждении Положения об организации оказания первичной медико-санитарной помощи взрослому населению» // Консультант-Плюс — Режим доступа [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_189697/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_189697/)

19. Приказ Минздравсоцразвития России от 31.01.2012 г. N 69н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослым больным при инфекционных заболеваниях» // Консультант-Плюс — Режим доступа [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_128178/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_128178/)

### References

1. Ivannikov, YU.G., Ismagulova, A.T. Epidemiologiya flu / Yu.G.Ivannikov, A. T. Ismagulova. — Alma-Ata: prod. «Kazakhstan», 1983. — 203 pages.
2. Larentsova, L.I. Professional stress of dentists and methods of his correction / L.I. Larentsova. Avtoref. yew ... Dr.s of medical sciences. — Moscow, 2002 — 40 pages.
3. Maximov, I.L. Vrach of versatile hospital: state of health, ethic and legal aspects of activity / I. L. Maximov, Avtoref. yew ... edging. medical sciences. — Kazan, 2003 — 22 pages.

4. Pronina, N. N. Gigiyenicheskaya assessment of a state of health of doctors of a therapeutic profile/N. N. Pronina. Avtoref. yew ... edging. medical sciences. — Volgograd, 2008. — 25 pages.
5. Sysoyev, P. G. Otsenka of health and quality of life of doctors of a therapeutic profile of am-bulatorno-polyclinic establishments / P. G. Sysoyev. Avtoref. yew ... edging. medical sciences. — Moscow, 2012 — 24 pages.
6. Craws, A.E., Cousins, A.A. Infectious incidence of the military personnel as an indicator of ensuring sanitary and epidemiologic wellbeing of military-training institutions//In сб. «Preventive medicine-2015». Materials of the All-Russian scientific and practical conference with the international participation, St. Petersburg, on November 25, 2015 / Under the editorship of O. G. Hurtsilava, SPb.: SEI VPO to SZGM of I.I. Mechnikov of the Russian Ministry of Health, 2015 — 94 pages.
7. Sanitary and epidemiologic rules of the joint venture 3.1.2.3117-13 «Prevention of flu and other sharp respiratory viral infections»//Konsultant-Plus — the Mode of access [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_161638/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_161638/)
8. Podushkina, A.V. Epidemiological features of flu and SARS in modern conditions and an assessment of efficiency of specific prevention and insulating and restrictive actions / A.V. Podushkina. Avtoref. yew ... edging. medical sciences. — Perm, 2012. — 26 pages.
9. The federal law of the Russian Federation from 9/17/1998 No. 157-FZ « About immunoprevention infectious diseases» — Collection of the legislation of the Russian Federation, — 1998, — No. 38, — Art. 4736
10. The order of the Ministry of Health of the Russian Federation from 21.032014 g No. 125n «About the statement of the National calendar of preventive inoculations and a calendar of preventive inoculations according to epidemic indications»//Konsultant-Plus — Mode of access [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_162756/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_162756/)
11. The constitution of the Russian Federation (it is accepted by national vote 12/12/1993)//Konsultant-Plus — the Mode of access [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_2875/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_2875/)
12. Appeal definition of Judicial board on civil cases of the Yaroslavl regional court of November 22, 2012 in the matter of No. 33-5976/2012
13. Appeal definition of Judicial board on civil cases of Krasnoyarsk regional court of September 24, 2012 in the matter of No. 33-8248
14. The resolution of the Seventeenth arbitration appellate court of April 9, 2013 No. 17AP-2683/2013-AK in the matter of No. A60-41673/2012
15. Appeal definition of Judicial board on civil cases of Court of the Yamalo-Nenets Autonomous Area of September 23, 2013 in the matter of No. 33-2022/2013
16. Appeal definition of Judicial board on civil cases of Krasnoyarsk regional court of August 4, 2014 in the matter of No. 33-6974, B-57
17. Appeal definition of Judicial board on civil cases of the Supreme Court of the Komi Republic of July 16, 2015 in the matter of No. 33-3452/2015
18. The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 5/15/2012 N 543 N (an edition from 9/30/2015) «About the adoption of the Provision on the organization of rendering primary health care to adult population»//Konsultant-Plus — Mode of access [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_189697/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_189697/)
19. The order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation from 1/31/2012 of N 69 N «About the statement of an order of delivery of health care by the adult patient at infectious diseases»//Konsultant-Plus — Mode of access [http://base.consultant.ru/cons/\\_doc\\_LAW\\_128178/](http://base.consultant.ru/cons/_doc_LAW_128178/)

---

*Авторский коллектив:*

*Зобов Андрей Евгеньевич* — адъюнкт при кафедре общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: andrey73-2010@mail.ru

*Кузин Александр Александрович* — доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: paster-spb@mail.ru

*Колесников Виктор Викторович* — доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(812)329-71-77, e-mail: syezd2@mail.ru

## СЛУЧАЙ ТЯЖЁЛОГО ТЕЧЕНИЯ АУТОХТОННОГО ГЕПАТИТА E У ПОЖИЛОГО МУЖЧИНЫ

С.В. Барамзина<sup>1</sup>, О.Н. Любезнова<sup>1</sup>, А.В. Протасов<sup>2</sup>, Е.О. Утенкова<sup>1</sup>, А.А. Осокина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кировская государственная медицинская академия, Киров, Россия

<sup>2</sup> Кировская инфекционная клиническая больница, Киров, Россия

### Heavy flow autochthonic case of hepatitis E in elderly men

S.V. Baramzina<sup>1</sup>, O.N. Lyubeznova<sup>1</sup>, A.V. Protasov<sup>2</sup>, E.O. Utenkova<sup>1</sup>, A.A. Osokina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia

<sup>2</sup> Kirov Infectious Diseases Hospital, Kirov, Russia

### Резюме

В статье представлен анализ первого клинического случая аутохтонного острого гепатита E на территории Кировской области. HEV-инфекция была диагностирована у 76-летнего мужчины, не выезжавшего за пределы области и страны в течение длительного времени, употреблявшего много свежих фруктов. Особенностью течения гепатита E в пожилом возрасте, с развитием клиники острой печёночной недостаточности и энцефалопатии, наличие выраженного синдрома цитолиза, холестаза, печёночно-клеточной недостаточности.

Своевременное обращение больного за медицинской помощью, отсутствие тяжёлых соматических заболеваний, хронической патологии печени и адекватная патогенетическая терапия позволили сохранить жизнь больного. При расшифровке неидентифицированных острых гепатитов у пожилых необходимо включать в схему обследования определение HEV RNA и a/HEV IgM и G.

**Ключевые слова:** острый аутохтонный гепатит E у пожилых, острая печёночная энцефалопатия.

### Abstract

The article presents an analysis of the first clinical cases of acute hepatitis E autochthonic on the territory of the Kirov region. HEV-infection was diagnosed in 76 year old male, not to travel outside the region and the country for a long time, eat a lot of fresh fruit. A feature of the disease in non-endemic region was: severe course of hepatitis E in the elderly, with the development of clinic of acute liver failure and encephalopathy, the presence of the expressed syndrome cytolysis, cholestasis, hepatic-cell failure.

Timely treatment of a patient for medical care, the lack of severe somatic diseases, chronic liver disease and adequate pathogenetic therapy helped to keep the patient's life. In deciphering undifferentiated acute hepatitis in the elderly should be included in the scheme of examination and determination HEV RNA, a/HEV IgM and G.

**Key words:** acute autochthonous hepatitis E in the elderly, acute hepatic encephalopathy.

Впервые существование нового вирусного гепатита (гепатита E) в опыте с самозаражением доказал советский учёный М.С. Балаян в 1983 г. Ежегодно в мире насчитывается более 20 млн случаев инфицирования HEV, около 3 млн эпизодов острого гепатита и 56 600 случаев смерти, вызванных вирусом [1]. Заболевание регистрируется по всему миру, но гиперэндемичными регионами являются страны Юго-Восточной Азии, всё чаще случаи заболевания фиксируются в Европе [1, 2]. В настоящее время накоплено много новых данных, которые меняют представление о гепатите E (ГЕ) как об экзотическом заболевании для России [2, 3].

Официальная регистрация ГЕ в стране начата с 2013 г. За 2013 – 2015 гг. в РФ острый ГЕ был диагностирован у 91, 110 и 96 человек, а заболеваемость составила 0,06; 0,08 и 0,07/00000 нас. соответственно. На территории РФ в настоящее время выявлены также эндемичные регионы по данной

инфекции, так называемые анклавы заболевания [2]. В Кировской области до настоящего времени встречались единичные завозные случаи HEV-инфекции, поэтому первый случай аутохтонного гепатита E на севере Волго-Вятского региона представляет практический интерес.

Больной М, 1939 года рождения (76 лет), житель г. Кирова. Поступил в Кировскую инфекционную клиническую больницу (КИКБ) 20 февраля 2016 г. с жалобами на слабость, изжогу, желтуху кожи и склер.

Из анамнеза болезни: считает себя больным с 14.02.2016 г., когда появился дискомфорт в эпигастрии, изжога, сухость во рту, температура тела не повышалась. Самостоятельно принимал «Гастал», заметил улучшение – изжога купировалась. Примерно с 18 февраля стал отмечать темную мочу, окружающие заметили желтушность кожи и склер. Обратился за медицинской помощью 20.02.

в поликлинику по месту жительства. Был осмотрен терапевтом, заподозрен вирусный гепатит А.

В биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 330 мкмоль/л, повышение активности АЛТ до 2665 Ед/л (66,6N), АСТ — до 1959 Ед/л. (49N). Направлен в КИКБ для госпитализации.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с инфекционными больными отрицает, в семье случаев вирусного гепатита не зафиксировано, сам пациент ранее вирусными гепатитами не болел. Проживает в благоустроенной квартире, воду пьет только кипяченую, личную гигиену соблюдает, домашних животных не имеет. Больной отмечает, что употребляет много фруктов, моет их водой из-под крана. Дачного участка нет, за пределы области и страны давно не выезжал. Парентеральные вмешательства и гемотрансфузии в последние годы отрицает, донором не был. Алкоголем не злоупотребляет.

Объективно: состояние пациента тяжёлое. Больной повышенного питания, ИМТ = 26. Кожные покровы желтушные, сыпи, геморрагий нет. Склеры иктеричные. В ротоглотке без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс — 72 в мин, АД — 120/80 мм рт. ст. Размеры печени по Курлову 15–16–13 см, +6–8 см из-под края рёберной дуги; плотная, умеренно болезненная при пальпации. Селезенка не определяется. Стул оформленный, ахолия, моча «цвета пива».

При лабораторном исследовании: ОАК от 20.02.16: Нв — 158 г/л, эр — 4,5–10<sup>9</sup>/л, лейкоциты — 7,7–10<sup>6</sup>/л, тромбоциты — 237–10<sup>9</sup>/л, ПЯ — 2%, СЯ — 48%, э — 0%, баз — 0%, лимфоциты — 32%, моноциты — 18%, СОЭ — 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 2911 ед/л (72N), АСТ — 1863 (46,5N) ед/л, билирубин общий — 415,1 мкмоль/л (прямой — 225,2 мкмоль/л), тимоловая проба — 27,24 ед SH (6N); ГГТП — 174,8 ед/л, ЩФ — 322,7 ед/л, протромбин — 59,8%, МНО — 1,3. Общий белок — 57,6 г/л, альбумины — 48,3% (27,8 г/л).

У больного отмечается выраженный синдром цитолиза, гипербилирубинемия с повышением обеих фракций, высокая тимоловая проба, значительное снижение белково-синтезирующей функции печени.

УЗИ органов брюшной полости: признаки гепатомегалии, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. Неравномерное утолщение стенок желчного пузыря (на фоне воспалительного процесса). Билиарный осадок в полости желчного пузыря. Повышенное газообразование в кишечнике.

Учитывая диспепсический вариант преджелтушного периода, частое употребление фруктов, отсутствие ближайшего парентерального анамнеза и выезда за пределы области был выставлен

предварительный диагноз: гепатит А, желтушная форма, тяжёлая степень тяжести.

22 февраля (2-й день стационарного лечения) состояние тяжелое, предъясвляет жалобы на прерывистый сон, общее недомогание, слабость. В общении адекватен, полностью ориентирован в месте и пространстве. Желтуха кожных покровов выросла. Геморрагий на коже нет. Край печени на 2–3 см выступает из-под края реберной дуги плотный, умеренно болезненный. Моча темная.

24 февраля (4-й день стационарного лечения) сохраняется тяжелое состояние больного и прежние жалобы. Край печени по краю реберной дуги, плотный. В биохимическом анализе крови зарегистрировано снижение цитолиза (АЛТ — 928,8 ед/л, АСТ — 237,5 ед/л) на фоне повышения содержания билирубина (512,7 мкмоль/л, прямой — 227,6 мкмоль/л). Белково-синтетическая функция печени по-прежнему значительно снижена (протромбин — 59,2%, МНО — 1,39, общий белок — 57,6 г/л).

Получены результаты ИФА на маркеры вирусных гепатитов (материал от 21 февраля): анти-HAV IgM и G — отр., Hbs Ag — отр., анти — HBsAg — отр., анти- HCV — отр., анти-HEV IgM — положительно, анти-HEV IgG — положительно.

Учитывая результаты серодиагностики, выставлен окончательный диагноз: Острый гепатит E, желтушная форма, тяжелое течение. Острая печёночная недостаточность, прекома I.

Назначено лечение: постельный режим, щадящая диета, инфузионная терапия 2500 л (ремаксол, гептрал, эуфиллин, физиологический раствор 0,9%, глюкоза 5%), преднизолон в/в коротким курсом, дротаверин, лактулоза, смекта, омез.

29 февраля (9-й день стационарного лечения). Пациент отмечает улучшение общего состояния, сон нормализовался. Кожные покровы желтушные. Край печени по определяется по краю реберной дуги, плотный, малоболезненный. В биохимическом анализе крови отмечено уменьшение уровня общего билирубина до 326,9 мкмоль/л и прямого — 141,3 мкмоль/л на фоне снижения активности аминотрансфераз: АЛТ — 253,7 ед/л, АСТ — 70,7 ед/л. Отмечено восстановление белково-синтезирующей функции печени (протромбин увеличился до 73,5%, МНО — 1,2; общий белок — 61,2 г/л).

4 марта (13-й день госпитализации). Отмечается тенденция к снижению интенсивности желтухи. На 18-й день терапии: больной предъясвляет жалобы на незначительную слабость, состояние средней степени тяжести. Желтушность кожных покровов значительно уменьшилась. Лабораторно: АЛТ — 71,1 ед/л, АСТ — 48,4 ед/л, билирубин — 116,6 мкмоль/л (прямой — 58,8 мкмоль/л), протромбин — 92,4%, МНО — 1,05.

На 27-й день стационарного лечения пациент выписан в удовлетворительном состоянии на фоне нормализации биохимических показателей крови.

Рекомендовано наблюдение у инфекциониста в поликлинике по месту жительства.

В представленном первом случае аутохтонного гепатита Е на территории Кировской области у пожилого мужчины 76 лет можно отметить тяжёлое течение заболевания с угрозой развития печёночной комы. При тщательном сборе эпидемиологического анамнеза не удалось выявить возможность завоза инфекции из другой страны или региона. Наблюдалось тяжёлое течение гепатита с симптомами острой печёночной недостаточности: выраженной гипербилирубинемией за счёт прямой и непрямой фракций, снижением протромбина, уменьшением размеров печени в динамике, нарушением сна. Только своевременное обращение больного за медицинской помощью, отсутствие тяжёлых соматических заболеваний, хронической патологии печени и адекватная патогенетическая терапия позволили сохранить жизнь больного. О неблагоприятном течении острой HEV-инфекции у пожилых в европейской части России с развитием фульминантных форм сообщалось также и другими авторами [2,3].

Роль гепатита Е в структуре острых вирусных гепатитов может быть недооценена на территории РФ из-за бытующего мнения о HEV как исключительно завозной инфекции [2]. Современные взгляды на течение гепатита Е свидетельствуют о том, что заболевание представляет опасность не только у беременных, но и в других группах больных: у лиц с иммунодефицитами, пожилых, с хроническими заболеваниями печени, больных с онкологической патологией, получающих курсы химиотерапии, после трансплантации паренхиматозных органов [4, 5]. Из-за доказанного низкого риска передачи инфекции среди иммунокомпетентных лиц требуются элементарные противоэпидемические мероприятия: регулярное мытьё рук, овощей, фруктов перед употреблением; кипячение воды [6]. Пожилым или иммунокомпрометированным лицам, больным хроническими заболеваниями печени вирусной и иной природы, необходимо тщательное соблюдение личной гигиены, обязательное кипячение воды перед употреблением, а также вакцинация от HEV-инфекции для профилактики развития острой печёночной энцефалопатии

и хронизации процесса. Поэтому вопрос лицензирования и сертификации вакцины, произведённой в Китае, является актуальным в нашей стране.

Приведённый клинический случай также демонстрирует необходимость включения в обследование в случаях недифференцированных гепатитов у пожилых HEV RNA и а/HEV IgM и G с целью дифференциальной диагностики вирусных, алкогольных, метаболических, лекарственных поражений печени [2–4].

#### Литература

1. Гепатит Е // Информационный бюллетень. — 2015. — № 280. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/>. — Дата доступа: 27.04.16
2. Малинникова, Е.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита Е в Российской Федерации : автореф. дисс. докт. мед.наук / Е.Ю. Малинникова. — М., 2014. — 330 с.
3. Малинникова, Е.Ю. Характеристика клинического течения аутохтонного гепатита Е в Центральном регионе России / Е.Ю. Малинникова, В.Г. Коптюг, М.И. Михайлов // Журнал инфектологии. — 2013. — № 5 (3). — С. 56–60.
4. Sclair S.N., Schiff E.R. An update on the hepatitis E virus. // *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(2) :304.
5. Pas S.D., de Man R.A., Mulders C. et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. // *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):869-72.
6. Sarkar S., Rivera E.M., Engle R.E. et al. An epidemiologic investigation of a case of acute hepatitis E. // *J Clin Microbiol.* 2015;53(11):3547-52.

#### References

1. Hepatitis E. // *Informacionnyj bjulleten'*; 2015, N280. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru/> (data dostupa 27.04.16)
2. Malinnikova E.Ju. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika gepatita E v Rossijskoj Federacii. // *Avtoref. diss. dokt. med.nauk.* Moskva, 2014; 330 s.
3. Malinnikova E.Ju., Koptjug V.G., Mihajlov M.I. Harakteristika klinicheskogo techenija avtohtonogo gepatita E v Central'nom regione Rossii. // *Zhurnal infektologii.* 2013; 5(3): 56-60.
4. Sclair S.N., Schiff E.R. An update on the hepatitis E virus. // *Curr Gastroenterol Rep.* 2013;15(2) :304.
5. Pas S.D., de Man R.A., Mulders C. et al. Hepatitis E virus infection among solid organ transplant recipients, the Netherlands. // *Emerg Infect Dis.* 2012;18(5):869-72.
6. Sarkar S., Rivera E.M., Engle R.E. et al. An epidemiologic investigation of a case of acute hepatitis E. // *J Clin Microbiol.* 2015;53(11):3547-52.

#### Авторский коллектив:

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

*Любезнова Ольга Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: lyubolga@mail.ru

*Протасов Алексей Викторович* — врач-инфекционист Кировской инфекционной клинической больницы, тел.: 8(8332)33-13-33

*Утенкова Елена Олеговна* — профессор кафедры инфекционных болезней Кировской государственной медицинской академии, д.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: utelol@mail.ru

*Осокина Алла Анатольевна* — главный врач Кировской инфекционной клинической больницы; тел.: 8(8332)37-67-99

## СЛУЧАЙ ТУБЕРКУЛЕЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОЙ БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

А.В. Нестеренко<sup>1</sup>, В.Н. Зими́на<sup>2</sup>, И.С. Бре́хова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1, Красноярск, Россия

<sup>2</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

<sup>3</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

### A case of tuberculosis in HIV-infected pregnant women

A.V. Nesterenko<sup>1</sup>, V.N. Zimina<sup>2</sup>, I.S. Brekhova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Krasnoyarsk Regional TB Dispensary № 1, Krasnoyarsk, Russia

<sup>2</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasnetskiy, Krasnoyarsk, Russia

### Резюме

Представлено клиническое наблюдение течения коинфекционного (ВИЧ-и/ТБ) процесса у беременной женщины. В ретроспективном обсуждении врачебной тактики отмечены основные спорные моменты в ведении беременных с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ), проведен анализ адекватности и необходимости проведенного рентгенологического обследования пациентки, эффективности лечения коинфекционного процесса. Случай демонстрирует возможность эффективного лечения туберкулеза и рождения здорового ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной, больной активным туберкулезом, при своевременном и адекватном назначении комбинированной терапии (противотуберкулезной и антиретровирусной).

**Ключевые слова:** туберкулез, беременность, ВИЧ-инфекция.

### Abstract

Here is presented the clinical surveillance of course coinfection (and HIV / TB) process of a pregnant woman. In a retrospective discussion of medical tactics marked the main points of contention in the conduct of pregnant women with coinfection (HIV / TB), an analysis of the adequacy and the need for X-ray examination of the patient, the effectiveness of the treatment process coinfection process. The case demonstrates the ability of HIV-infected effectively treat tuberculosis and healthy baby female patient with active tuberculosis with timely and adequate combination therapy (antiretroviral and anti-tuberculosis).

**Key words:** tuberculosis, pregnancy, HIV infection.

Эпидемическая ситуация по туберкулезу в Красноярском крае сохраняется напряженной. Заболеваемость всеми формами туберкулеза за 2015 г. составила 88,6 на 100 тысяч населения, смертность — 15,0 на 100 тысяч населения (данные отчетной формы № 33). В регионе имеется многолетний тренд увеличения среди впервые выявленных больных туберкулезом доли женщин: 2010 г. — 33,9%, 2015 г. — 46,2% (отчетная форма № 8), большинство из них репродуктивного возраста. Наряду с этим, в крае увеличивается контингент ВИЧ-инфицированных женщин, состоящих на диспансерном учете в Центре СПИД: 2010 г. — 3303, 2015 г. — 6391 (отчетная форма № 61).

В Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 за период 2010 — 2015 гг. находилось 147 беременных женщин, больных активным туберкулезом, из них 26 (17,6%) в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Многие женщины, больные туберкулезом, в том числе с ВИЧ-инфекцией, при-

нимали решение о сохранении беременности и рождении ребенка.

Действующие нормативные документы по лечению туберкулеза у беременных, определению показаний для прерывания беременности, не отвечают на большинство сложных клинических вопросов, которые возникают у специалистов при ведении беременной женщины с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ), желающей вынашивать ребенка. Бесспорно, что успешный результат лечения данной категории пациенток зависит от согласованной работы нескольких специалистов: фтизиатра, инфекциониста, акушера-гинеколога и от выполнения женщиной всех врачебных рекомендаций.

Представляем клиническое наблюдение течения коинфекции (ВИЧ-и/ТБ) у женщины во время беременности и после родов с ретроспективным обсуждением врачебной тактики.

Большая Д., 24 года, жительница г. Красноярск, образование незаконченное среднее, не работает,

поступила в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1 21.02.2013 г. с жалобами на общую слабость, одышку при физической нагрузке, кашель со слизистой мокротой. Беременность 5–6 недель. ВИЧ-инфекция.

Из анамнеза заболевания выяснено, что заболела около трех месяцев назад, подостро. Появились одышка при физической нагрузке, слабость, кашель со слизистой мокротой, стала худеть. В женскую консультацию по поводу беременности (4–5 недель), с решением о ее прерывании пациентка обратилась 17.02.2013 г. Перед проведением медицинского абортта было назначено флюорографическое обследование органов грудной клетки (ОГК). Исследование было рекомендовано на основании регионального порядка оказания акушерско-гинекологической помощи от 27.11.2011 г. [1], согласно которому женщинам, длительно не проходившим флюорографическое обследование (ФЛГ) органов грудной клетки, перед медицинским аборттом рекомендовано его выполнение. В результате проведенного обследования (18.02.2013 г.) выявлены изменения в легких. Для исключения специфического процесса пациентка была направлена в Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер №1 (ККПТД №1).

Акушерский анамнез: менструация с 15 лет, регулярно. Дата последней менструации 07.01.2013 г. Беременность первая.

ВИЧ-инфекция у пациентки диагностирована в 2010 г. Путь заражения – употребление внутривенных психоактивных веществ в период с 2010 по 2013 г. Последние полгода – ремиссия от наркопотребления. На учете в Центре по профилактике и борьбе со СПИДом состоит, наблюдается регулярно. Антиретровирусную терапию (АРВТ) начала получать в 4–5 недель беременности с целью перинатальной профилактики передачи ВИЧ, до этого клинических показаний для назначения не было. К моменту госпитализации АРВТ получала в течение недели по схеме: ламивудин + фосфазид + (саквинавир + ритонавир).

Наблюдалась по IVA группе диспансерного учета, по контакту с больным туберкулезом мужем. Предыдущее флюорографическое обследование проходила в 2012 г., патологии в легочной ткани не выявляли. Страдает хроническим вирусным гепатитом С.

Данные объективного обследования при поступлении в ККПТД №1: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы бледные, пальпируются подмышечные лимфатические узлы с двух сторон, диаметром до 2 см, эластичной консистенции, подвижные, безболезненные, периферических отеков нет, температура тела – 36,8° С. Грудная клетка правильной формы, обе половины равномерно участвуют в акте дыхания. При перкуссии над легкими определяется легочной звук, при аускультации

выслушивается жесткое дыхание, рассеянные сухие хрипы. Частота дыхательных движений 20 в мин. Тоны сердца ясные, громкие, ритмичные. АД 110/75 мм. рт. ст., ЧСС 78 в мин. Живот мягкий безболезненный во всех отделах, край печени не выступает из-под реберной дуги.

Результаты обследования: в общем анализе крови от 22.02.13 г.: Нв 96 г/л, эр.  $3,02 \times 10^{12}$ , л.  $9,9 \times 10^9$ , СОЭ – 45 мм/ч. В мокроте методом люминесцентной микроскопии обнаружены КУМ 1 (+); методом Gene Xpert MTB/RIF выявлена ДНК МБТ, устойчивости к рифампицину нет. В посевах на жидких питательных средах на 30-й день получен рост МБТ, лекарственная чувствительность к противотуберкулезным препаратам сохранена.

На обзорной рентгенограмме ОГК от 22.02.13 г., выполненной с защитой беременной матки: по всем легочным полям, преимущественно в средних и прикорневых отделах, определяются полиморфные очаги, сливающиеся в фокусы затемнения с участками просветления за счет деструкции легочной ткани (рис. 1).



Рис. 1. Обзорная рентгенограмма ОГК пациентки Д. при госпитализации

Количество CD4-лимфоцитов от 21.01.13 г. (в Центре СПИД г. Красноярска) – 440 клеток/мкл (31%), вирусная нагрузка – 3400 копий/мл.

Центральной врачебной консультативной комиссией (ЦВКК) 26.02.2013 г. при сопоставлении клинико-рентгенологической картины и данных лабораторного обследования выставлен диагноз: 1.ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования (начало АРВТ). Диссеминированный туберкулез легких в фазе инфильтрации и распада, МБТ (+). Анемия смешанного генеза, легкой степени тяжести. ДН-0, 1А(+) гр. ДУ. 2. Беременность 5–6 недель. Сопутствующий хронический вирусный гепатит С.

Назначена противотуберкулезная терапия по 1 режиму (изониазид, рифабутин – 0,15, пиразинамид, этамбутол). Продолжен прием АРВТ.

В период обследования, находясь в ККПТД № 1, женщина изменила свое решение о прерывании беременности и решила вынашивать ребенка.

Пациентке проведено консультирование по вопросам лечения туберкулеза и ВИЧ-инфекции во время беременности, возможных осложнениях, нежелательных явлениях, рисках для матери и плода. Посоветовавшись с семьей, женщина решила пролонгировать беременность.

В течение 7 месяцев пациентка получала комбинированную химиотерапию (ПТТ и АРВТ) в стационаре, лечение переносила удовлетворительно. Регулярно наблюдалась гинекологом и инфекционистом. Проходила плановые обследования согласно общим рекомендациям по ведению беременности. Беременность развивалась в соответствии со сроком гестации.

Результаты обследования перед родами: общий анализ крови (30.09.2013 г.) — Hb 94 г/л, эр —  $3,16 \times 10^{12}$ , л —  $6,5 \times 10^9$ , СОЭ — 55 мм/ч; биохимический анализ крови (30.09.2013 г.) — сахар 5,4 ммоль/л, креатинин 73,1 мкмоль/л, мочевины 4,6 ммоль/л, билирубин 4,0 мкмоль/л, АЛТ — 27 МЕ/л, АСТ — 31 МЕ/л. Количество CD4-лимфоцитов 556 клеток/мкл (28%), вирусная нагрузка — не определяется. При ежемесячном мониторинге бактериовыделение отсутствовало весь период наблюдения.

30.09.13 г. роды первые срочные в 38 недель. Выполнена операция лапаротомия по Джоел-Кохену, кесарево сечение по Гусакову (способ родоразрешения методом кесарева сечения был выбран по решению консилиума, из-за наличия полостей распада в легочной ткани). На 3 мин за головку извлечен живой плод женского пола с массой 2550 г, ростом 47 см. Оценка по шкале Апгар на 1 мин — 8, на 5 мин — 8 баллов. Врожденных аномалий развития нет. После отделения от матери ребенок передан неонатологу.

В раннем послеродовом периоде состояние больной было средней степени тяжести за счет симптомов интоксикации (субфебрильная температура, слабость, головная боль), находилась в отделении реанимации. На 3-е сутки после операции проведено ультразвуковое исследование матки (ТВУЗИ): гипертрофия тела матки, умеренная гематометра. Добавлен антибактериальный препарат широкого спектра действия (метрогил) и сократительное средство, действующее на гладкую мускулатуру (окситоцин).

При рентгенологическом обследовании ОГК в раннем послеродовом периоде (04.10.2013 г.) в верхних легочных полях с обеих сторон выявлено множество очагов различной интенсивности, сливающихся в фокусы с участками деструкции слева и с полостями распада справа (рис. 2).

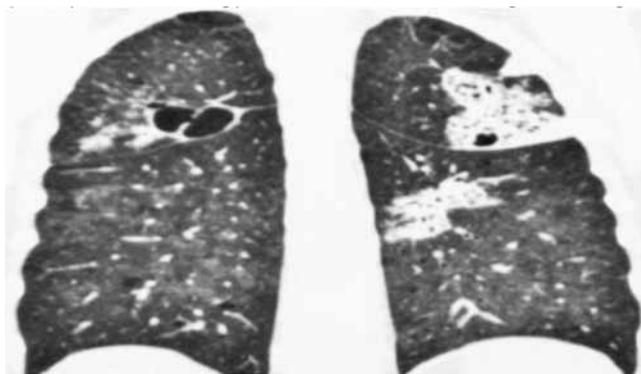


Рис. 2. СКТ ОГК больной Д. после родов

Складывалось впечатление об отрицательной рентгенологической динамике в сравнении с изменениями в легких в начале беременности. Однако в мокроте от 04.10.2013 г. методом люминесцентной микроскопии КУМ не обнаружены. По решению ЦВКК 1 режим химиотерапии был усилен назначением капреомицина и офлоксацина.

На фоне проводимого лечения состояние женщины стабилизировалось, уменьшились симптомы интоксикации, кашель. Для дальнейшего лечения пациентка переведена в легочно-терапевтическое отделение ККПТД № 1.

В течение двух месяцев после родов в мокроте (мазок и посев) МБТ не были обнаружены. При УЗИ органов малого таза патологии со стороны эндометрия не выявлено.

На обзорной рентгенограмме ОГК от 27.11.13 г. отмечена положительная динамика в виде значительного рассасывания инфильтрации в легочной ткани и уменьшения размеров полостей (рис. 3).

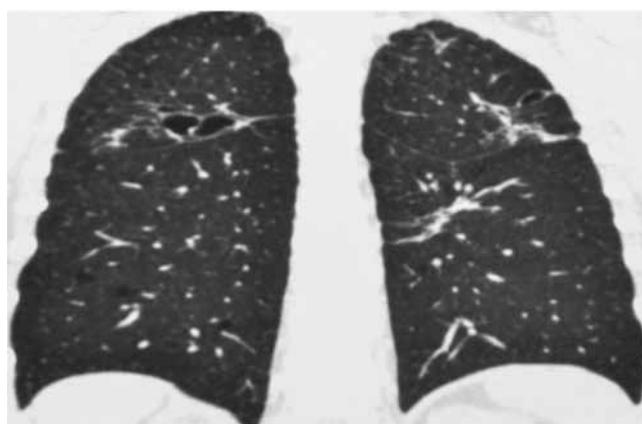


Рис. 3. СКТ ОГК пациентки Д. через два месяца после родов

В общей сложности на стационарном лечении пациентка находилась в течение девяти месяцев (7 месяцев беременности и 2 месяца после родов),

выписана 29.11.2013 г. под наблюдение участкового фтизиатра. Основной курс лечения закончила эффективно. Рентгенологически отмечено практически полное рассасывание инфильтрации и закрытие полостей распада (рис. 4). Женщина с клинически излеченным туберкулезом в ноябре 2014 г. переведена в III группу диспансерного учета (ДУ). Учитывая наличие малых остаточных изменений в легких, через год (в 2015 г.) пациентка снята с фтизиатрического учета.



**Рис. 4.** Обзорная рентгенограмма ОГК Д, через 1 год после родов

Новорожденная сразу после родов была доставлена в отделение патологии новорожденных перинатального центра. При обследовании ДНК ВИЧ (04.10.13 г.) в крови не выявлена. Вакцинация от туберкулеза ввиду перинатального контакта по ВИЧ не проводилась. Ребенок находился на стационарном лечении в отделении патологии новорожденных перинатального центра, затем в детском отделении городской больницы г. Красноярска. В возрасте 4 месяцев девочка, по причине разобщения контакта с больными туберкулезом родителями, переведена в специализированный дом малютки. После эффективного завершения курса лечения мать забрала ребенка в семью в возрасте 6 месяцев. Через 18 месяцев ребенок снят с диспансерного учета по ВИЧ-инфекции. Проведена вакцинация БЦЖ-М, сформировался рубчик 6 мм. К настоящему времени ребенок здоров, развивается в соответствии с возрастом, в психическом развитии не отстает.

### Обсуждение

Коморбидное состояние (ВИЧ-инфекция и туберкулез) у беременной всегда вызывает серьезную обеспокоенность у специалистов, которым

предстоит наблюдать женщину до родов и в послеродовом периоде. Накопленный опыт в нашей стране пока невелик, хотя подобная клиническая ситуация уже не редкость для регионов с высоким бременем ВИЧ.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует эффективное лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированной женщины, дебют которого пришелся на ранний срок беременности. Грамотно выстроенная диагностическая и лечебная тактика группы специалистов позволила женщине выносить абсолютно здорового ребенка и, надеемся, полностью отказаться от наркопотребления из-за появления в ее жизни столь мощной психологической доминанты, как материнство.

Ретроспективно оценивая ситуацию, считаем, что вероятно необоснованным было выполнение двукратного лучевого обследования на ранних сроках беременности, так как диагноз туберкулеза был убедительно доказан многократным обнаружением МБТ в мокроте. Также приходим к выводу, что при условии отсутствия отрицательной клинической динамики на фоне противотуберкулезной терапии от лучевого мониторинга у беременной целесообразно воздерживаться до родоразрешения.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией (2014 г.) [2], пациент снимается с диспансерного учета не ранее чем через 3 года наблюдения в группе клинически излеченного туберкулеза (вне зависимости от объема остаточных изменений в легких). Повышенный риск развития рецидива в нашем клиническом наблюдении сопряжен не только с фактом наличия ВИЧ-инфекции, но и с недавней беременностью. Поэтому также ретроспективно оценивая ситуацию, считаем преждевременным снятие с фтизиатрического учета женщины через год.

Случай убедительно показывает возможность рождения здорового ребенка женщиной, которая во время беременности получала комбинированную противотуберкулезную и антиретровирусную терапию с самых ранних сроков гестации. Важно отметить, что успех зависит не только от грамотных рекомендаций специалистов, но и, возможно в большей степени, от того, насколько дисциплинировано женщина их выполняет. Справедливости ради, стоит сказать, что в данном клиническом примере не было комбинации таких факторов, как выраженная иммуносупрессия и множественная лекарственная устойчивость у микобактерий туберкулеза, которые особо сопряжены с неблагоприятным исходом. Однако полученные нами результаты, надеемся, будут полезны специалистам при принятии решений на консилиумах по ведению беременных женщин с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ).

#### Литература

1. Порядок оказания акушерско-гинекологической помощи в Красноярском крае. — Официальный сайт МЗ Красноярского края — 27.12.2011г., доступно по ссылке: [http://www.kraszdav.ru/assets/documents/poryadok\\_krasnoyarskiy\\_kray-po\\_808n-pc60.rar](http://www.kraszdav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar). Ссылка активна на 18.04.2016г.

2. Васильева, И.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / И.А. Васильева [и др.]. — М., Тверь: Триада, 2014. — 56 с.

#### References

1. Oficial'nyj sajt MZ Krasnojarskogo kraja - 27.12.2011g. Porjadok okazaniya akushersko-ginekologicheskoj pomoshhi v Krasnojarskom krae. [Internet]. Available from: [http://www.kraszdav.ru/assets/documents/poryadok\\_krasnoyarskiy\\_kray-po\\_808n-pc60.rar](http://www.kraszdav.ru/assets/documents/poryadok_krasnoyarskiy_kray-po_808n-pc60.rar). [updated 2016 Apr 18].

2. Vasil'eva I.A., Pokrovskij V.V., Aksenova V.I. i soav. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej. - M. — Tver': OOO izdatel'stvo «Triada», 2014. — 56s. Available from: [http://roftb.ru/netcat\\_files/doks2015/rec4.pdf](http://roftb.ru/netcat_files/doks2015/rec4.pdf). [updated 2016 Apr 18].

---

#### Авторский коллектив:

*Нестеренко Анна Викторовна* — заместитель главного врача по медицинской части Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1; тел./факс: 8(3912)61-76-65; e-mail: [nesterenko.a@list.ru](mailto:nesterenko.a@list.ru)

*Зимина Вера Николаевна* — доцент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8 (3912)61-76-65, e-mail: [vera-zim@yandex.ru](mailto:vera-zim@yandex.ru)

*Брехова Ирина Сергеевна* — доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, к.м.н.; тел./факс: 8(3912)61-76-65, e-mail: [ibrehova@mail.ru](mailto:ibrehova@mail.ru)

## ГЕРПЕС–ВИРУСЫ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц, А.С. Драп, И.А. Иващенко

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

**Herpesviruses, as a possible cause complicated course of invasive meningococcal disease (clinical case)**

N.V. Skripchenko, A.A. Vilnits, A.S. Drap, I.A. Ivashchenko

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

### Резюме

В статье описано осложненное течение менингококковой инфекции, протекающей с развитием реактивного артрита. Освещается проблема патогенетических механизмов формирования асептического воспаления при сочетанной менингококковой и герпес-вирусной инфекциях. Обсуждается роль герпес-вирусной инфекции как ко-фактора в формировании неблагоприятного течения менингококковой инфекции.

**Ключевые слова:** менингококковая инфекция, герпес-вирусы, артрит.

### Введение

Проблемы, связанные с менингококковой инфекцией, не теряют своей актуальности, несмотря на относительно невысокую заболеваемость. Стремительное развитие симптоматики с риском возникновения критических состояний, тяжелые последствия и высокая летальность обуславливают необходимость сохранения постоянной бдительности в отношении данной патологии [1–4].

Тяжесть течения и частота развития осложнений при генерализованной менингококковой инфекции (ГМИ) зависят от разнообразных факторов, среди которых, помимо биологических свойств самого возбудителя, своевременности и адекватности терапевтических мероприятий, огромную роль играют особенности иммунной системы пациента [5–8]. Тяжелые бактериальные инфекции, в том числе ГМИ, осложненные сепсисом, даже у исходно иммунокомпетентных лиц всегда сопровождаются развитием вторичного иммунодефицита, способствуя активации латентной вирусной инфекции, утяжеляющей течение основного заболевания. Частота активации герпес-вирусной инфекции при осложненных формах ГМИ составляет 25–66,7% [3, 9]. К осложнениям ГМИ, не являющимися жизнеугрожающими, но требующими дополнительных терапевтических мероприятий, пролонгирующих стационарное

### Abstract

The article describes the clinical case of meningococcal infections, complicated with the development of reactive arthritis. It highlights possible pathogenetic mechanisms of aseptic inflammation in combined meningococcal and herpesvirus infections. The role of herpesviruses as a co-factor in the formation of unfavorable course of meningococcal infection. The effectiveness of antiherpetic therapy in the complex treatment of meningococcal disease.

**Key words:** meningococcal infection, herpesviruses, arthritis.

лечение, относятся реактивные артриты. Реактивные артриты при ГМИ протекают, как правило, в виде олигоартрита с поражением крупных суставов и формированием стерильных выпотов [1, 3, 10, 11]. Единой точки зрения в отношении деталей патогенеза реактивных артритов при ГМИ к настоящему моменту нет, однако, по общему мнению исследователей, основная роль отводится иммунопатологическим процессам, запускаемым первоначально менингококком, являющимся сильным поликлональным стимулятором [11–13].

### Клиническое наблюдение

В качестве примера осложненного течения ГМИ приводим клиническое наблюдение заболевания у ребенка А, 10 месяцев, у которого ГМИ осложнилось как активацией герпес-вирусной инфекции, так и развитием реактивного артрита.

Ребенок А., 10 мес., находился на стационарном лечении в НИИ детских инфекций (НИИДИ) с 08.01.2015 г. по 28.01.2015 г. с диагнозом основным: генерализованная менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы В. Смешанная форма: менингококкемия, гнойный менингит. Осложнения основного заболевания: реактивный артрит. Сопутствующий диагноз: острая микст-герпес-вирусная инфекция (ВПГ, ВГЧ6, ЦМВ).

Анамнез заболевания: заболела остро 07.01.15 г., в 12.30 с подъема температуры тела до

38,2°C, двукратной рвоты. В 16.30 (через 4 часа от начала заболевания) родители отметили появление на бедрах единичных элементов геморрагической сыпи. 08.01.15 г. — в 6.00 (через 18,5 часов от начала)  $t^{\circ}$  — 38,6° С, однократная рвота, нарастание сыпи на ногах и появление на туловище. Ребёнок бригадой РКЦ госпитализирован в НИИДИ, в ОРИТ, минуя приёмное отделение.

Анамнез жизни: ребенок от 1-й беременности, протекавшей с угрозой прерывания. Роды на 38/39 неделе, масса тела — 3500 г, длина — 51 см; Апгар 7/8 баллов. Затяжная желтуха новорожденных (до 1 мес.). До настоящего заболевания ничем не болела, прививки — по возрасту.

При поступлении в ОРИТ НИИДИ: Состояние тяжелое: сознание 13–14 баллов по ШКГ;  $t^{\circ}$  — 38,1°C; ЧСС 150–156 ударов в минуту, ЧД 34 в мин.; АД 100/65 мм рт. ст. Кожные покровы бледные, сухие, на коже преимущественно нижних конечностей геморрагическая сыпь от 3 мм до 1,5 см в диаметре (единичные элементы на туловище, коже лица, верхних конечностей). Видимые слизистые розовые, влажные, без высыпаний. Микрополиаденопатия. Дыхание самостоятельное, эффективное, без участия вспомогательной мускулатуры. Носовое дыхание не затруднено. Перкуссия легких: над легкими ясный легочный звук. Аускультативно дыхание жесткое, проводится по всем отделам, хрипов нет. Тоны сердца слегка приглушены, ритмичные. Периферическая микроциркуляция не нарушена. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень, селезенка не увеличены. Диурез сохранен. В неврологическом статусе без грубой очаговой симптоматики, положительная ригидность мышц затылка.

По данным лабораторных исследований: лейкоцитоз, нейтрофилез со сдвигом влево до юных форм, ускоренная СОЭ (Лей —  $18,4 \times 10^9/\text{л}$ ; Тр —  $264 \times 10^{12}/\text{л}$ ; ПЯ — 11%; СЯ — 68%; Эо — 1%; Ж Лф — 17%; Мо — 2%; СОЭ — 45 мм/ч); в биохимическом анализе крови при поступлении — СРБ — 126 у.е., остальные показатели без существенного отклонения от возрастной нормы.

С поступления выставлен клинический диагноз: генерализованная форма менингококковой инфекции, менингококцемия, менингит?

Смешанная форма заболевания была подтверждена после проведения диагностической спинномозговой пункции (СМП), выявившей наличие нейтрофильного плеоцитоза (цитоз 2428/3; ПН — 2256/3; МН — 172/3; белок — 0,439 г/л; глюкоза — 3,3 ммоль/л).

Этиология заболевания была уточнена после обнаружения в ЦСЖ и крови ДНК *Neisseria meningitidis* В серогруппы методом ПЦР.

Проведенные при поступлении в стационар обследования выявили умеренную гепатоспленоме-

галию и увеличение внутрибрюшных лимфоузлов. По данным нейросонографии головного мозга отмечалось расширение межполушарной щели, легкая венрикулодилатация боковых желудочков, утолщение мозговых оболочек; двустороннее замедление проведения сигнала при исследовании акустических стволовых вызванных потенциалов на уровне стволовых структур.

На фоне проводимой этиопатогенетической терапии (инфузионная терапия в первые трое суток в объеме физ. потребности, цефтриаксон 100 мг/кг/сут (7 сут); дексазон 0,6 мг/кг/сут (4 сут), цитофлавин 0,6 мл/кг/сут №5, диакарб 0,125/сут (10 сут)) состояние с быстрой положительной динамикой. В течение суток была купирована общемозговая симптоматика, к 5-м суткам от начала заболевания купирован менингеальный синдром, на 7-е сутки от поступления в стационар — санация ЦСЖ (цитоз — 74/3; МН — 95%; белок — 0,4 г/л), однако, при общем хорошем самочувствии ребенка, отмечался субфебрилитет с максимальными подъемами до 37,5°C в течение суток.

Учитывая длительный субфебрилитет, наличие с поступления микрополиаденопатии, девочка была обследована на предмет возможной сопутствующей герпес-вирусной инфекции. В крови на 7-й день болезни методом ПЦР была обнаружена ДНК вируса герпеса 6 типа (ВГЧ6), ДНК цитомегаловируса (CMV). Методом ИФА выявлены IgM к ВПГ 1 типа, ВГЧ 6 типа, CMV. На основании клинико-лабораторных данных был выставлен сопутствующий диагноз острой микст-герпес-вирусной инфекции. В терапию был добавлен ацикловир (0,2 мг 5 раз в сут. + виферон I в свечах 2 раза в сут).

На 8-е сутки от начала заболевания ребенок начал щадить правую ногу, беспокоится при пассивных движениях в области правого голеностопного сустава. Объективно в области правого голеностопного сустава отмечалась умеренная отечность, локальная гипертермия и гиперемия. Рентгенологически и по данным УЗИ голеностопных и коленных суставов расширения суставной щели не отмечено, данных за костно-травматические и деструктивные изменения получено не было. В клиническом анализе крови — без тенденции к нарастанию воспалительных изменений; в биохимическом — 3-кратное повышение уровня СРБ (16 ед.) по сравнению с нормой при общей тенденции к его снижению по сравнению с первым исследованием, остальные показатели — ревматоидный фактор, КФК, АСЛ-О, щелочная фосфатаза, глюкоза СРБ, кальций — в пределах нормы. Диагноз реактивного артрита правого голеностопного сустава, как осложнение ГМИ, был поставлен клинически, и к терапии с противовоспалительной целью был добавлен нурофен.

Через двое суток от начала комбинированной терапии отмечалась нормализация температуры, уменьшение выраженности болевого синдрома, местных воспалительных явлений в области голеностопного сустава, еще через сутки увеличился объем движений в ножке, восстановилась опора.

На 20-й день от начала заболевания ребенок был выписан в удовлетворительном состоянии с клинико-лабораторным выздоровлением с диагнозом основным: генерализованная менингококковая инфекция, вызванная *Neisseria meningitidis* серогруппы В. Смешанная форма: менингококкемия, гнойный менингит. Осложнения основного заболевания: реактивный артрит. Сопутствующий диагноз: острая микст-герпес-вирусная инфекция (ВПГ, ВГЧ6, ЦМВ).

Представленный случай демонстрирует вариант осложненного течения ГМИ, когда у ребенка одновременно имеет место присоединение (либо активация) герпес-вирусной инфекции и характерного для менингококковой инфекции осложнения — реактивного артрита. Прямых доказательств роли герпес-вирусов в развитии реактивного артрита при ГМИ к настоящему моменту не получено, однако можно предположить, что иммунодефицитное состояние, имеющее место на фоне переносимого менингококкового сепсиса, может способствовать как активации латентной инфекции, так и присоединению острой вирусной, в частности герпес-вирусной, инфекции с длительной персистенцией герпесов в организме.

В литературе последних лет приводятся многочисленные факты о генетической предрасположенности к тому или иному заболеванию, в частности, факторами предрасположенности к тяжелому течению ГМИ являются недостаточность в системе комплемента, дефицит пропердина, манансвязывающего лектина и пр., которые могут быть как врожденными, так и вторичными, в результате повышенного потребления либо нарушенного синтеза белков [6–8]. Дефицит различных компонентов системы комплемента приводит к возникновению иммунопатологических процессов, обуславливая особенности течения как различных инфекционных заболеваний, так и системной патологии неинфекционной природы, в том числе артритов [14, 15]. Можно предположить, что осложненное течение ГМИ у ребенка в описанном нами случае также было связано с недостаточностью комплемента, что привело к активации (присоединению) герпес-вирусной инфекции и развитию артрита. Учитывая факт, что в случае врожденного иммунодефицита существует высокая вероятность повторных заболеваний с тяжелым течением, детям, перенесшим тяжелую ГМИ, особенно в случаях, сопровождавшихся осложнениями, целесообразно проводить оценку системы комплемента и, при возможности,

оценивать факторы генетической предрасположенности к тяжелым инфекциям для проведения профилактических мероприятий, в том числе, где возможно, специфической профилактики.

#### Литература

1. Менингококковая инфекция у детей (эпидемиология, клиника, диагностика, терапия и профилактика) : метод. рекоменд. / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб., 2009. — 60 с.
2. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 19–25.
3. Скрипченко, Н.В. Менингококковая инфекция у детей / Н.В. Скрипченко, А.А. Вильниц. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 840 с.
4. Скрипченко, Н.В. Анализ и уроки летальных исходов менингококковой инфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 5. — С. 31–34.
5. Deeudom M, Huston W, Moir JW. Lipid-modified azurin of *Neisseria meningitidis* is a copper protein localized on the outer membrane surface and not regulated by FNR. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Feb 10.
6. Bhatt N, Khan N, Dash SK, Khare S, Kumar A. nspA gene as a specific genetic marker for detection of *Neisseria meningitidis* causing bacterial meningitis. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):211-4.
7. Emonts M, Vermont CL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Polymorphisms in PARP, IL1B, IL4, IL10, C1INH, DEFEB1, and DEFA4 in meningococcal disease in three populations. *Shock*. 2010 Jul;34(1):17-22.
8. Domingo P, Muñoz-Diaz E, Baraldès MA et al. Associations between Fc gamma receptor IIA polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am J Med*. 2002 Jan;112(1):19-25.
9. В.Н. Буряк, А.С. Сергиенко Ассоциация с герпесвирусами генерализованных форм менингококковой инфекции // Современная педиатрия. - 2014. - Т.3(59). - С.28-31
10. D. Pace, A.J. Pollard Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae // *Vaccine*. -2012.-30S.- B3– B9.
11. Sud R, Bhatnagar MK, Sud A, Tiwari A Incidence and outcome of arthritis in meningococcal disease.// *J Indian Med Assoc*. - 2009.-V. 107 (3).-P.156-159
12. Bhavnagri S, Steele N, Massasso D, Benn R, Youssef P, Bleasel J Meningococcal-associated arthritis: infection versus immune-mediated.// *Intern Med J* — 2008.-V. 38 (1).-P 71-73
13. Ibrahim KY, Carvalho NB, Moura ML et al. Infection and immune-mediated meningococcal-associated arthritis: combination features in the same patient// *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*.- 2012.-V 54 (2)
14. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. // *Arch Dis Child*.- 2003.-V88(10).-P 927–930.
15. Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7.

#### References

1. Lobzin Yu.V., Meningococcal disease in children (epidemiology, clinical features, diagnosis, therapy and prevention): pod red. — Sankt — Peterburg; 2009 (in Russian).
2. Lobzin Y.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A. et al. Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal

infections in children and adolescents of Saint-Petersburg. // Journal Infectology. 2016;8(1):19-25.

3. Skripchenko N.V., Vilnic A.A., Meningococcal disease in children. Sankt — Peterburg: Taktik-Studio, 2015 (in Russian).

4. Skripchenko, N.V. Analysis and Lessons deaths of meningococcal disease in children. 2009; 4(2): 31 — 4 (in Russian). // Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. — 2009. — № 5. — S. 31 — 34

5. Deedom M, Huston W, Moir JW. Lipid-modified azurin of *Neisseria meningitidis* is a copper protein localized on the outer membrane surface and not regulated by FNR. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2015 Feb 10.

6. Bhatt N, Khan N, Dash SK, Khare S, Kumar A. nspA gene as a specific genetic marker for detection of *Neisseria meningitidis* causing bacterial meningitis. *Indian J Biochem Biophys*. 2014 Jun;51(3):211-4.

7. Emonts M, Vermont CL, Houwing-Duistermaat JJ et al. Polymorphisms in PARP, IL1B, IL4, IL10, C1INH, DEFB1, and DEFA4 in meningococcal disease in three populations. *Shock*. 2010 Jul;34(1):17-22.

8. Domingo P, Muñoz-Díaz E, Baraldès MA et al. Associations between Fc gamma receptor IIA polymorphisms and the risk and prognosis of meningococcal disease. *Am J Med*. 2002 Jan;112(1):19-25.

9. V.N. Buryak, A.S. Sergienko *Associaciya s gerpesvirusami generalizovannyh form meningokokkovej infekcii // Sovremennaya pediatriya* . - 2014. - T.3(59).-S.28-31

10. D. Pace, A.J. Pollard *Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae // Vaccine* .-2012.-30S.- B3— B9.

11. Sud R, Bhatnagar MK, Sud A, Tiwari A *Incidence and outcome of arthritis in meningococcal disease. // J Indian Med Assoc* .- 2009.-V. 107 (3).-P.156-159

12. Bhavnagri S, Steele N, Massasso D, Benn R, Youssef P, Bleasel J *Meningococcal-associated arthritis: infection versus immune-mediated. // Intern Med J* — 2008.-V. 38 (1).-P 71-73

13. Ibrahim KY, Carvalho NB, Moura ML et al. *Infection and immune-mediated meningococcal-associated arthritis: combination features in the same patient // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* .- 2012.-V 54 (2)

14. Goedvolk CA, von Rosenstiel IA, Bos AP. *Immune complex associated complications in the subacute phase of meningococcal disease: incidence and literature review. // Arch Dis Child* .- 2003.-V88(10).-P 927 — 930.

15. Grumach AS, Kirschfink M. *Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. Mol Immunol*. 2014 Oct;61(2):110-7.

*Авторский коллектив:*

*Скрипченко Наталья Викторовна* — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; 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.: (812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

*Драп Анастасия Сергеевна* — врач-инфекционист Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)346-21-92, e-mail: kudryanastya@yandex.ru

*Иващенко Ирина Александровна* — врач-невролог клиники нейроинфекций и органической патологии нервной системы Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: niidi@niidi.ru

## К 80-ЛЕТИЮ ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК ПРОФЕССОРА Е.С. БЕЛОЗЕРОВА

Профессор Е.С. Белозеров родился 25.06.1936 г. в г. Кировограде Свердловской области. После окончания сельской средней школы в 1955 г. поступил в Свердловский государственный медицинский институт, который окончил в 1961 г. С 1961 по 1963 г. работал заведующим инфекционным отделением районной инфекционной больницы г. Сухой Лог Свердловской области. С 1963 по 1966 г. обучался в аспирантуре при кафедре инфекционных болезней Свердловского государственного медицинского института, в 1966 г. защитил кандидатскую диссертацию по вирусному гепатиту. С 1966 по 1968 г. работал ассистентом на той же кафедре, в период 1968 по 1972 г. — в Тюменском государственном медицинском институте. В 1972 г. избран по конкурсу на должность заведующего кафедрой инфекционных болезней Семипалатинского медицинского института, в 1974 г. защитил докторскую диссертацию по вирусному гепатиту. С 1974 по 1977 г. — проректор по клинической работе. С 1977 по 1983 г. — проректор по научной работе того же института. В 1983 г. избран на должность заведующего кафедрой инфекционных болезней Курского государственного медицинского института, с 1994 г. — проректор по клинической работе. В 1985 г. Минздравом СССР назначен на должность ректора Семипалатинского государственного медицинского института, в 1987 г. ученым советом Алма-Атинского государственного медицинского института избран на должность ректора, в 1995 г. уволился с этой должности в связи с переездом в Россию. С 1996 по 2013 г. — старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела (по профилактике и борьбе со СПИД в ВС РФ) НИЦ. С 2013 г. — научный сотрудник НИО питания и полевого водоснабжения научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Более 50 лет научно-педагогической деятельности, из которых 20 в стенах Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова. Еще в 1992 г. за достижения в области научных исследований и подготовки научных кадров Евгению Степановичу было присвоено звание «Заслужен-



Белозеров Евгений Степанович — доктор медицинских наук (1975), профессор (1976), заслуженный деятель науки Республики Казахстан (1992)

ный деятель науки Республики Казахстан». Его учениками считают себя более сотни кандидатов и доктор медицинских наук. Он руководитель по 90 кандидатским и консультант по 27 докторским диссертациям. Активный исследователь и пропагандист научных знаний, Е.С. Белозеров является автором и соавтором более 350 публикаций, в том числе 50 монографий, 3 учебников, 3 руководств для врачей. Профессор Е.С. Белозеров является образцом творческого долголетия, блестящим лектором, обладателем энциклопедических медицинских знаний. Уже много лет он является заместителем главного редактора популярного научно-практического медицинского журнала «Медлайн Экспресс», который регулярно издается с 1995 г. Кроме широчайшей эрудиции и профессиональной целеустремленности, профессору Е.С. Белозерову присущи прекрасные человеческие качества: скромность, обаяние и жизнелюбие, достойное подражания. Замечательный семьянин, любитель природы, юмора и исторических параллелей, Евгений Степанович является душой любой компании.

Желаем уважаемому профессору Е.С. Белозерову всегда сохранять жизненный оптимизм, высокую творческую работоспособность и долголетие в окружении близких любящих людей, друзей и благодарных учеников.

## РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ «ПРОГРАММА ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВПЧ В Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ. ОПЫТ РЕАЛИЗАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ»

СПб НОО «Центр изучения инфекций» ФГБУ «НИИ детских инфекций ФМБА России» РОО «Врачи Санкт-Петербурга», г. Санкт-Петербург, 29 октября 2015 года

### Состав Совета экспертов.

#### *Председатель:*

Лобзин Юрий Владимирович — академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, директор ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства», главный внештатный специалист МЗ РФ по инфекционным болезням у детей.

#### *Члены:*

Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике городского Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга.

Лялина Людмила Владимировна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории эпидемиологии ФБУН «Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера».

Симаходский Анатолий Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Разнатовский Константин Игоревич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии в Северо-Западном государственном медицинском университете имени И.И. Мечникова, главный внештатный специалист-дерматовенеролог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга.

Рудакова Алла Всеволодовна — д.фарм.н., старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи ФГБУ НИИ ДИ, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии.

Жолобов Владимир Евгеньевич — д.м.н., заслуженный врач РФ, директор СПб ГКУЗ «Городской центр медицинской профилактики».

Лисянская Алла Сергеевна — к.м.н., заслуженный врач РФ, доцент кафедры онкологии факультета последипломного образования Первого Санкт-

Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова.

Чернова Людмила Константиновна — эпидемиолог отдела мониторинга иммунизации населения Санкт-Петербурга при ГБУЗ «КИБ им. С.П. Боткина».

Зернюк Анастасия Дмитриевна — к.м.н., доцент кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ГБОУВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет».

Стратегическим направлением развития современного здравоохранения в Российской Федерации являются профилактика и раннее выявление заболеваний, что способствует более эффективному лечению и улучшению демографических показателей здоровья населения. Одной из важнейших профилактических мер является вакцинация, и на сегодняшний день более 30 заболеваний, причиняющих серьезный ущерб здоровью людей, можно предотвратить с ее помощью.

Инфекция, вызванная вирусом папилломы человека (ВПЧ), — самая распространенная из инфекций, передаваемых половым путем. Риск получения ВПЧ-инфекции на протяжении жизни составляет более 80%. Около 12% людей во всем мире инфицированы ВПЧ.

Вирус папилломы человека является причиной широкого спектра серьезных заболеваний — рака и предраковых поражений аногенитальной области, рака головы, шеи, ротовой полости, а также аногенитальных кондилом у представителей обоих полов. Аногенитальные (венерические) бородавки — самое частое клиническое проявление ВПЧ-инфекции. Более 90% всех случаев аногенитальных бородавок вызываются 6 и 11 типами ВПЧ. Эти типы ВПЧ ответственны также за развитие рецидивирующего респираторного папилломатоза.

Данные факты свидетельствуют о том, что вопросы профилактики и лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний требуют мультидисциплинарного подхода, так как затрагивают

такие области, как гинекология, онкология, эпидемиология, педиатрия, вакцинология, дерматовенерология и т.д.

Ежегодно в мире регистрируется:

- около 500 000 случаев рака шейки матки, из которых более 250 000 заканчиваются летальным исходом;
- почти 100 000 случаев анального рака;
- более 40 000 случаев рака вульвы и влагалища;
- более 40 млн случаев аногенитальных бородавок;
- более 660 млн людей на планете инфицированы ВПЧ.

Реальную угрозу для женщин детородного возраста в настоящее время представляет рак шейки матки – ВПЧ-ассоциированное заболевание, занимающее лидирующие позиции среди онкологических заболеваний у женщин.

В Российской Федерации рак шейки матки (РШМ) занимает 2-е место по распространенности среди злокачественных новообразований женщин до 45 лет и 1-е по количеству потерянных лет жизни (продолжительность жизни заболевших женщин снижается в среднем на 26 лет). Заболеваемость РШМ неуклонно растет и за последние 10 лет увеличилась в среднем на 28%.

В Санкт-Петербурге, по данным государственной регистрации, заболеваемость РШМ не имеет тенденции к снижению. Ежегодно выявляется около 500 новых случаев заболевания. В 2014 г. удельный вес рака шейки матки в структуре всех злокачественных новообразований у женщин составил около 4%. Отмечается рост заболеваемости РШМ среди женщин репродуктивного возраста. Заболеваемость аногенитальными бородавками женщин в Санкт-Петербурге в отдельные годы превышала заболеваемость мужчин почти в 2 раза. Возрастной группой риска являются молодые люди в возрасте 18–29 лет. Всего регистрируется до 2500 новых случаев заболевания аногенитальными (венерическими) бородавками. Показатели заболеваемости в 2000–2014 гг. в 2–3 раза выше, чем в Российской Федерации в целом и составили в 2014 г. 48,2 и 23,7 на 100 000 населения соответственно, однако реальные цифры могут быть значительно выше по причине недостаточной регистрации аногенитальных кондилом.

Распространенность ВПЧ высокого канцерогенного риска среди пациентов КВД в Санкт-Петербурге в 2010–2014 гг. составила 26,0 на 100 обследованных. Возрастной группой риска являются пациенты в возрасте 20–29 лет. Анализ результатов определения конкретных генотипов показал, что наибольшее распространение имеет генотип 16, так же, как на других территориях РФ и в других странах мира. В структуре выделенных генотипов доля 16 и 18 составила 53%.

Ежегодный экономический ущерб в г. Санкт-Петербурге только от рака шейки матки превышает 50 млн руб. Реальные потери могут быть еще выше, поскольку в настоящее время полный учет больных с дисплазиями шейки матки, вульвы, влагалища и анальной области не налажен.

ВОЗ с 2009 г. рекомендует включение вакцинации против ВПЧ в календари прививок всех стран мира. ВОЗ и Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) рассматривают ВПЧ-вакцинацию как приоритет для национальных программ иммунизации. Более 60 стран уже внедрили универсальную массовую вакцинацию девочек, в ряде стран (США, Австралия, Канада, Австрия, Новая Зеландия, и др.), наряду с девочками, вакцинируют и мальчиков.

На данный момент в РФ зарегистрировано две вакцины против ВПЧ: двухвалентная (Церварикс, содержит антигены к 16 и 18 типов ВПЧ) и четырехвалентная (Гардасил, содержит антигены 6, 11, 16, 18 типов ВПЧ).

Двухвалентная вакцина применяется для профилактики рака и предраковых поражений шейки матки, вульвы, влагалища.

Четырехвалентная вакцина позволяет защитить не только от рака шейки матки, вульвы, влагалища, но также и от рака анального канала и аногенитальных кондилом у женщин и мужчин.

Первичной целевой когортой для вакцинации против ВПЧ являются девочки в возрасте 9–13 лет до полового дебюта в соответствии с рекомендациями Всемирной Организации Здравоохранения.

Неотъемлемой частью программ вакцинации против ВПЧ является мониторинг эпидемиологической эффективности. В долгосрочной перспективе вакцинация против ВПЧ позволит снизить заболеваемость и смертность от ряда онкологических заболеваний (рак шейки матки, анальный рак и др.), профилактика которых является приоритетом общественного здравоохранения. Оценка эффективности программ вакцинации в среднесрочной перспективе возможна по снижению предраковых дисплазий, а в краткосрочной перспективе (через 2–4 года от начала массовой вакцинации с высоким охватом) – только по снижению распространенности аногенитальных кондилом (для четырехвалентной вакцины), что особенно актуально для г. Санкт-Петербурга, с учетом значительного превышения заболеваемости в регионе над среднероссийскими показателями.

В России с 2007 г. реализуется 27 региональных программ ВПЧ-вакцинации, что говорит о значимости проблемы. Вакцинация проводится на базе школ и в поликлиниках, однако мировой опыт показал, что максимального охвата прививками можно добиться при вакцинации на базе школ.

Вопрос охраны здоровья женщин и детей занимает одно из центральных мест в «Программе развития здравоохранения Санкт-Петербурга». Дальнейшее развитие и процветание города невозможно без решения задач, связанных с защитой и укреплением здоровья будущих матерей, совершенствования инновационных технологий профилактической медицины.

В 2012–2014 гг. в Санкт-Петербурге реализовалась одна из крупнейших в России программ по вакцинопрофилактике ВПЧ-ассоциированных заболеваний, в ходе которой вакцинами против ВПЧ было привито более 25 000 девочек-подростков. По расчетным данным, это позволит предотвратить 66 случаев летальных исходов по причине рака шейки матки. Это важный вклад в репродуктивное здоровье молодого поколения Санкт-Петербурга. В ходе вакцинации не было отмечено серьезных нежелательных явлений, что свидетельствует о безопасности вакцин.

С учетом затрат на терапию заболеваний, обусловленных ВПЧ (рака шейки матки, аногенитальных кондилом, рака вульвы и влагалища, орофарингеального рака), ориентировочная прогнозируемая эффективность затрат на вакцинацию против ВПЧ двумя дозами 4-валентной вакцины (при анализе на период дожития) – 239 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни, 218 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом качества, 1373 тыс. руб. в расчете на предотвращенный летальный исход рака шейки матки. В соответствии с рекомендациями ВОЗ вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное, если затраты на дополнительный год жизни с учетом качества не превышают величины валового внутреннего продукта на душу населения в той или иной стране. В РФ эта величина, по данным за 2014 г., составляет около 488 тыс. руб. Таким образом, с учетом критериев, предложенных ВОЗ, вакцинация против ВПЧ девочек в возрасте 12–14 лет может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства.

Однако на сегодняшний день охват ВПЧ-вакцинами в рамках региональной программы вакцинации в г. Санкт-Петербурге составляет менее 10%, что затрудняет оценку эффективности и демонстрирует необходимость приложения усилий для продолжения программы вакцинации, добиваясь более широкого охвата.

#### **Рекомендации совета экспертов**

Учитывая вышеизложенное, Совет экспертов рекомендует:

#### **1. Комитету по Здравоохранению г. Санкт-Петербурга**

- в рамках Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ до 2020 г. разработать программу дополнительной иммунизации против ВПЧ девочек-подростков в г. Санкт-Петербурге;

- при вакцинации учитывать возможность защиты от наибольшего спектра ВПЧ-ассоциированных онкологических и других заболеваний;

- добиться охвата вакцинацией не менее 70% девочек в возрасте 9–13 лет с целью достижения медико-экономической эффективности программы;

- разработать систему регистрации заболеваний, связанных с ВПЧ-инфекцией, с целью мониторинга эффективности программы вакцинации, включающую краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные индикаторы.

#### **2. Комитету по образованию и Комитету по здравоохранению г. Санкт-Петербурга**

- рассмотреть возможность проведения образовательной кампании для подростков 12–15 лет, родителей подростков и населения, направленные на укрепление семейных ценностей, профилактику ИППП, углубление знаний о необходимости и возможностях профилактики ВПЧ ассоциированных заболеваний, включая вакцинацию,

- включить лекции по ВПЧ-инфекции и ее последствиям в программу ОБЖ в школах г. Санкт-Петербурга.

#### **3. Городскому центру медицинской профилактики**

- включить в план информационных мероприятий публикации по проблеме ВПЧ-инфекции и ее профилактике

#### **4. Редколлегии издания «Журнал инфектологии»**

- опубликовать подробный протокол заседания Экспертного совета 29 октября 2015 г. с подписанной резолюцией.

Кроме того, необходимо:

- направить в адрес Минздрава России рекомендации Совета экспертов о необходимости включения вакцинации против ВПЧ в Национальный календарь прививок РФ;

- направить в адрес губернатора, вице-губернатора и председателя Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга копию резолюции Совета экспертов, подписанную всеми участниками заседания.

**23–25 марта 2016 г. в Москве** состоялась **Пятая конференция по вопросам ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии**. Конференция стала самой представительной за свою 10-летнюю историю, собрав 2500 делегатов — ученых, политических деятелей, организаторов здравоохранения, профессионалов в области медицины, представителей профильных международных организаций и агентств системы ООН, а также активистов гражданского общества и социально-ответственного предпринимательства государств-участников СНГ, БРИКС, ШОС из 79 стран Восточной Европы и Центральной Азии, Латинской и Северной Америки, Юго-Восточной Азии и Африки.

Международная Конференция по ВИЧ/СПИДу в Восточной Европе и Центральной Азии проводится раз в два года при прямой поддержке Правительства Российской Федерации с 2006 г. и является крупнейшим региональным и единственным русскоязычным форумом, посвященным обсуждению приоритетов в сфере противодействия эпидемии в регионе и в мире в целом. Организаторами форума выступили Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) и Объединенная программа ООН по ВИЧ/СПИД (ЮНЭЙДС).

Программа Пятой конференции включала более 70 мероприятий широкой тематики по 3 основным направлениям: «Наука и медицина», «Содействие международному развитию» (роль международных институтов и двусторонней помощи развитию в борьбе с ВИЧ/СПИД) и «Роль гражданского общества в противодействии эпидемии ВИЧ/СПИД».

Научная программа конференции охватывала разносторонние аспекты ВИЧ-инфекции и связанных с ней проблем. Широкое представительство исследователей и клиницистов не только

из Восточной Европы и Центральной Азии, но и стран БРИКС, США, Великобритании, Эстонии, Латвии, Бельгии, Португалии и др. обеспечило многостороннее освещение актуальных проблем. Были представлены результаты исследований, посвященных эпидемиологии и эпидемиологическому надзору за ВИЧ-инфекцией в регионе. Особое внимание было уделено современным программам профилактики среди различных групп населения, прежде всего, потребителей наркотиков и мигрантов. На нескольких сессиях обсуждались профилактика перенатальной передачи ВИЧ и вопросы оказания помощи женщинам, детям и подросткам.

Особую значимость приобрели доклады и обсуждения, посвященные практическим аспектам реализации стратегии ЮНЭЙДС 90–90–90 в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Обсуждались современные подходы к тестированию населения, улучшения и расширения охвата медицинской помощью и антиретровирусной терапией людей, живущих с ВИЧ, и стратегии повышения приверженности лечению. Активно дискутировались проблемы вторичных и сопутствующих заболеваний, прежде всего туберкулез и вирусные гепатиты. Ряд сессий был посвящен обзору социально-экономических и социально-поведенческих исследований, проведенных в регионе.

Значительное число сообщений было посвящено фундаментальным аспектам ВИЧ-инфекции от молекулярно-генетических характеристик штаммов ВИЧ, циркулирующих в регионе, до разработок современных вакцин и тест-систем.

Очередная Шестая конференция пройдет в Москве в 2018 г.

*Подготовил профессор Д.А. Лиознов*

**18–20 мая 2016 г. в Санкт-Петербурге** состоялся **IV Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням**.

#### **Организаторы Конгресса:**

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»;
- Федеральное медико-биологическое агентство;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций»;

— Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга;

— Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области;

— Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций»;

— Общественная организация «Человек и его здоровье»;

— Ассоциация фармацевтических производителей Евразийского экономического союза.

Основной целью конгресса являлось обсуждение наиболее актуальных тем и обмен опытом по основным разделам и направлениям инфек-

тологии. В качестве места проведения конгресса был выбран конгресс-центр отеля «Парк Инн by Radisson Пулковская» (Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1). Официальное открытие конгресса состоялось 18 мая 2016 г.



Конгресс открыл академик Российской академии наук, президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, директор Научно-исследовательского института детских инфекций Юрий Владимирович Лобзин.

Президиум церемонии открытия конгресса:

<i>Колабутин Валерий Михайлович</i>	Председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
<i>Лобзин Юрий Владимирович</i>	Президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, директор Научно-исследовательского института детских инфекций
<i>Башкетова Наталия Семёновна</i>	Руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу
<i>Шестакова Ирина Викторовна</i>	Главный внештатный специалист Министерства здравоохранения РФ по инфекционным заболеваниям
<i>Семенов Валерий Михайлович</i>	Проректор Витебского государственного медицинского университета
<i>Амиреев Сакен Амиреевич</i>	Заведующий кафедрой эпидемиологии Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова



В церемонии открытия приняли участие специалисты из России и стран ближнего зарубежья (Казахстана, Узбекистана, Молдавии, Белоруссии, Украины) — директора, заведующие отделениями, лабораториями, сотрудники научно-исследователь-

ских институтов; главные специалисты федеральных округов; заведующие и сотрудники кафедр медицинских вузов; руководящий состав лечебных учреждений и практикующие врачи; аспиранты, интерны, ординаторы, медицинские сестры.

По окончании церемонии открытия состоялось пленарное заседание, в рамках которого прозвучали следующие доклады:

Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням: от учредительной конференции до сегодняшнего дня

*Лобзин Ю.В. (Санкт-Петербург)*

Инфекционные болезни в современном мире и задачи инфекционной службы

*Шестакова И.В. (Москва)*

Проблемы ВИЧ-инфекции в Российской Федерации

*Воронин Е.Е. (Санкт-Петербург)*

Паразитозы как угроза человеческой цивилизации

*Козлов С.С. (Санкт-Петербург)*



По завершении пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в формате секционных заседаний в конференц-залах гостиницы.

**Тематика научной программы секционных заседаний первого дня конгресса:**

*Современные подходы и перспективы терапии хронического гепатита С*

*Клинические исследования и реальная практика: первые результаты безинтерфероновой терапии ХВГС в России*

*Критерии выбора противовирусной терапии при ХВГС с учетом индивидуальных особенностей пациента*



*Актуальные проблемы выбора противовирусной терапии ХГС  
Стандарты и клинические рекомендации по лечению гриппа и ОРВИ не гриппозной этиологии в РФ*

*Итоги эпидемического сезона 2015/2016 гг.  
Диарейные инфекции  
Инфекции ЦНС  
Этиотропная терапия инфекционных болезней  
Современные принципы профилактики и терапии социально значимых инфекций  
Бактериальные инфекции  
Вакцинопрофилактика: теория и практика  
Сепсис*

Также в рамках научной программы первого дня работы конгресса было представлено 27 постерных докладов. Работы были оценены конкурсной комиссией конгресса, а докладчики, представившие свои доклады в формате постеров, были награждены дипломами.

#### **Тематика научной программы секционных заседаний второго дня конгресса:**

*Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции не имеет границ  
Герпес-вирусные инфекции  
Вирусные гепатиты  
Проблемы антибиотикорезистентности и рациональной антимикробной терапии  
Грипп и ОРЗ  
Инфекции ЦНС  
ВИЧ-инфекция как междисциплинарная проблема современной медицины  
Актуальные вопросы диагностики и лечения грибковых инфекций*

В одном из залов отеля состоялся круглый стол Ассоциации фармацевтических производителей Евразийского экономического союза «Гармонизация требований к обращению лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. Взаимодействие Ассоциации с врачебными и пациентскими сообществами».

В рамках круглого стола обсуждались актуальные вопросы законодательства стран, входящих в Евразийский экономический союз в сфере фармацевтической промышленности, а также основные этапы формирования национальной лекарственной политики и ведущие направления взаимодействия Ассоциации с врачебными и пациентскими сообществами.

В завершение научной части второго дня работы конгресса прошло Общее собрание членов МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням».

#### **Тематика научной программы секционных заседаний третьего дня конгресса:**

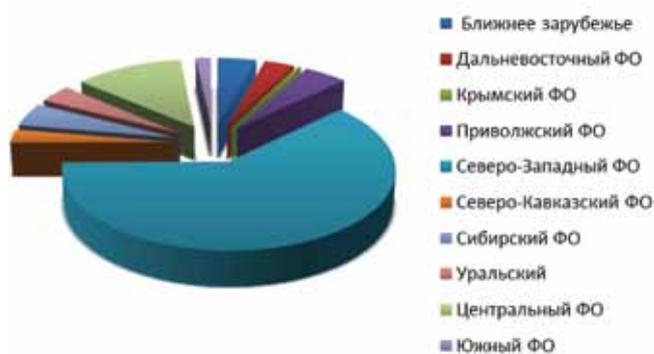
*Инфекции ЦНС  
Актуальные вопросы подготовки инфекционистов  
Паразитарные болезни  
Вирусные инфекции  
Грипп и ОРЗ  
Микробиоценозы человека и актуальные вопросы применения пробиотиков  
Туберкулёз  
«Редкие» инфекции  
Вирусные гепатиты*

Всего в рамках конгресса состоялись: пленарное заседание — 1, секционных заседаний — 33, специальных лекций — 4, мастер-классов — 2, круглый стол — 1. Было заслушано 128 докладов.

В работе конгресса приняли участие 545 специалистов из всех федеральных округов Российской Федерации, в том числе Крымского федерального округа, и стран ближнего и дальнего зарубежья.

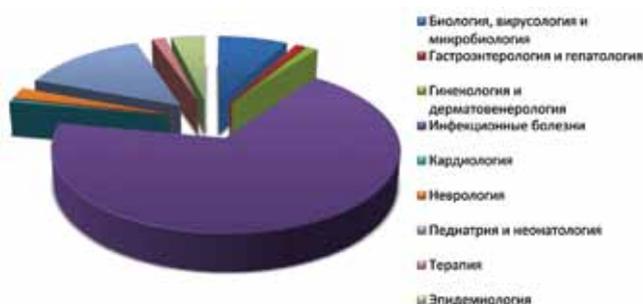


Распределение участников конгресса по территориальному признаку:



Следует отметить большой интерес к конгрессу среди специалистов смежных специальностей, таких как: биология, вирусология, гастроэнтерология, гепатология, гинекология, дерматовенерология, кардиология, микробиология, неврология и др.

Распределение участников конгресса по специализациям:



В 2016 г. конгресс впервые был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 16 образо-

вательных кредитов, которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

В рамках мероприятия состоялась выставка ведущих российских и иностранных производителей лекарственных препаратов и диагностического оборудования. Всего в работе выставки приняло участие 25 экспонентов.

Список организаций – участников выставки:

Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, ФГБУ НИИДИ ФМБА России, ПАО «ОТИСИФАРМ», ООО «Пфайзер Инновации», ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», ООО «Джонсон и Джонсон», Ассоциация фармпроизводителей ЕвразЭС, ЗАО «Р-Фарм», ЭббВИ, ОАО «Валента Фармацевтика», MSD, ЗАО «Глаксо Смит Кляин», ООО «Бристол Майер Сквибб», ООО «Завод Медсинтез», ООО «НПО Петровакс Фарм», ООО «Биокодекс», ООО «НТФФ «Полисан», ООО «Ниармедик Плюс», ООО «Алколоид-Рус», ЗАО «Фармцентр Вилар», ООО «Альфалаб», ОАО «Гедеон Рихтер», ООО «Еврофарм», ЗАО «БИОКАД», издательство «Гэотар-Медиа».



2–3 июня 2016 г. в Санкт-Петербурге прошла 8-я Международная конференция «Белые ночи гепатологии-2016» – образовательный курс «Трудные пациенты с HCV-инфекцией в эпоху препаратов с прямым противовирусным действием» под эгидой Европейской ассоциации по изучению печени (EASL).

В настоящее время конференция включена в проект Best of EASL, призванный объединить ведущие научные и образовательные мероприятия в различных странах в одну программу, что накладывает на организаторов большую ответственность в плане соответствия критериям научной объективности, профессиональной этики, независимости от компаний-спонсоров, высокого уровня организации конференции.

Актуальность выбранной тематики, конечно же, несомненна. На сегодняшний день в России

уже зарегистрированы три режима безинтерфероновой терапии HCV-инфекции, что, безусловно, позволяет нам сделать очередной большой шаг в борьбе с этой актуальной, социально значимой инфекцией, но в то же время требует предоставления специалистам детальной информации касательно особенностей применения этих препаратов, мониторинга потенциальных нежелательных явлений и прогнозов терапии. И с этой задачей организаторы конференции справились в полном объеме: приглашенные ведущие эксперты в области гепатологии в своих докладах подробно осветили такие актуальные вопросы, как лечение пациентов с циррозом печени, больных с хроническим гепатитом С и ко-инфекцией ВИЧ, наблюдение за пациентами с устойчивым вирусологическим ответом после проведенного лечения с применением безинтерфероновых режимов.

Кроме того, активно обсуждались проблемы резистентности вируса гепатита С к препаратам прямого противовирусного действия, влияние кофакторов прогрессирования хронической HCV-инфекции, а также опыт применения безинтерфероновых схем терапии в условиях реальной клинической практики.

Особенностью конференции в этом году стало проведение интерактивного форума с обсуждением клинических случаев применения различных схем терапии у пациентов, которых принято относить к категории «трудных». Это новшество в программе мероприятия, безусловно, положительно сказалось на его качестве, позволив участникам не только выступать в роли слушателей, но и принимать непосредственное участие в дискуссии, делиться своим мнением касательно обсуждаемой проблемы.

Нельзя не отметить высокую степень технической организации конференции — сотрудники общественной организации «Человек и его здоровье» сделали все возможное для того, чтобы мероприятие прошло на высочайшем уровне.

В целом, можно с уверенностью сказать, что конференция, программа которой представляла собой сбалансированное сочетание лекций специалистов мирового уровня, интерактивного форума, сателлитных симпозиумов, организованных в соответствии с информационными потребностями практических специалистов в области отечественной гепатологии, в очередной раз внесла свой весомый вклад в решение нелегкой задачи — помощи нашим пациентам с хроническим гепатитом С.

*Подготовил к.м.н. В.С. Сукачев*

### **13–14 октября 2016 г. состоится Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика».**

Организаторы Конгресса: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Северо-Западное отделение медицинских наук, Федеральное медико-биологическое агентство, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций», Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

*Место проведения:* Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1, метро «Московская», гостиница «Пулковская»

#### **Научный комитет**

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 9  
НИИ детских инфекций  
Ответственный секретарь Оргкомитета:  
Волжанин Валерий Михайлович  
Телефон: +7(812) 347-6453; +7(812) 234-1038,  
Факс: +7(812) 234-96-91;  
E-mail: scs@niidi.ru

#### **Научные направления:**

Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии. Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей

Нейроинфекции  
Вирусные инфекции  
Бактериальные инфекции  
Паразитарные болезни  
Микозы  
Госпитальная инфекция  
Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия  
Врожденные инфекции  
Профилактика инфекционных заболеваний у детей

#### **Формы участия**

Участник Конгресса  
Слушатель Конгресса

#### **Формы представления научных результатов**

Устный доклад  
Стендовый доклад (высота 90 см, ширина 60 см, кегль от 16)

#### **Публикация тезисов**

Тезисы (не более 3 от автора)  
Срок подачи тезисов — до 15 июня 2016 г.  
Тезисы докладов направлять только по E-mail: nauka@niidi.ru вложенным файлом, выполненном в текстовом редакторе Word (каждый тезис отправляется отдельным файлом) с пометкой в разделе Тема «Тезисы на конгресс, фамилия, инициалы первого автора».

Просим указывать контактный телефон и E-mail, а также сообщать о желании выступить с докладом на конгрессе!

После отправки материалов обязательно убедитесь в подтверждении получения Вашего сообще-

ния Оргкомитетом конгресса (будет отправлено письмо по указанному Вами адресу электронной почты).

**Правила представления тезисов:**

Параметры страницы: А4 (210×297 мм)

Объем: не более 1 страницы

Поля страницы: все по 2,5 см

Шрифт: Times New Roman

Кегль шрифта: 12 пунктов

Межстрочный интервал: одинарный

Указываются фамилия и инициалы автора (строчными буквами), заглавие (прописными), город (строчными буквами).

Иллюстрации, таблицы и формулы не принимаются.

Публикация тезисов бесплатная.

Тезисы, по заключению научного комитета не представляющие научной ценности, не соответствующие тематике конгресса или оформленные с нарушением правил, к публикации не принимаются.

Устные доклады (число авторов не более 2 чел.)  
Срок подачи заявок на доклады — до 15 июня 2016 г.

Заявки на доклады (не более 2 авторов) для включения их в программу конгресса следует направлять в адрес Научного комитета только по e-mail: [scs@niidi.ru](mailto:scs@niidi.ru)

Ваша заявка будет рассмотрена Научным комитетом не позднее 1 сентября 2016 г. О решении Вам будет сообщено по указанному Вами адресу электронной почты.

**Регистрация, аккредитация, размещение, культурная программа**

Административный секретариат

СПб ОО «Человек и его здоровье»

Тел./факс: +7(812) 380-3155; 380-3156

E-mail: [welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)

Предварительная регистрация — до 1 октября 2016 г.

Регистрационный взнос не предусмотрен

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru) в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте [www.translit.ru](http://www.translit.ru). **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подрисовочные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

#### Примеры:

##### Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

##### Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

##### Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

##### Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

##### Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

#### Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

#### Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

#### Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

#### Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

#### Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

#### Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

#### Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

#### Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

#### Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

#### Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

#### Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

**Ссылки на интернет-ресурсы**

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

**20. Второй список литературы (References)**

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. 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 транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

**Патенты** (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

**Из сборника конференций (тезисы)** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

**Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.**

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru)

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).