

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 8 №3, 2016

НАРЛАПРЕВИР

ОКРЫЛЯЮЩАЯ ПОБЕДА
НАД ГЕПАТИТОМ С



Отечественный препарат прямого
противовирусного действия^{1,2}

Мощный ингибитор протеазы
вируса гепатита С^{2,3,4}

Нарлапревир в схеме «тройной» терапии ХГС 1-го генотипа:

- **93% УВО 24** у первичных больных с незначительной степенью фиброза печени и низкой вирусной нагрузкой*⁵
- **88% УВО 24** у пациентов, ранее не получавших терапию⁵
- **Снижение вирусной нагрузки** $>5 \log_{10} \text{МЕ/мл}$ уже на 2-й неделе терапии^{6,7}
- Профиль безопасности, **сходный с плацебо**⁵
- Сокращение курса терапии **до 24 недель**⁵



НАРЛАПРЕВИР

*фиброз F0-F1, вирусная нагрузка $<800\,000 \text{ МЕ/мл}$

1. Владелец регистрационного удостоверения ЛП-003622 от 12.05.2016 - АО «Р-Фарм». 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Нарлапревир ЛП-003622 от 12.05.2016. 3. Tong, X. et al. Antimicrob. Agents Chemother. 54, 2365-2370 (2010). 4. de Bruijne, J et al. Hepatology. 52, (5), 1590-9 (2010).doi: 10.1002/hep.23899. 5. Бакулин И.Г., Абдурахманов Д.Т., Богомолов П.О. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016, стр.20. 6. Vierling, J. et al. Hepatology 54, 1439A (2011). 7. Бурневич Э.З., Тихонова Н.Ю., Щаницина С.Е. Клин. фармакол. тер., 23 (5), 34-39 (2014).

Информация для специалистов здравоохранения.



АЛЬГЕРОН®

цепэгинтерферон альфа-2b

www.kurs.biocad.ru



www.algeron.ru

СВЕТЛЫЙ МИР ВПЕРЕДИ!

- 📍 Первый российский оригинальный препарат пегилированного интерферона альфа*
- 📍 Высокие показатели вирусологического ответа
- 📍 Длительная циркуляция интерферона альфа в крови за счет стабильной связи с молекулой полиэтиленгликоля**
- 📍 Готовая форма раствора для инъекции
- 📍 Высокая удельная противовирусная активность**

На правах рекламы.

Альгерон® (цепэгинтерферон альфа-2b).

Рег. удостоверение: ЛП-002017 от 28.02.2013 г.

Показания: Лечение первичного хронического активного гепатита С в составе комбинированной терапии с рибавирином у взрослых пациентов с положительной РНК вируса гепатита С, в том числе и с клинически стабильной ко-инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ)/хронический гепатит С, при отсутствии признаков декомпенсации заболевания печени.

Противопоказания и относительные противопоказания: Повышенная чувствительность или непереносимость любых компонентов препарата Альгерон® или рибавирина. Декомпенсированный цирроз печени. Аутоиммунные заболевания. Декомпенсированные заболевания щитовидной железы. Эпилепсия и/или заболевания ЦНС. Тяжелые соматические и психические заболевания. Злокачественные новообразования. Гемоглобинопатия. Беременность и период лактации. Возраст до 18 лет. Выраженное угнетение костномозгового кроветворения. Одновременный прием с телиовирином, митотоксичными препаратами. Нарушения, связанные со свертывающей системой крови. При ВИЧ-инфекции — число CD4+ клеток менее 200 в мкл или менее 100 при вирусной нагрузке более 5000 копий/мл.

Способ применения и дозы: При комбинированной терапии с рибавирином Альгерон® применяется в виде подкожной инъекции в дозе 1,5 мкг на кг массы тела 1 раз в неделю, в том числе с клинически стабильной ко-инфекцией ВИЧ.

Срок годности: 2 года

Фармакотерапевтическая группа: Цитокин. Код АТХ: L03AB14.

Побочные реакции: Аллергические реакции: возможны аллергические реакции, включая сыпь, зуд. Могут наблюдаться тошнота, диарея, озноб, повышение температуры тела, утомляемость, потеря аппетита, мышечные и головные боли, боли в суставах, депрессия, эмоциональная лабильность, изменения в месте введения, потливость, а также лейко- и тромбоцитопения. У пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/хронический гепатит С могут наблюдаться зубная боль, заторможенность, апатия, галлюцинации, гипомания, боль в спине, желтушность кожи.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Данная информация предназначена исключительно для профессиональной деятельности фармацевтических и медицинских работников. Для получения дополнительной информации о противопоказаниях и побочных реакциях обратитесь к инструкции по медицинскому применению.

* Препарат охраняется патентом RU 2447083, опубликованным 10.04.2012 г.

** Данные по изучению физико-химических и фармакокинетических свойств молекулы цепэгинтерферона альфа-2b

BIOCAD
Biotechnology Company¹

198515, Россия, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна
ул. Связи, д. 34, лит. А, тел.: 8 (812) 380-49-33,
biocad@biocad.ru, www.biocad.ru

¹ Биотехнологическая компания



Мне не страшен
менингит,
потому что я
привит!



Менактра

Конъюгированная вакцина
для профилактики
менингококковой инфекции
серогрупп А, С, Y и W

SPRU.MENAC.16.02.0034.

SANOFI PASTEUR



Для получения дополнительной информации обращайтесь по адресу:
125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11

www.privivka.ru

Отдел фармаконадзора: (495) 721-14-00

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, № 3, 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 Мусабаяев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папаттеодоридис 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 Тотолан А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

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

JURNAL INFЕКТОLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

M.D. Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Belakov N.A.

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

M.D. professor Voronin E.E.

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

M.D. professor Klimko N.N.

M.D. professor Kovelonov A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ivanova V.V. (Saint-Petersburg)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlowsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Sizdikov M.S. (Kazakhstan)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

Подписано в печать 15.09.2016. Тираж 300 экз.

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

Шестакова И.В.

Сибирская язва ошибок не прощает:
оценка информации после вспышки на Ямале
летом 2016 года.....5

Лекция

Финогеев Ю.П.

Инфекционные миокардиты
(клиника, диагностика, принципы терапии)28

Оригинальные исследования

Пантелеев А.М., Драчева М.С., Никулина О.В.,
Соколова О.С., Зонова А.В.

Клинико-лабораторные особенности
микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией40

Тимченко В.Н., Калинина Н.М., Павлова Е.Б.,
Булина О.В., Каплина Т.А., Леоничева О.А., Выжлова Е.Н.
Клинико-иммунологическая оценка эффективности
применения рекомбинантного интерферона альфа-2b
в терапии детей, больных корью46

Войтенков В.Б., Вильниц А.А., Скрипченко Н.В.,
Степанов А.Г., Климкин А.В., Аксенова А.И.

Акустические стволовые вызванные потенциалы
в прогнозировании восстановления нарушенных
функций после перенесенного острого
бактериального менингита у детей53

Сабитов А.У., Хаманова Ю.Б., Чеснакова О. А.,
Овчинникова А.О., Беляева С.В.

Гормональный профиль у детей
при энтеровирусном менингите.....59

Углева Т.Н., Пахотина В. А., Шаляпин В. Г.,
Курганская А.Ю.

Туляремия у детей в Ханты — Мансийском
автономном округе — Югре66

Климко Н.Н., Хостелиди С.Н., Бойченко Э.Г.,
Колбин А.С., Волкова А.Г., Попова М.О., Богомолова Т.С.,
Зубаровская Л.С., Белогурова М.Б., Медведева Н.В.,
Афанасьев Б.В.

Мукормикоз у детей с гематологическими
и онкологическими заболеваниями
в Санкт-Петербурге.....75

Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Серега Т.В., Паршукова Е.Ю.,
Захарова Е.В., Поволоцкая Л.М., Колобова Н.С.,
Николаева Н.А.

Клинико-эпидемиологические особенности
энтеровирусного менингита в период сезонной
вспышки 2015 года83

CONTENTS

Problem article

Shestakova I.V.

Anthrax does not forgive mistakes: the information
assessment following the yamal peninsula outbreak
in the summer of 20165

Lecture

Finogeev Yu.P.

Infectious myocarditis (Clinic, diagnostics, principles of
treatment).....28

Original Research

Panteleev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V.,
Sokolova O.S., Zonova A.V.

Clinical and laboratory features of atypical
mycobacteriosis in HIV-patients40

Timchenko V.N., Kalinina N.M., Pavlova E.B., Bulina O.V.,
Kaplina T.A., Leonicheva O.A., Vyzhlova E.N.

Clinical and immunological efficacy of combination
therapy of children with measles46

Voitenkov V.B., Vilnits A.A., Skripchenko N.V.,
Stepanov A.G., Klimkin A.V., Aksanova A.I

Brainstem auditory evoked potentials as the prognostic
tool of the functional recovery in children after acute
bacterial meningitis.....53

Sabitov A.U., Khamanova Yu.B., Chesnakova O.A.,
Ovchinnikova H.O., Belyaeva S.V.

Hormonal profile in children with enteroviral
meningitis59

Ugleva T.N., Pahotina V.A., Shalapin B.G.,
Kurganskaja A.Yu.

Tularaemia in children in Khanty-Mansiysk
autonomous District-Ugra66

Klimko N.N., Khostelidi S.N., Boychenko E.G., Kolbin A.S.,
Volkova A.G., Popova M.O., Bogomolova T.S.,
Zuborovskaya L.S., Belogurova M.B., Medvedeva N.V.,
Afanasyev B.V.

Mucormycosis in children with hematological
and oncological diseases in Saint-Petersburg75

Khokhlova Z.A., Gileva R.A., Sereda T.V., Parshukova E.Yu.,
Zakharova E.V., Povolotskaya L.M., Kolobova N.S.,
Nikolaeva N.A.

Clinical and epidemiological peculiarities of enterovirus
meningitis in the period of seasonal outbreak in 201583

Павлов А.И., Кириллов С.М., Пономаренко Д.С., Хаваншанов А.К., Фагина Ж.В., Бобкова И.В., Васенко В.И., Володина Г.А., Куликова Т.Ю., Линькова Ю.Н., Морозова М.А. Эффективность и безопасность применения цепэгинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепэгинтерферон альфа 2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3. Опыт реальной клинической практики92	92
Извекова И.Я., Краснова Е.И. Эпидемиология генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области (1992 – 2015 гг.)99	99
Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л. Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией107	107
Фармакоэкономика	
Рудакова А.В., Харит С.М., Лисянская А.С., Усков А.Н., Лобзин Ю.В. Оценка эффективности затрат на вакцинацию девочек против папилломавирусной инфекции с использованием 4-валентной вакцины116	116
Гусев Д.А., Рудакова А.В., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В. Эффективность затрат на нарлапревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания122	122
Клинический случай	
Домашенко О.Н., Демкович О.О., Слюсарь Е.А., Скрипка Л.В., Акимова Л.С., Черкасова Т.И. Клинические случаи рецидивирующей бубонной и легочной форм туляремии126	126
Хроника130	130
Правила для авторов139	139

Pavlov A.I., Kirillov S.M., Ponomarenko D.S., Havanshanov A.K., Fadina J.V., Bobkova I.V., Vasenko V.I., Volodina G.A., Kulikova T.Yu., Linkova Yu.N., Morozova M.A. Efficacy and safety of cepeginterferon alfa-2b in double treatment regimen (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3. Experience of real clinical practice.....92	92
Izvekova I.Ya., Krasnova E.I. Epidemiology of invasive meningococcal disease in Novosibirsk region during 1992 – 201599	99
Shelomov A.S., Stepanova E.V., Leonova O.N., Smirnova N.L. Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection107	107
Pharmacoeconomics	
Rudakova A.V., Kharit S.M., Lisianskaya A.S., Uskov A.N., Lobzin Yu.V. Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in adolescent girls.....116	116
Gusev D.A., Rudakova A.V., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V. Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers.....122	122
Clinical Case	
Domashenko O.N., Demkovich O.O., Slyusar E.A., Skripka L.V., Akimova L.S., Cherkasova T.I. Clinical cases of recurrent bubonic and pneumonic forms of tularemia126	126
Chronicle130	130
Instruction to autor139	139

СИБИРСКАЯ ЯЗВА ОШИБОК НЕ ПРОЩАЕТ: ОЦЕНКА ИНФОРМАЦИИ ПОСЛЕ ВСПЫШКИ НА ЯМАЛЕ ЛЕТОМ 2016 ГОДА

И.В. Шестакова

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

Anthrax does not forgive mistakes: the information assessment following the yamal peninsula outbreak in the summer of 2016

I.V. Shestakova

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

Резюме

Впервые за длительное время систематизированы источники современной информации о сибирской язве в России и в мире. Проанализирована суть проблемы, особенности эпидемиологии и клинических проявлений современных форм сибирской язвы. Основываясь на обширных литературных данных и международных рекомендациях, представлена обновленная классификация сибирской язвы, описаны клинические проявления оро-орофарингеальной разновидности кишечной формы и инъекционной формы сибирской язвы, даны рекомендации по лечебной тактике ведения больных и диагностике болезни. Доказана необходимость строгого соблюдения требований к вакцинопрофилактике сибирской язвы среди животных и лиц из групп риска.

Ключевые слова: сибирская язва, вспышка, оро-орофарингеальная разновидность, кишечная форма, инъекционная форма сибирской язвы, диагностика сибирской язвы, обследование, схемы лечения, профилактика сибирской язвы, Ямал.

Abstract

For the first time in a long time period the sources of actual information about anthrax in Russia and in the world are systematized. The essence of the problem, features of epidemiology and clinical manifestations of the current forms of anthrax disease are analyzed. The upgraded classification of anthrax is presented, the clinical manifestations of oro-oro-pharyngeal varieties of intestinal form and injectable form of anthrax are described, according to extensive literature data and international guidelines and recommendations. The recommendations for clinical management of patients and diagnosis of disease are given. The need for strict compliance to the vaccination requirements of anthrax among animals and persons from risk groups is proven.

Key words: anthrax, outbreak, oro- and oropharyngeal species, the intestinal form, injectable form of anthrax, diagnosis of anthrax, examination, treatment regimens, prevention of anthrax, Yamal.

Июль 2016 года в Северном полушарии стал самым теплым за всю историю климатических наблюдений. В Ямальском районе температура держалась выше 35°C почти весь июль, что для Крайнего Севера — беспрецедентное явление.

Из интервью директора ФГБУ «ИГКЭ Росгидромета и РАН» С.М. Семенова [<http://maxpark.com/community/5652/content/5380816>]

Ранее никто никогда не сжигал, не закапывал, не уничтожал, не бетонировал трупы животных, павших от сибирской язвы, на Ямале — это надо признать. Появились моровые зоны на 900 км. Неопытные молодые оленеводы начали заводить стада на моровые территории 1941 года. Вакцинацию отменили в 2007 году по научным обоснованиям, так как было утверждено, что при нашей почве на Ямале сибирская язва жить не может. Почему-то, имея самое большое стадо северных оленей, было принято такое решение. Это было ошибкой...

Из интервью Губернатора ЯНАО Д.Н. Кобылкина [<http://www.ng.ru/news/551384.html>]

Сущность проблемы

Интерес к сибирской язве, относящейся к группе заболеваний, вызывающих чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения в международном мас-

штабе (термин «особо опасные болезни» используется только на территории СНГ), не ослабевает на протяжении более чем столетия из-за высокой социальной и экономической значимости. По мнению экспертов ВОЗ, современная эпидемическая

ситуация по сибирской язве далека от благополучия, а риск возникновения эпизоотических и эпидемических вспышек сохраняется. Заболевание представляет собой постоянную серьезную проблему для системы общественного здравоохранения и сельского хозяйства всех стран, включая Россию. Географическое положение Российской Федерации (на востоке Европы и на севере Азии) — далеко не выигрышное, если учесть, что большинство случаев (43%) заболевания людей сибирской язвой регистрируется в Азии, а каждый пятый случай (22%) — в Европе. В связи с этим вызывает недоумение тот факт, что в России до настоящего времени законодательно не закреплены, в том числе в Законе РФ от 14.05.1993 № 4979-1 (с изменениями и дополнениями, в ред. 03.07.2016) «О ветеринарии» [1], такие понятия и определения, как «особо опасная болезнь», «особо опасные организмы» и «физическая защита особо опасных в ветеринарном отношении объектов», а в существующем перечне опасных поднадзорных в ветеринарном отношении объектов не учитываются все источники потенциальной опасности.

Летом 2016 г. сложная по сибирской язве эпидемическая ситуация сложилась в странах ближнего и дальнего зарубежья. По сообщению пресс-службы Министерства национальной экономики Республики Казахстан, в период с 8 июня по 8 июля 2016 г. в Республике Казахстан (в Карагандинской, Алма-Атинской, Восточно-Казахстанской и Павлодарской областях) зарегистрировано 16 подтвержденных случаев заболевания людей сибирской язвой, 3 из них с летальным исходом [2].

В августе Национальная лаборатория Национального ветеринарного института (Швеция) подтвердила сибиреязвенную этиологию падежа оленей в лене Эстергётланд, не регистрировавшуюся на территории Швеции 27 лет (с 1981 до 2008 г.) [2]. Случаи заболевания не ограничились только дикой природой, и на территории того же лена в частных хозяйствах в июле — августе 2016 г. зарегистрировано не менее 13 случаев гибели домашних животных (коровы, лошади, козы) от сибирской язвы, в том числе непосредственно на пастбище, рядом с которым были обнаружены трупы оленей. В июле 2016 г. тревожное из-за неустановленного источника заражения сообщение пришло с юга Румынии (коммуна Putineiu (Giurgiu); район Constanta, Viile, Ion Corvin), где Национальная лаборатория Института диагностики и здоровья животных подтвердила сибирскую язву среди домашнего скота (овцы, козы). В июне — августе 2016 г. Национальная лаборатория Экспериментального зоологического института (Италия) подтвердила сибиреязвенную этиологию падежа овец на нескольких фермах. Референс-лаборатория

Национального агентства по безопасности пищевой продукции (Франция) сообщила о случаях заболевания коров в результате выпаса на пастбищах (районы Gosselming, Langatte, Montgreleix и др.) [2]. 5 сентября 2016 г. официальные органы здравоохранения Республики Мьянма сообщили о втором за месяц случае групповой заболеваемости (7 больных, г. Чанг Ю; первый очаг зарегистрирован 27 августа: 8 случаев, в том числе 1 с летальным исходом), связанный с разделкой туш больных коров. Пристальное внимание даже к единичным случаям сибирской язвы среди диких и домашних животных связано с возможностью формирования почвенных очагов инфекции, близостью к населенным пунктам, опасностью заноса инфекции на другие территории с продуктами животноводства и в результате пользования транспортной инфраструктурой [2].

Несмотря на то, что в последнее десятилетие в Российской Федерации заболеваемость сибирской язвой не имела широкого эпидемического распространения, а ее уровень ежегодно не превышал 160 случаев среди животных и 24 случаев среди людей, риск возникновения вспышек сохраняется, прежде всего из-за наличия почвенных очагов сибирской язвы, определить точные границы которых не представляется возможным [3]. Как показала вспышка сибирской язвы на Ямале, несвоевременное выявление эпизоотии среди животных [2] приводит к формированию эпидемического очага, ликвидация которого требует огромных затрат (материальных, трудовых, финансовых, специальных и др.). Понятно, что полностью избежать риска потерь практически невозможно, но, зная, что их порождает, можно снизить их угрозу, уменьшая действие неблагоприятного фактора. Неадекватный анализ риска развития эпизоотии сибирской язвы, необоснованный отказ от вакцинации с 2007 г. животных и лиц из групп риска в ЯНАО в комбинации с природно-климатическими условиями лета 2016 г. привели к крупной эпизоотии с эпидемическим распространением, потребовавшей многомиллионных вложений, в том числе на диагностику (исследование клинических образцов и проб из окружающей среды), лечение больных, лабораторный мониторинг с использованием микробиологических и современных молекулярно-генетических методов и пр. В рамках проводимых противоэпидемических мероприятий в очаге сибирской язвы на Ямале химиофилактикой охвачено 946 человек, вакцинопрофилактикой — более 13 000 человек, проведена дератизация на площади более 103 000 м², обеззаражено более 240 бортов воздушных судов, более 7000 м² автотранспортных средств, посадочных площадок, пунктов временного размещения населения, санитарных пропускников, свыше 950 предметов

быта, приняты дополнительные меры по соблюдению противозидемического режима инфекционного отделения Окружной больницы г. Салехарда, куда госпитализировались пациенты с подозрением на заболевание сибирской язвой (контроль по обеззараживанию стоков, качества дезинфекции, исследования сточных вод), по недопущению заготовки и вывоза сырья животного происхождения из карантинной зоны и по выявлению продукции животноводства, изготовленной с мая 2016 г. в Ямальском районе ЯНАО, контролю организаций, осуществляющих убой оленей, заготовку, первичную переработку и хранение пантов, реализацию продукции из оленины. Перечисленные мероприятия не самые финансово затратные, если учесть материальные потери в стоимостном выражении, связанные с работой других ведомств (МЧС, МО, Россельхознадзора и др.), участвующих в ликвидации очага сибирской язвы.

Возбудитель сибирской язвы — *Bacillus anthracis*, состоит в близком филогенетическом родстве с *Bacillus cereus*, *Bacillus thuringiensis*, *Bacillus mycoides*, *Bacillus pseudomycoides* и *Bacillus weichenstephanensis* [4–6]. В соответствии с действующей на территории РФ классификацией типов эпидемиологической опасности микроорганизмов *B. anthracis* отнесен ко II группе патогенности. *B. anthracis* может существовать в трех биологических формах — в виде бескапсульных вегетативных палочек (бацилл), инкапсулированных палочек и спор. Вегетативные формы *B. anthracis* малоустойчивы (при 55°C погибают через 40 мин, при кипячении — мгновенно) и в нескрытых трупах погибают в течение 2–7 сут. В живом организме и в нескрытых трупах (из-за поглощения свободного кислорода в процессе гниения) спорообразования не происходит. Скорость прорастания зависит от влажности, аэрации, температуры (оптимум 37°C) и возраста спор; молодые споры в оптимальных условиях прорастают за 1–1,5 ч, старые — за 2–10 ч. Эпидемиологическое значение спор связано с их высокой устойчивостью к внешним воздействиям (вегетируют после 10-минутного кипячения; погибают под действием сухого жара при 140°C через 2–3 ч, автоклавирования при 110°C — через 40 мин), способностью длительно оставаться жизнеспособными в дубленых шкурах животных, в воде (до 10 лет), в почве (более 100 лет), в этиловом спирте и при низких температурах. Режимы обеззараживания материала, содержащего споры *B. anthracis*, регламентированы санитарно-эпидемиологическими правилами СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)», а также в сборнике санитарных и ветеринарных правил «Профилактика и борьба с заразными болезнями, общими для человека и животных».

Генетический аппарат *B. anthracis* состоит из хромосомы и двух плазмид — рХО1 и рХО2, ответственных за вирулентность и иммуногенность внехромосомных элементов, открытых в начале 1980-х гг. Термочувствительная плазида рХО1 (110–114 MD) кодирует протеиновый комплекс экзотоксина *B. anthracis* бинарного действия и содержит три гена — *pag* (кодирует синтез протективного антигена), *lef* (кодирует синтез летального фактора) и *суа* (кодирует синтез отежного фактора). Протективный антиген (РА) взаимодействует с мембранами клеток-мишеней, образуя мембранные поры для проникновения компонентов токсина в цитоплазму клетки, и обладает основным иммуногенным потенциалом, используемым в производстве химических вакцин. Летальный токсин (LF) является цинк-зависимой металлопротеазой, стимулирующей продукцию ФНО-α и ИЛ1-β, обладает цитотоксическим действием, вызывает лизис макрофагов, дисфункцию эндотелиоцитов и отек легких. Отежный фактор (EF) проявляет эффект кальмодулин-независимой аденициклазы и повышает концентрацию цАМФ, вызывает развитие отеков, подавляет функцию нейтрофилов и активирует продукцию медиаторов воспалений (нейрокининов, гистамина и др.). Отежный и летальный факторы, взаимодействуя с протеолитически активированным протективным антигеном, образуют токсичные комплексы, запускающие патогенетические механизмы инфекционного процесса и обуславливающие специфическое повреждение тканей макроорганизма. Плазида рХО1 содержит гены-регуляторы синтеза комплекса экзотоксина (положительный регулятор синтеза экзотоксина (*atxA*), отрицательный регулятор синтеза протективного антигена (*pagR*)) и группу генов, обеспечивающих прорастание спор (*ger*) [7]. Плазида рХО2 (60 MD) содержит целый кластер генов (*capA*, *capC* и *capB*), детерминирующих синтез капсулы *B. anthracis*. Полиглутаминовая капсула (основное вещество — аггрессин) защищает бактерии от вне- и внутриклеточных продуктов фагоцитоза и препятствует фагоцитозу. Плазида рХО2 имеет гены регуляторы синтеза капсулы: положительный регулятор синтеза D-глутаминовой кислоты (*асрА*) и дублированный (*atxA*), а также ген, ограничивающий полимеризацию капсульной субстанции (*dep*). Патогенность *B. anthracis* прямо зависит от капсуло- и токсинообразования [7]. Клиническое значение имеют новые данные о наличии в геномах некоторых штаммов близкородственных бацилл последовательностей, подобных токсинной и капсульной субстанциям плазмид *B. anthracis* [8, 9]. Описаны клинические случаи, протекающие в виде тяжелого поражения легких [10], вызванного *B. cereus*, рХО1+ *B. cereus*, содержащие плазмиды с высокой идентичностью с

плазмидами pX01 и pX02 *B. anthracis*, выделены от высших приматов в Кот-д'Ивуар и Камеруне (один случай с клиническими проявлениями сибирской язвы закончился летально) [11].

Известны три основные субгруппы (линии) *B. anthracis*: А, В и С. Субгруппа А имеет глобальное распространение и значение для общественного здравоохранения [12, 13]. Субгруппа В представлена двумя родами: В1 (обнаружен в Южной Африке) и В2 (широко распространен в Южной и Восточной Европе [13]; один случай зарегистрирован в Калифорнии [12].) Обе субгруппы А и В *B. anthracis* обнаружены в Kruger National Park (Южная Африка), что является уникальным случаем, учитывая, что географическое распределение двух линий существенно различаются. Субгруппа С *B. anthracis* встречается крайне редко и остается неясным ее происхождение [13].

Утверждение, что штаммы *B. anthracis* являются генетически мономорфными, остались в прошлом. Изучение последовательности ДНК варибельного участка хромосомного локуса *vntrA* (VNTR) позволило описать 5 генотипов *B. anthracis* [14]. Применение метода мультилокусного анализа варибельных областей генома *B. anthracis* (MLVA), используемого для выявления генетических областей с варибельным числом tandemных повторов (VNTR-локусы), анализа медленно эволюционирующих единичных нуклеотидных полиморфизмов (SNP), единичных нуклеотидных повторов (SNR) и др. позволили на сегодняшний день описать 31 VNTR-локус и создать on line базу данных «*Bacillus anthracis* 2016» Web-сайта «MLVA bank for Bacterial Genotyping», используемую для корректного сравнения выделенных на разных территориях штаммов с всемирной MLVA-базой данных [15–17]. В настоящее время описано более сотни отличающихся генотипов среди штаммов *B. anthracis*, выделенных в разных странах мира и приуроченных к определенным географическим регионам. В Европе популяция *B. anthracis* филогенетически гетерогенная и наиболее распространены штаммы с генотипами VNTR3 и VNTR4 подгруппы: A.Br.008/009 (Транс-евразийская группа), B.Br. CNEVA и A.Br.001/002 [18]. Штаммы *B. anthracis*, циркулирующие в Южной Африке, неоднородны [14].

На территории СНГ встречаются штаммы *B. anthracis* трех из пяти известных VNTR-категорий: VNTR4 (58,8%; повсеместно, как и в мире в целом), VNTR5 (29,4%; кроме восточных регионов), VNTR3 (11,8%). Не обнаружено штаммов, принадлежащих к категориям VNTR2 и VNTR, свойственным небольшому числу штаммов из Европы, Америки и Южной Африки [19]. В результате секвенирования расшифрованы геномы *B. anthracis*: *B. anthracis* Porton Ames (авирулентный),

B. anthracis Sterne 34F2 (авирулентный), *B. anthracis* Ames 0581 (вирулентный, «золотой стандарт»), *B. anthracis* штамм Ames Ancestor (вирулентный), *B. anthracis* штамм A2012 (вирулентный, выделен от одного пациента после биотеррористической атаки во Флориде в 2001 г.), *B. anthracis* штамм Kruger B (вирулентный, встречается в Южной Африке), *B. anthracis* штамм Western North America USA 6153 (вирулентный, наиболее часто встречается во Франции и западной части Северной Америки), *B. anthracis* штамм Australia 94 (вирулентный, обнаружен в Австралии), *B. anthracis* штамм CNEVA-9066 (вирулентный, встречается во Франции), *B. anthracis* штамм A1055 (штамм из лаборатории Paul Keims), *B. anthracis* штамм Vollum (низко вирулентный штамм; встречается в Великобритании, Испании и Зимбабве) [20, 21].

Эпидемиология

Заболевание широко распространено во многих странах Азии, Африки, Южной Америки, в странах Европы и США регистрируются единичные случаи этой болезни. По данным ВОЗ, в мире ежегодно заболевают около 20 000 человек и более 1 млн животных в 82 странах мира.

В РФ в период 1989–2000 гг. число заболевших сибирской язвой людей колебалось в пределах 7–55 с неравномерностью территориального распределения заболевших в различных регионах. В эти годы ежегодно заболевания среди населения регистрировались в 11–13 субъектах Российской Федерации. Групповые вспышки регистрировались в Северо-Кавказском ФО (Кабардино-Балкарской и Дагестанской республиках), Центральном Черноземье (Астраханской, Тамбовской, Воронежской областях), Восточной и Западной Сибири, Уральском ФО. Среди животных сибирская язва зарегистрирована в Ставропольском крае, Белгородской, Воронежской, Курской, Самарской, Кировской, Ростовской, Курганской и Орловской областях, республиках Северной Осетии, Чувашии, Бурятии, Чечне и Татарстане. В период 2001–2006 гг. в Российской Федерации сибирской язвой заболело 54 человека, из них наибольшее количество заболевших отмечено в Оренбургской области, Республике Дагестан, Ставропольском крае, Республике Северная Осетия, Республике Калмыкия. Заболевания людей сибирской язвой ежегодно регистрировались на территории 2–3 федеральных округов [22]. В период с 2009 по 2014 г. зарегистрировано 40 случаев заболеваний людей сибирской язвой (два с летальным исходом), что на 43% превысило количество случаев заболеваний за предыдущие пять лет [23]. В 2015 г. в РФ зафиксировано три случая заболевания людей кожной формой сибирской язвы [24].

Прогнозируя эпидемиологическую ситуацию по сибирской язве, следует учитывать тот факт, что на территории Российской Федерации имеется свыше 35 000 учтенных стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов (СНП) (24% территории страны; учтено более 70 300 групповых и единичных случаев заболеваний людей и животных сибирской язвой), которые отражены в «Кадастре стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации» – информационной системе, содержащей сведения о зарегистрированных на территории России ветеринарной и санитарно-эпидемической службами страны, выявленных в течение 1900 – 2005 гг. (а по некоторым территориям – и за вторую половину XIX в.) [25, 26]. Однако имеется большое количество неучтенных захоронений животных, павших от сибирской язвы, которые приводят к формированию новых почвенных очагов инфекции и возникновению заболеваний среди животных и людей.

ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» (Россия) прогнозировал в 2016 г. в Российской Федерации от одного до двадцати случаев заболевания людей сибирской язвой [24]. Однако вспышка в Ямало-Ненецком автономном округе летом 2016 г. не подтвердила прогноз не только по числу, но и по территориальному распределению вспышек, и еще раз показала, что отсутствие эпизоотий сибирской язвы в течение нескольких десятилетий не означает исчезновение опасности их возникновения на данной территории в будущем, если учесть длительность сохранения *B. anthracis* в почве (более 100 лет), наличие неучтенных захоронений животных и «неманифестных» СНП, необоснованный отказ от вакцинации животных и лиц из группы риска, несоблюдение санитарных норм при убое скота. Приводим слова из интервью главного санитарного врача РФ А.Ю. Поповой: «В ЯНАО ситуации эпизодического неблагополучия по сибирской язве фиксировались с 1889 по 1941 г. (зарегистрировано 68 эпизоотий). Последняя известная эпизоотическая вспышка была в 1941 г., когда по обе стороны Тазовской губы пало 6700 оленей, при этом убрано было только 313. Все остальные остались на этой территории». По словам руководителя пресс-службы Россельхознадзора по Тюменской области, ХМАО и ЯНАО Л.А. Севрюгиной, «в ЯНАО два скотомогильника» и «насколько ... известно, они все соответствуют санитарным нормам». Однако «копии карт с географическими координатами сибиреязвенных скотомогильников, хранящиеся в журналах учета эпизоотических очагов, очень старые... На Ямале последний такой документ был создан до революции 1917 г. и больше не обновлялся». По информации, опубликованной на сайте правительства ЯНАО, в

результате бактериологического мониторинга почвы 32 из 47 сибиреязвенных «морозных полей», проводимого в течение последних 10 лет службой ветеринарии ЯНАО, ни в одной из более 200 тысяч проб *B. anthracis* не была обнаружена. Кажущееся благополучие по сибирской язве на Ямале в течение 75 лет разрушила аномальная жара на Крайнем Севере в середине лета 2016 г. В течение года, начиная с мая 2015 г., в Северном полушарии регистрировались абсолютные максимумы средней за месяц температуры воздуха, не регистрируемые ранее. При этом наибольшие аномалии зафиксированы в Арктике (в Карском и Баренцевом морях, на Новой Земле и Ямале, где средняя температура была превышена на 8°C и более. По информации директора Института глобального климата и экологии Федеральной службы по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды и Российской академии наук С.М. Семенова, «июль 2016 года в Северном полушарии стал самым теплым за всю историю систематических инструментальных климатических наблюдений. В ряде районов Заполярья, в том числе на Ямале, температура поднималась выше 30°C в течение нескольких недель, что для Крайнего Севера – беспрецедентное явление». Из справки Института мерзлотоведения им. П.И. Мельникова Сибирского отделения РАН, «вечная мерзлота в Якутии летом 2016 г. оттаяла на глубине не 30 – 60 сантиметров, как обычно, а более метра». Изменение климата в Арктике чревато деградацией вечной мерзлоты, что несет в себе серьезную эпидемиологическую угрозу. В этой связи в ближайшие годы особое внимание следует обратить на меняющийся ареал обитания кровососущих насекомых, являющихся переносчиками опасных инфекционных болезней, в том числе сибирской язвы.

Источником *B. anthracis* являются травоядные животные (крупный рогатый скот, овцы, лошади, реже олени, козы, верблюды, свиньи) и, крайне редко, больные сибирской язвой с генерализованной формой заболевания. Домашние животные (кошки, собаки) заболевают сибирской язвой редко. Животные выделяют возбудителя с мочой, фекалиями, мокротой, слюной, молоком, поэтому заразны продукты животноводства, предметы ухода за скотом и навоз. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет крупный рогатый скот (источник заражения людей в 57,8% случаев в 15 групповых вспышках); меньшее – лошади и овцы: в 20,5% и 6% случаев соответственно. Одной из главных причин заболевания сельскохозяйственных животных служит низкий уровень их охвата вакцинопрофилактикой против сибирской язвы, выпас животных и заготовка растительных кормов на территориях скотомогильников и в зоне, где ранее отмечался падеж животных от сибирской

язвы, бесконтрольный убой больных животных, несоблюдение санитарно-эпидемиологических требований к захоронению погибших животных, обработке мест убоя и достаточно свободная реализация продуктов животноводства без ветеринарного освидетельствования.

Резервуаром возбудителя является преимущественно почва (как правило, с высоким содержанием гумуса, нейтральной или слабощелочной средой, высокой теплообеспеченностью и достаточной влажностью), реже — вода и другие объекты окружающей среды, обсемененные спорами *B. anthracis*. Поэтому эпизоотии сибирской язвы территориально привязаны к почвенным очагам — хранилищам возбудителей. Первичные почвенные очаги образуются в результате непосредственного инфицирования почвы выделениями больных животных на пастбищах, в местах стойлового содержания животных, в местах захоронения трупов (скотомогильники) и т. п.; вторичные — путём смыва или заноса спор на новые территории дождевыми, талыми и сточными водами [26].

Ранее известные пути передачи *B. anthracis* (контактный, алиментарный, ингаляционный) дополнились инъекционным путем [27]. Контактный путь заражения (попадание вегетативных форм или спор *B. anthracis* на травмированную кожу или неповрежденную слизистую оболочку губ, глаз) реализуется при уходе за больными животными, убое скота, обработке мяса, при контакте с почвой, водой, продуктами животноводства (шкур, меха, меховые изделия, шерсть, щетина) [27–30]. Этот путь инфицирования, как правило, носит профессиональный характер, но известны случаи заражения людей через кисти для бритья, полусубки, меховые рукавицы, воротники, шапки, барабаны и другие предметы из сырья инфицированных животных [30]. Алиментарный путь инфицирования реализуется при употреблении в пищу зараженных продуктов и характеризуется групповыми случаями заболевания, протекающими в желудочно-кишечной форме, что подтвердила вспышка на Ямале [27, 28, 31–35]. По данным Роспотребнадзора (2007), заражение людей происходит, в основном, в процессе вынужденного убоя, производящегося без уведомления ветеринарных специалистов, при разделке туш и захоронении трупов животных, павших от сибирской язвы (69,2–74,1%), при кулинарной обработке инфицированного мяса (20,2–13,0%), при уходе за больными животными (4,8–5,5%), при торговле мясом на рынке (1,8%), контакте с сырьем животного происхождения (0,9%). В 2,9–5,5% случаев фактор передачи остается неизвестным [22, 36]. При вдыхании инфицированной пыли, костной муки и прочих аэрозолей возникает ингаляционная форма сибирской язвы [27, 28, 37–40]. В течение последних

шести лет накопились сведения о течении сибирской язвы у потребителей инъекционного героина, что позволило выделить, кроме известных трех форм, четвертую — инъекционную [27, 41–44]. Доказана возможность трансмиссивной передачи *B. anthracis* в результате укусов кровососущими членистоногими, в ротовом аппарате которых возбудитель сохраняется до 5 дней [45–47]. Не исключается роль кровососущих насекомых в формировании эпизоотической вспышки сибирской язвы с эпидемическим очагом на Ямале (2016). Применение спор *B. anthracis* в качестве агента биотеррора обусловлено относительной легкостью получения большого количества биологического материала, возможностью скрытного применения и высокой эффективностью (летальность не менее 76%) [40, 48–52]. По оценкам экспертов, к началу XXI в. как минимум 17 стран (а не только Великобритания, Япония, Ирак, Россия, США) уже располагали готовым биологическим оружием или завершали разработки в этой области. Описаны случаи заражения от человека с кожной формой сибирской язвы при непосредственном контакте с очагом поражения и в лабораторных условиях [44, 53–56]. О случаях заражения человека при контакте с больным ингаляционной формой сибирской язвы не известно.

В зависимости от профессиональной деятельности в РФ выделяют несколько видов очагов сибирской язвы: непрофессиональный, или случайно-бытовой (в РФ 79% от всех случаев; преобладает контактный и алиментарный пути передачи), профессионально-промышленный (преобладает в экономически развитых странах; доминирует контактный и воздушно-пылевой пути передачи, преимущественно спор), профессионально-сельскохозяйственный (среди лиц, занятых в животноводстве; чаще — контактный, реже — трансмиссивный путь передачи, преимущественно вегетативных форм *B. anthracis*). Для профессионально-сельскохозяйственного очага характерна летне-осенняя сезонность, остальные могут возникать в любое время. ВОЗ рекомендует классифицировать случаи заражения на неиндустриальную сибирскую язву (фермеры, скотники, мясники, ветеринары и др.) и индустриальную сибирскую язву (лица, занятые в сфере переработки костей, шкур, шерсти и других продуктов животного происхождения).

Восприимчивость человека к сибирской язве зависит от пути заражения и величины инфицирующей дозы и не связана с возрастом и полом. При заражении через поврежденные кожные покровы восприимчивость относительно невысока (заболевает 20%), при аспирационном — абсолютна. По данным Department of Defence (USA), при ингаляционном пути заражения LD50 для челове-

ка составляет 8000–10 000 спор [52]. По данным длительного мониторинга, доля взрослых в общей структуре заболевших достигает 94%, преимущественно мужчины 20–50 лет.

Постинфекционный иммунитет прочный и пожизненный, редко регистрируются случаи повторного заражения.

Эпизоотическая вспышка сибирской язвы с эпидемическим очагом на Ямале (2016) имела некоторые особенности:

1. Реализованы несколько факторов передачи *B. anthracis*: употребление сырой и/или недостаточно термически обработанной воды из озер — мест водопоев оленей (рис. 1), мяса и свежей крови больных оленей, контакт с обсемененной почвой. Не исключается трансмиссивная передача (рез-

кое уменьшение численности птиц и появление большого количества кровососущих насекомых в июне — июле 2016 г., особенно в эпидемическом очаге сибирской язвы, где доминировала карбункулезная разновидность кожной формы).

2. Более половины заболевших — дети старше 1 года (52,8%): 27,8% в возрасте 11–17 лет; 11,1% — от 4 до 6 лет и по 5,6% в возрасте 1–3 лет и 7–10 лет.

3. Тяжелое течение наблюдалось только у детей (31,6% от заболевших детей; 16,7% от всех больных) с желудочно-кишечной формой сибирской язвы.

4. В разных точках эпидемического очага доминировали различные клинические формы сибирской язвы: или кожная форма, карбункулезная разновидность, или желудочно-кишечная форма, оро-орофарингеальная разновидность.

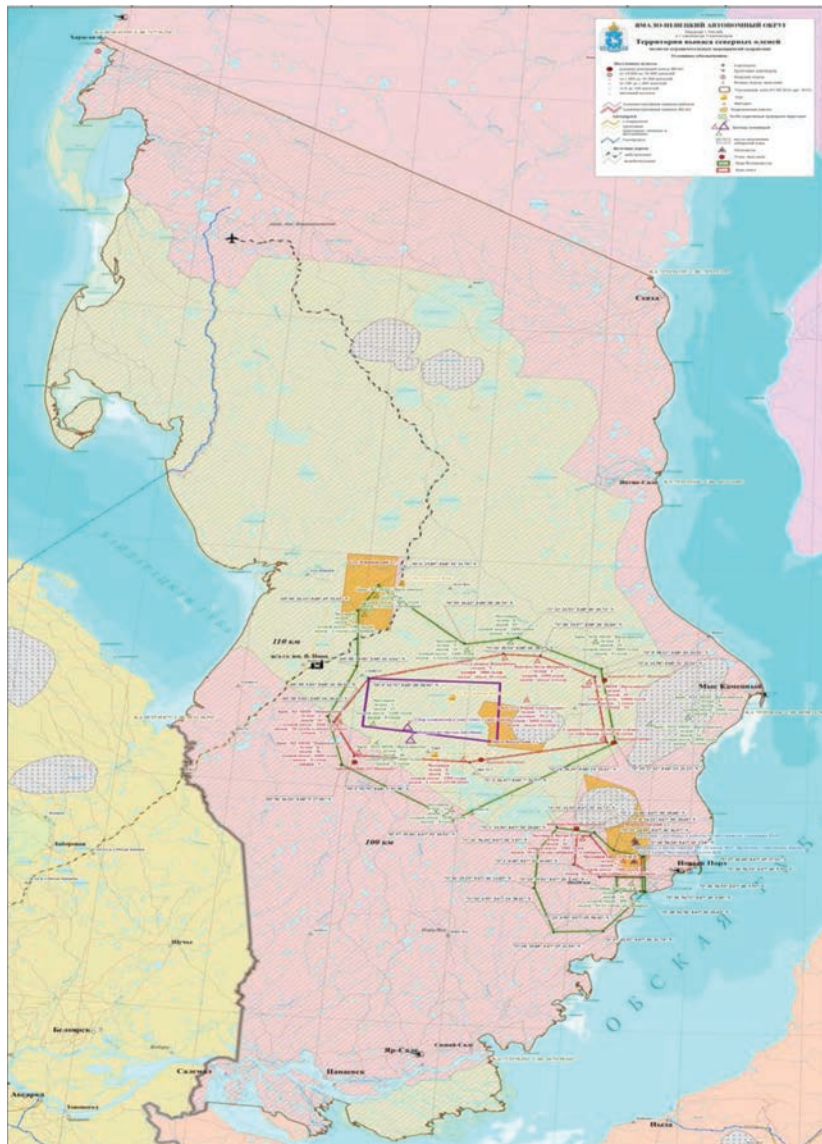


Рис. 1. Регион ЯНАО, где зарегистрирована эпизоотия сибирской язвы с эпидемическим очагом (данные на 03.08.2016 г.)

Проанализировав зарубежные и отечественные публикации по сибирской язве и течение эпизоотической вспышки с эпидемическим распространением в июле — августе 2016 г. на Ямале, рекомендуем использовать в практическом здравоохранении обновленную классификацию форм сибирской язвы:

1. Формы сибирской язвы в зависимости от пути заражения: кожная, ингаляционная, желудочно-кишечная, инъекционная.

2. Клиническая классификация сибирской язвы:

5.1. Наружная (локализованная) форма сибирской язвы:

5.1.1. Кожная форма:

Разновидности:

5.1.1.1. Карбункулезная.

5.1.1.2. Эдематозная.

5.1.1.3. Эризипелоидная.

5.1.1.4. Буллезная.

5.1.2. Конъюнктивальная форма.

5.2. Внутренняя (генерализованная) форма сибирской язвы:

Разновидности:

5.2.1. Легочная.

5.2.2. Желудочно-кишечная.

Разновидности:

5.2.2.1. Интестинальная (кишечная).

5.2.2.2. Оро-орофарингеальная.

5.2.3. Септическая.

5.2.4. Атипичная (ларингофарингеальная, назофарингеальная, первичный менингоэнцефалит).

Клиническая картина

Инкубационный период колеблется от нескольких часов до 8 дней, но чаще 2—3 дня, и зависит от пути передачи и инфицирующей дозы возбудителя. При контактном механизме передачи возникает кожная форма с длительностью инкубационного периода 2—14 дней (максимум 23 дня), а при ингаляционном, алиментарном и инъекционном заражении — внутренняя (генерализованная) форма, при которой инкубационный период может сокращаться до нескольких часов. Наиболь-

шая его продолжительность зарегистрирована во время вспышки ингаляционной формы сибирской язвы в Свердловске в 1979 г. — 43 дня [40, 57]. По данным ВОЗ (2008), исторический анализ эпидемиологических данных по заболеванию людей и животных сибирской язвой в мире показывал следующие приблизительные соотношения встречаемости форм: 1 случай кожной формы на 10 случаев сибирской язвы среди животных; 1 случай кишечной формы на 30—60 случаев сибирской язвы среди животных; 100—200 случаев кожной формы на 1 случай кишечной формы у людей [57].

Период клинических проявлений характеризуется острым началом и в зависимости от входных ворот возникает либо наружная, либо внутренняя форма. Местные изменения в воротах инфекции (отек, воспаление, геморрагические инфильтраты и утрата чувствительности), региональный лимфаденит (увеличение, уплотнение и умеренная болезненность лимфоузлов) и лимфангит протекают на фоне выраженного интоксикационного синдрома: лихорадки до 38—40°C, озноба, слабости, головной боли, снижения артериального давления.

Проявлениями наружной (локализованной) формы сибирской язвы являются кожная и конъюнктивальная формы. Кожная форма имеет клинические разновидности: карбункулезную, эдематозную, буллезную и эризипелоидную (рис. 2).

Обычно возбудитель внедряется в кожные покровы верхних конечностей (50%), головы (20—30%), реже туловища (3—8%) и ног (1—2%). В основном, поражаются открытые участки кожи. Инкубационный период составляет 3—10 дней. В 20% случаев кожной формы сибирской язвы наблюдается гематогенное и/или лимфогенное распространение инфекции за пределы первичного очага [58]. При своевременном назначении (до развития выраженной токсемии) антибактериальной терапии летальность составляет менее 1%, в то время как при отсутствии лечения достигает 20% [27, 59]. Наиболее опасной является локализация карбункула на верхней губе, подбородке и веках: летальность составляет 50%, 19% и 8,5% соответственно.



Рис. 2. Сибирезвенный карбункул на конечности и лице (собственные наблюдения)

Карбункулезная разновидность является наиболее частым вариантом кожной формы сибирской язвы. На месте внедрения возбудителя появляется безболезненная макула красно-синевого цвета диаметром 1–3 мм, похожая на укус насекомого, которая приподнимается над уровнем кожи, образуя папулу, затем в центре папулы появляется пузырек (везикула) размером 2–3 мм, содержащий серозную жидкость, которая быстро темнеет и становится кровянистой. Процесс протекает быстро, с момента появления пятна до образования пустулы проходит 12–24 ч, в этот период отмечается сильный зуд и жжение. В дальнейшем пузырек вследствие расчесывания или самопроизвольно лопается, и на его месте образуется язва с темно-коричневым дном, приподнятыми краями и серозно-геморрагическим отделяемым. Через сутки язва достигает 8–15 мм в диаметре. В результате воспаления и некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки вокруг группы волосяных фолликулов центральная часть язвы превращается в черный безболезненный плотный струп (карбункул), напоминающий уголек, окруженный воспалительным валиком красного цвета. На валике располагаются в виде ожерелья (короны) вторичные (дочерние) пузырьки, при разрыве и изъязвлении которых происходит увеличение язвы, достигающей больших размеров. Характерным является снижение или полное отсутствие чувствительности в области язвы, несмотря на выраженную гиперемию и отек окружающих тканей, особенно при локализации на лице. Обычно карбункул бывает один, но иногда встречается несколько — до 10 и более. Однако увеличение числа язв заметно не влияет на тяжесть болезни, большее влияние оказывает возраст больного (старше 50 лет) и локализация очагов в области шеи и лица. Иногда в период разгара болезни в местах с развитой подкожной клетчаткой (шея, веки, передняя поверхность грудной клетки) наблюдается вторичный некроз. Он развивается на некотором расстоянии от карбункула. Некротический процесс продолжается около недели, затем некротические участки сливаются, темнеют и постепенно отделяются от прилегающих тканей четкой границей. Также развившийся отек может распространяться на верхние дыхательные пути и привести к асфиксии и смерти. При правильном и своевременном лечении у большинства больных спустя 4–5 дней от начала болезни симптомы интоксикации подвергаются обратному развитию и исчезают, тогда как динамика изменения местных симптомов значительно медленнее. Лишь к концу 2–3-й недели происходит отторжение струпа и начинают процессы рубцевания и эпителизации язв. Признаки общей интоксикации (лихорадка до 40°C, общая слабость, головная боль, адинамия, тахикардия) выражены лишь у 50% пациентов и

появляются к концу первых — началу вторых суток болезни. Лихорадка сохраняется, как правило, 5–7 дней, затем температура тела критически снижается. У вакцинированных против сибирской язвы людей кожные изменения могут быть незначительными и напоминать обычный фурункул, а общая интоксикация вообще отсутствовать. При локализации первичных кожных элементов на шее у некоторых пациентов резко ухудшается самочувствие, развиваются ИТШ, диспротеинемия, гематурия и электролитные нарушения [60].

Эдематозная разновидность характеризуется воспалительной инфильтрацией подкожной клетчатки и образованием плотного безболезненного отека без видимого карбункула в начале болезни. Кожа в пораженном месте становится блестящей и напряженной, в дальнейшем на ней появляются пузырьки различной величины, на месте которых образуются зоны некроза, превращающиеся в струпья. С этого времени пораженный участок становится похожим на обычный сибиреязвенный карбункул крупного размера, вокруг которого появляется мягкий отек студенистой консистенции. Границы его постепенно исчезают в здоровых тканях, а кожа над ним приобретает бледный или синеватый цвет. При ударах перкуSSIONным молоточком в области отека возникает студневидное дрожание (симптом Стефанского). Этот вариант болезни протекает тяжело с более выраженными проявлениями интоксикации и медленным обратным развитием местных симптомов по сравнению с другими разновидностями кожной формы. Вначале прекращается распространение отека, затем — его постепенное уменьшение. Некротическая ткань в центре карбункула сохраняется до 2–3 недель, в течение которых происходит ее постепенное отграничение от здоровых тканей. После отделения струпа обнажается язва, гранулирующая в течение 2–3 месяцев с образованием эластичного рубца.

Буллезная разновидность кожной формы сибирской язвы встречается очень редко. В месте входных ворот инфекции вместо карбункула образуются пузырьки или пузыри с геморрагической жидкостью. Они быстро увеличиваются, затем лопаются, образуя покрытые черным струпом язвенные поверхности, подобные сибиреязвенному карбункулу и с аналогичной динамикой развития.

Эризипеллоидная разновидность имеет более благоприятное течение. На коже появляется покраснение, возникает значительное количество тонкостенных беловатых волдырей разного размера, наполненных прозрачной жидкостью. Через 3–4 дня они лопаются без формирования глубокого некроза. Струпья образуются довольно быстро, а заживление язв происходит без рубцевания. Но иногда возможно формирование струпа с образо-

ванием сибиреязвенного карбункула и с его дальнейшим типичным развитием.

Со стороны крови при всех разновидностях кожной формы сибирской язвы характерных изменений не обнаружено. Регистрируется как лейкоцитоз, так и лейкопения, возможно и нормальное количество лейкоцитов. Кожная форма сибирской язвы может осложниться вторичным сибиреязвенным сепсисом, менингитом.

Конъюнктивальная форма сибирской язвы возникает при внедрении спор *B. anthracis* в конъюнктиву. Сопровождается развитием офтальмита, тромбоза глазного яблока с дальнейшим развитием геморрагического сибиреязвенного менингита, в результате которого больные часто погибают.

Генерализованная форма сибирской язвы встречается реже и может быть как первичной (при заражении алиментарным, аэрогенным, инъекционным путем), так и вторичной (в результате вторичной бактериемии). Характеризуется бурным началом — лихорадкой до 39–40 °С, сильным ознобом, резко выраженными симптомами интоксикации, головной болью, тахикардией, глухостью сердечных тонов и прогрессирующей гипотензией. Наиболее часто поражаются легкие и кишечник. Несмотря на разнообразные проявления начального периода, клиническая картина в разгаре болезни однотипна: тяжелое состояние, геморрагическая сыпь, спутанность или отсутствие сознания, судороги, иногда возбуждение, симптомы менингоэнцефалита. В терминальной стадии болезни отмечается снижение температуры ниже нормы, развитие ИТШ, ацидоза, острой недостаточности кровообращения, надпочечников, почек, полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома (геморрагическая сыпь, кровоточивость десен, носовые, желудочные, маточные кровотечения). Через несколько часов после снижения температуры тела и обманчивого субъективного улучшения состояния наступает смерть при явлениях острого коллапса.

Ингаляционная форма сибирской язвы характеризуется тяжелым течением [27, 28, 37–40]. Начинается остро, спустя несколько часов — 2–3 дня после заражения, появляются симптомы умеренно выраженного гриппоподобного синдрома (головная боль, недомогание, непродуктивный кашель, иногда неприятные ощущения в грудной клетке). Иногда в течение 1–3 дней после появления prodromальных симптомов может отмечаться период «мнимого благополучия». Однако у большинства больных болезнь прогрессирует быстро, и состояние становится тяжелым уже в начале болезни. АД снижается. На фоне фебрильной лихорадки (40 °С и выше) с ознобом появляются конъюнктивит (гиперемия, слезотечение, светобоязнь), катаральные явления (ринит, фарингит, охриплость голоса), профузное потоотделение, боль в груди, выраженная

одышка и цианоз в покое, стридор, кашель с кровавой пенистой мокротой. При аускультации легких выслушивается ослабленное дыхание, укорочение перкуторного звука, множество разнокалиберных влажных хрипов, крепитация, указывающих на развитие специфической пневмонии и экссудативного геморрагического плеврита [28, 37–40]. Могут наблюдаться такие симптомы, как тахикардия, кровоточивость, вплоть до появления мелены или маточных кровотечений, острые боли в животе, связанные с кровоизлияниями в слизистую оболочку кишечника. При дальнейшем прогрессировании болезни формируется картина острого респираторного дистресс-синдрома и септического шока, приводящих в течение короткого периода (от нескольких часов до 2 сут) к летальному исходу на 2–4-й день болезни 85–90% больных [27]. При назначении лечения позднее 48 ч от момента появления первых клинических симптомов бактериемии летальность составляет 95% [39, 40, 52, 61]. При проведении интенсивной этиотропной и патогенетической терапии 55% больных выживают [27]. У 50% пациентов развивается геморрагический менингит, как правило, заканчивающийся фатально.

Желудочно-кишечная форма сибирской язвы начинается бурно (через несколько часов — 5 дней после употребления инфицированных продуктов или воды) с явлений общей интоксикации (головная боль, головокружение, озноб) и лихорадки 38–39 °С и выше. Протекает в виде двух разновидностей: интестинальной и оро-орофарингеальной (рис. 3, 4).

При интестинальной разновидности через 1–2 дня от начала болезни появляются острые режущие боли в животе, тошнота, рвота с кровью и желчью, кровавый понос. Лицо больного, как правило, гиперемировано, глаза красные. Живот вздут, резкая разлитая болезненность живота, положительные симптомы раздражения брюшины, перистальтика снижена или отсутствует, парез кишок с признаками непроходимости, иногда перфорация кишечника с развитием геморрагического перитонита. Печень и селезенка не увеличиваются. На аутопсии местные воспалительные и некротические изменения чаще всего обнаруживаются в желудке, подвздошной, слепой и тощей кишке [31, 32]. Для оро-орофарингеальной разновидности характерно поражение ротоглотки (язвы локализуются на задней стенке глотки, основании языка или миндалин, реже — на твердом небе; отек, боли при глотании, явления фарингита, дисфагия), увеличение шейных и надключичных лимфоузлов, отек шеи, как правило, выраженный, боль в грудной клетке и одышка (рис. 3, 4). Течение болезни крайне тяжелое. Наиболее частой причиной смерти являются декомпенсация сердечно-сосудистой деятельности и септический шок. Средние сроки длительности заболевания 3–4 дня. Без лечения

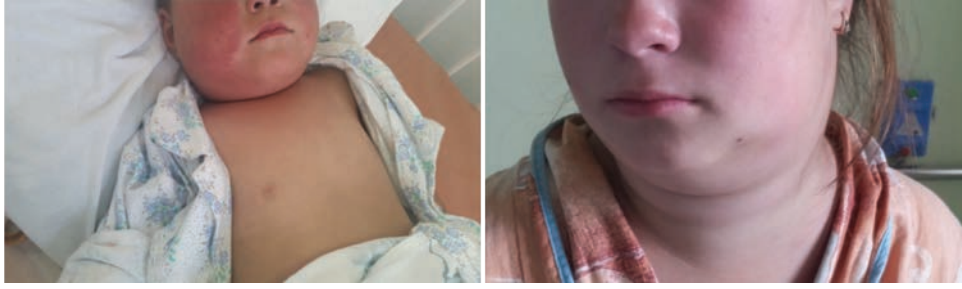


Рис. 3. Внешний вид больного с диагнозом: сибирская язва, желудочно-кишечная форма, орофарингеальная разновидность, тяжелое течение (собственные наблюдения)

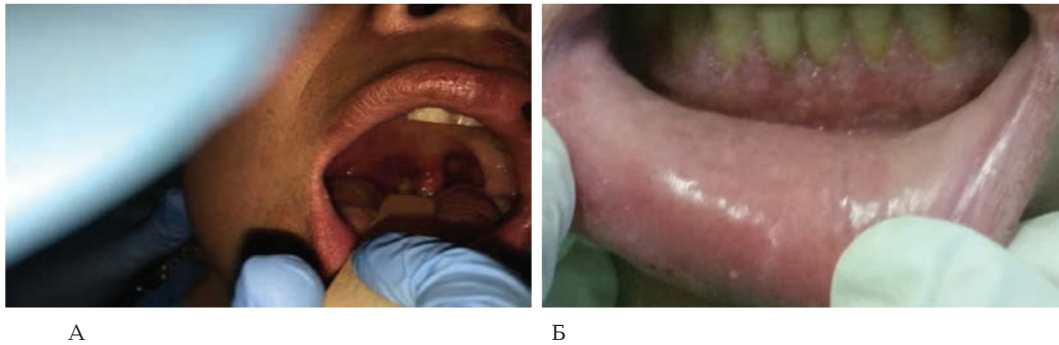


Рис. 4. Поражение ротоглотки (А) и сибиреязвенный очаг на десне (Б) при оро-орофарингеальной разновидности желудочно-кишечной формы сибирской язвы (собственные наблюдения)

или при начале терапии в поздние сроки более половины больных умирают [27, 32 – 35, 62]. При своевременном адекватном лечении выживают 60% больных [27].

Септическая форма сибирской язвы характеризуется стремительно развивающейся септицемией с формированием вторичных очагов, поражением печени, селезенки, почек и мозговых оболочек. Наблюдается, как правило, при алиментарном, ингаляционном и инъекционном заражении. На первый план выходят симптомы ИТШ. Прогноз неблагоприятный даже при своевременно начатом лечении.

Крайне редко регистрируются атипичные формы сибирской язвы: ларингофарингеальная (2 случая у взрослых, из них 1 с летальным исходом), назофарингеальная (5 случаев у взрослых, из них 3 умерли) и первичный менингоэнцефалит (26 случаев у взрослых, из них 25 умерли). При ларингофарингеальной форме доминируют симптомы обструкции гортани и дыхательной недостаточности. На вскрытии умерших обнаруживают выраженный отек гортани и глотки с некрозом эпителия, лептоменингит (без поражения кожи, трахеи, бронхов, легких, кишечника). Назофарингеальная форма преимущественно регистрируется у лиц, занятых в сфере переработки шкур, щетины и шерсти. Характерны выраженный отек слизистой носа и глотки, носовые кровотечения, отек

шеи. Первичный менингоэнцефалит заканчивается смертью больного в 97% случаев. Выражены симптомы интоксикации. Специфической для сибирской язвы неврологической симптоматики нет. В ликворе повышено содержание белка. При вскрытии умерших обнаруживают геморрагический менингоэнцефалит, отек легких, небольшие изъязвления кишечника [50].

Сведения об инъекционной форме сибирской язвы немногочисленны. До 2009 г. было зарегистрировано только один случай — у 49-летнего ВИЧ-негативного потребителя инъекционного героина в Норвегии [63]. С декабря 2009 г. по декабрь 2010 г. сибирская язва диагностирована у 126 пациентов (54 подтвержденных случая, 35 возможных и 37 предполагаемых), подавляющее большинство — в Шотландии [41, 64]; двое из них употребляли героин только в виде курения (что свидетельствует о потенциальной возможности ингаляционного пути инфицирования) [64]. Летальность составила 33%. С января 2012 г. по декабрь 2013 г. случаи инъекционной формы сибирской язвы вновь диагностированы в Англии, Германии, Шотландии и впервые — в Дании, Франции и Уэльсе (летальность 47%). Микробиологический анализ образцов героина из различных источников в Европе подтвердил его контаминацию спорами *B. anthracis*, имеющими сродство со штаммом из Турции [64, 65]. Средний возраст заболевших составил 34 года (от 18 до 55 лет) [43]. Инкубационный период

от 1 до 10 дней после инъекции героина (в среднем — 3 дня) [43]. У большинства заболевших температура нормальная, реже — субфебрильная. Типичных признаков карбункулезной разновидности кожной формы сибирской язвы нет. Поражения кожи и окружающих тканей различные: болезненный инфильтрат в месте инъекции; отек мышечной ткани и подкожной клетчатки (с/без некроза) разной степени выраженности; диффузный отек конечности с синдромом сдавления без первичного очага, отека и боли; буллы; некротизирующий фасциит; онемение конечности с болями и отеком конечности без очаговых проявлений. Размер отека, как правило, не соответствует размерам эритемы и выраженности боли. Описаны случаи инъекционной сибирской язвы без появления эритемы, некроза, серозного (гнойного) отделяемого из очага и формирования абсцесса в области инъекции. У большинства больных (88,9%) развивается тяжелая инфекция мягких тканей, требующая хирургического вмешательства и клинически не напоминающая кожную форму сибирской язвы. Лихорадка, лейкоцитоз, повышение СРБ не соответствуют показателям, которые наблюдаются у больных с инфекциями мягких тканей [63–66]. У 55% больных выявляются неспецифические поражения желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе) [64]. У пациентов, использующих героин в инъекциях в пах, описаны резкие боли в животе и перитонит [65, 67]. Поражение легких (одышка, боли в груди при дыхании, кашель, поверхностное дыхание) наблюдается редко только у больных с сибиреязвенной септициемией. В 33,3% случаев развивается неврологическая симптоматика [64]. Регистрируются случаи, изначально протекающие в виде системной инфекции и/или первичного менингита (менингоэнцефалита). Описаны случаи течения инъекционной формы сибирской язвы с длительной головной болью, последующим развитием спутанности сознания, комы и субарахноидального кровоизлияния (летальность — 80%) [68]. Отсутствие лихорадки, органных и выраженных очаговых поражений у больных инъекционной формой сибирской язвы в начале болезни нельзя считать прогностическими критериями благоприятного исхода. Каждый 2–3-й больной погибает при явлениях септического шока, сердечно-сосудистой, дыхательной и полиорганной недостаточности, отека мозга. Отсутствие типичных проявлений сибирской язвы в большинстве лабораторно подтвержденных случаев инъекционной сибирской язвы приводит к задержке в постановке диагноза (от 3 до 12 дней), что негативно отражается на исходе болезни из-за поздно начатой адекватной терапии [27, 43].

Сибиреязвенный сепсис и летальный исход могут развиваться при любой форме сибирской язвы [31]. В 2009–2014 гг. в РФ практически у всех заболевших сибирской язвой регистрировалась кожная форма сибирской язвы, в 48,9% случаев легкое и в 42,4% слу-

чаев среднетяжелое течение [22, 23]. В целом, по данным длительного клинического мониторинга, практически у всех заболевших наблюдается кожная форма сибирской язвы легкого (58,9%) и среднетяжелого (30,4%) течения. Тяжелое клиническое течение отмечается у 13,5% заболевших; показатель летальности — 4,8%. Во время вспышки на Ямале (2016) значительно чаще регистрировалась кишечная форма сибирской язвы (16,7%). Тяжелое течение наблюдали у всех больных кишечной формой; показатель летальности составил 16,7% среди больных с тяжелым клиническим течением (2,8% среди всех заболевших).

Прогноз

Прогноз исхода сибирской язвы зависит от формы болезни и своевременности адекватной медицинской помощи.

Диагностика

В соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005), санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.4.2318-08 (с изменениями и дополнениями) «Санитарная охрана территории Российской Федерации», сибирская язва входит в перечень инфекционных (паразитарных) болезней, требующих проведения мероприятий по санитарной охране территории РФ. Порядок проведения эпидемиологической диагностики, включающей клинические, эпидемиологические и диагностические (этиологические) критерии сибирской язвы регламентируют МУ 3.4.3008-12 (рис. 5) [69].

Для определения случая сибирской язвы CDC (2010) рекомендует использовать следующие клинические критерии [70]:

1) кожной формы: острое начало болезни; образование безболезненного черного струпа с отеком окружающих тканей спустя 2–6 дней после появления первичного очага; лихорадка; лимфаденопатия; недомогание;

2) ингаляционной формы: острое начало болезни; продромальный период, напоминающий вирусную респираторную болезнь; одышка или острая дыхательная недостаточность; цианоз; шок; рентгенологически — признаки расширения средостения, или плевральной выпот;

3) желудочно-кишечной формы: острое начало болезни или характерные изменения внутренних органов при патолого-анатомическом исследовании; сильные боли в животе и болезненность при пальпации; тошнота; рвота или кровавая рвота; понос с кровью; анорексия; лихорадка; вздутие живота; септициемия. Оро-орофарингеальной разновидности: острое начало болезни; безболезненное поражение слизистой оболочки в ротовой полости или ротоглотке; шейный лимфаденит; отек; фарингит; лихорадка; возможно, септициемия;

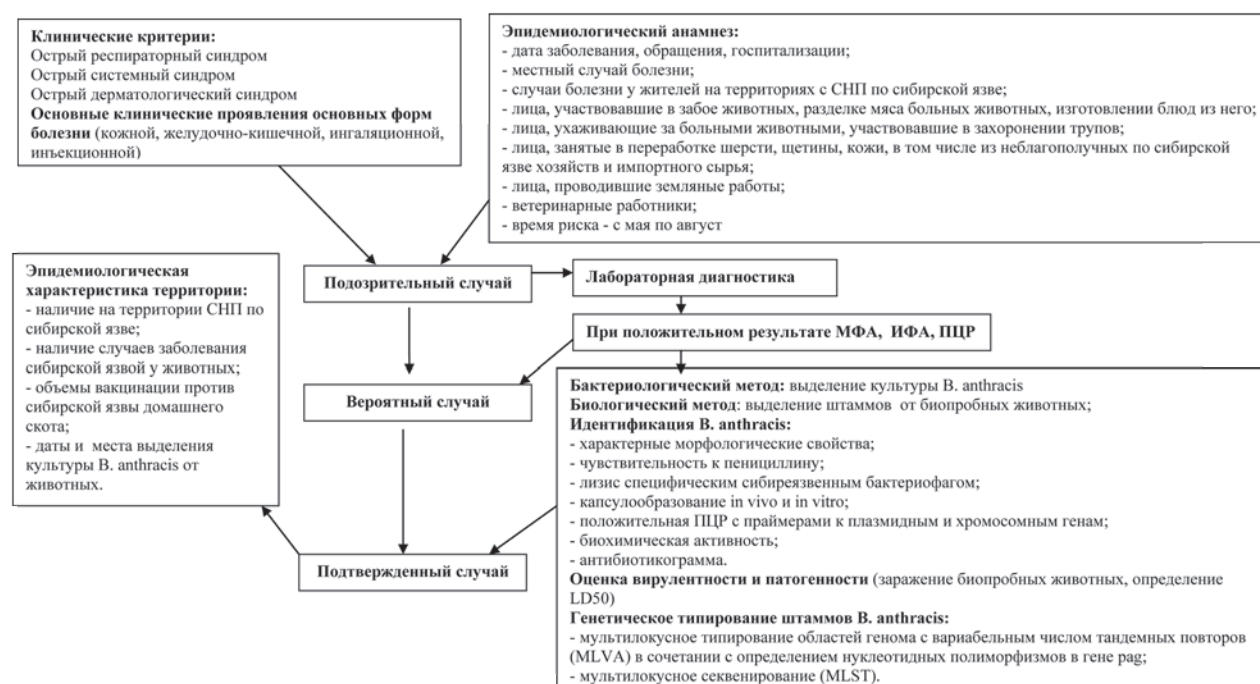


Рис. 5. Порядок эпидемиологической диагностики, включающей клинические, эпидемиологические и лабораторные (этиологические) критерии сибирской язвы [Методические указания МУ 3.4.3008-12 от 28.03.2012 «Порядок эпидемиологической и лабораторной диагностики особо опасных, «новых» и «возвращающихся» инфекционных болезней» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 28 марта 2012 г., <http://base.garant.ru/70183496/>)]

4) инъекционной формы: проявления кожной формы или глубокие абсцессы в коже и мышцах у потребителя внутривенного героина;

5) менингеальной формы: острое начало болезни или характерные изменения внутренних органов при патолого-анатомическом исследовании; лихорадка; судороги; кома; менингеальные знаки. Форма, как правило, вторична по отношению к выше указанным синдромам.

Подозрительный случай сибирской язвы (кроме инъекционной формы) [70]: наличие клинических проявлений одной из указанных выше форм сибирской язвы; отсутствие однозначных, предполагаемых или суггестивных лабораторных доказательств сибирской язвы; или эпидемиологических данных, характерных для сибирской язвы.

Вероятный случай сибирской язвы (кроме инъекционной формы) [70]: наличие клинических проявлений одной из указанных выше форм сибирской язвы в сочетании с одним из критериев:

— обнаружение *B. anthracis* в окружающей среде; ИЛИ

— обнаружение ДНК *B. anthracis* методом ПЦР в клинических образцах от больного (крови, ликворе) или в других поврежденных тканях (коже, легких, ретикулоэндотелиальной ткани и желудочно-кишечном тракте); ИЛИ

— положительный результат при исследовании крови экспресс-методом иммуноферментного анализа; ИЛИ

— обнаружение летального фактора в клинических образцах сыворотки крови методом масс-спектрометрии; ИЛИ

— выделение негемолитической культуры *Bacillus* на кровяном агаре хроматографическим методом экспресс-диагностики RedLine Alert™ (рис. 6).

Подтвержденный случай сибирской язвы (кроме инъекционной формы) [70]: наличие клинических проявлений одной из указанных выше форм сибирской язвы в сочетании с одним из критериев:

— выделение и идентификация культуры *B. anthracis* из клинических образцов; ИЛИ

— обнаружение антигенов *B. anthracis* в тканях при иммуногистохимическом исследовании; ИЛИ

— четырехкратное повышение титра антител к протективному антигену *B. anthracis* или четырехкратное изменение количества антител класса IgG к протективному антигену в парных сыворотках методом ELISA; ИЛИ

— обнаружение *B. anthracis* в окружающей среде; ИЛИ

— обнаружение ДНК *B. anthracis* методом ПЦР в клинических образцах от больного (крови, ликворе) или в других поврежденных тканях (коже, легких, ретикулоэндотелиальной ткани и желудочно-кишечном тракте).

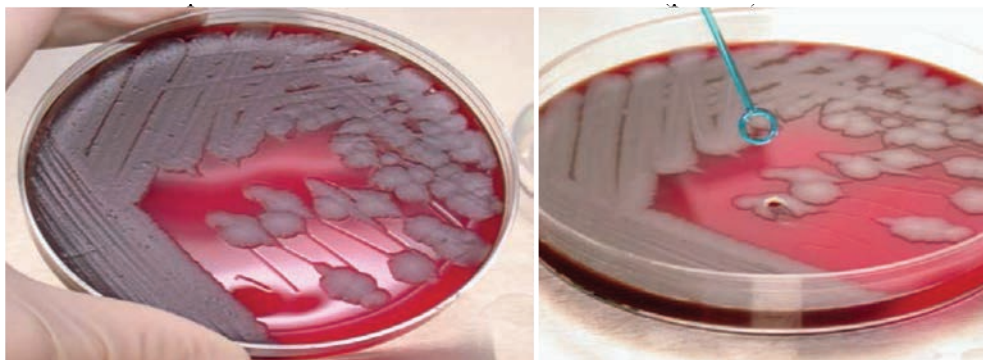


Рис. 6. Рост *Bacillus anthracis* на 5% кровяном агаре [35]

Health Protection Scotland (2010), учитывая нетипичность клинической картины, рекомендует несколько отличные от вышеперечисленных критерии определения случая инъекционной формы сибирской язвы [70]:

— подозрительный случай: наличие эпидемиологических данных о нахождении в окружении больных с подтвержденным или вероятным случаем сибирской язвы;

— вероятный случай: рост грамположительных бацилл или бактериальных колоний, фенотипически напоминающих *B. anthracis*, при исследовании материала от больного (пораженной ткани, кожного аффекта, крови);

— подтвержденный случай: один или более из перечисленных: рост культуры *B. anthracis* сибиреязвенного из клинического материала; выделение ДНК *B. anthracis* методом ПЦР; обнаружение *B. anthracis* в клиническом образце методом иммуногистохимии; сероконверсия специфических

антител в крови; обнаружение специфического сибиреязвенного токсина в крови.

Критерии определения случая сибирской язвы и критерии лабораторного подтверждения сибирской язвы в РФ не в полной мере соответствуют международным [71].

Рекомендуемая тактика обследования и лечения

В РФ при выявлении больного, подозрительно-го на заболевание сибирской язвой, необходимо следовать МУ 3.4.3008-12 и Клиническим рекомендациям (протоколу лечения) оказания медицинской помощи больным сибирской язвой (2016) [69, 72]. Тактика диагностики, мониторинга состояния больных, лечения и профилактики сибирской язвы, рекомендованная CDC по результатам совещания комиссии экспертов по профилактике и лечению сибирской язвы у взрослых, представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1

Тактика обследования больных сибирской язвой с признаками генерализации (СДС) [73]

Исследование	Характерны для генерализованной сибирской язвы	
	Первичное исследование	Мониторинг
Общий (клинический) анализ крови	Признаки гемоконцентрации; тромбоцитопения может отсутствовать; количество лейкоцитов часто на исходном уровне	Может внезапно развиться анемия; тромбоцитопения часто связана с гемолитической анемией; лейкоцитоз, как правило, не выявляется до поздней стадии болезни
Электролиты, «почечная панель», уровень лактата	Снижение уровня натрия; уровень HCO_3^- может быть на исходных значениях даже при сепсисе; повышение уровня азота мочевины крови	
Ферменты печени, альбумин сыворотки крови	Умеренно повышен уровень трансаминаз; гипоальбуминемия	
Протромбиновое время (РТ), частичное тромбопластиновое время (РТТ), D-димер, фибриноген	Референсные уровни РТ/РТТ при поступлении не исключают коагулопатию или ДВС-синдром	Обследование при низком уровне гиперкоагуляции (гаптоглобин, ЛДГ, фибриноген). Если свидетельствует о гемолитической анемии, оценить ADAMTS 13

Исследование	Характерны для генерализованной сибирской язвы	
	Первичное исследование	Мониторинг
СОЭ, СРБ	Необходимо для характеристики воспалительной реакции. Низкий уровень СРБ характерен для инъекционной формы сибирской язвы	
Выделение культуры возбудителя, анализ на токсины	Первичное обследование любого материала от больных (крови, сыворотки, спинномозговой и плевральной жидкости, раневого экссудата, бронхиального смыва)	Культуры, как правило, не выделяют после противомикробных препаратов. Токсины могут быть обнаружены в разные периоды болезни
Кардиоспецифические ферменты с/без натрийуретических пептидов В-типа	Недостаток тропонина (особенно при фибрилляции предсердий с ускорением желудочкового ритма)	
Электрокардиограмма/непрерывная телеметрия	Фибрилляция предсердий с ускорением желудочкового ритма	
Рентгенограмма грудной клетки в прямой и боковой проекциях	Любое отклонение (характерное расширение средостения и плевральные выпоты могут быть небольшими и инаппаратными)	Ежедневные рентгенограммы грудной клетки или другие визуализации, пока плевральный выпот стабилизируется или уменьшится
Компьютерная томография грудной клетки	Оценить плевральный и перикардиальный выпот, медиастинальное расширение, рентгенонегативную пневмонию, исключить тромбоэмболию	Повторить, если клинический статус изменяется
Люмбальная пункция	Проанализировать при поступлении при отсутствии противопоказаний	Выполнить при головной боли/спутанности сознания или другой неврологической симптоматике; менингеальные признаки обычно отсутствуют до поздней стадии, если менингит присутствует
Другие методы визуализации	Для оценки отека, воспаления и некроза	
Эхокардиограмма	Для оценки перикардиального выпота и нарушения функции миокарда	

Таблица 2

Лечение и профилактика различных форм сибирской язвы [73]

Форма сибирской язвы	Лекарственные средства	Схема
Лечение кожной формы без признаков генерализации: Для всех штаммов, вне зависимости от чувствительности к пенициллину, или если она неизвестна†	Ципрофлоксацин Доксициклин Левифлоксацин Моксифлоксацин Клиндамицин	500 мг каждые 12 ч 100 мг каждые 12 ч 750 мг каждые 24 ч 400 мг каждые 24 ч 600 мг каждые 8 ч
Альтернатива для штаммов, чувствительных к пенициллину†	Амоксициллин Феноксиметилпенициллин (пенициллин V калиевая соль)	1 г каждые 8 ч 500 мг каждые 6 ч
Внутривенное лечение генерализованной формы с возможным/подтвержденным менингитом**:	Препарат с бактерицидным действием (фторхинолон): Ципрофлоксацин ИЛИ Левифлоксацин ИЛИ Моксифлоксацин ПЛЮС препарат с бактерицидным действием (-лактамы):	400 мг каждые 8 ч 750 мг каждые 24 ч 400 мг каждые 24 ч
Для всех штаммов, вне зависимости от чувствительности к пенициллину, или если она неизвестна†	Меропенем ИЛИ Имипенем ¹ ИЛИ Дорипенем ИЛИ	2 г каждые 8 ч 1 г каждые 6 ч 500 мг каждые 8 ч
Альтернатива для штаммов, чувствительных к пенициллину†	Пенициллин G ИЛИ Ампициллин	4 млн. ЕД каждые 4 ч 3 г каждые 6 ч

Исследование	Характерны для генерализованной сибирской язвы	
	Первичное исследование	Мониторинг
Альтернатива для штаммов, чувствительных к пенициллину†	ПЛЮС препарат — ингибитор синтеза белка: Линезолид ² ИЛИ Клиндамицин ИЛИ Рифампин ³ ИЛИ Хлорамфеникол ⁴	600 мг каждые 12 ч 900 мг каждые 8 ч 600 мг каждые 12 ч 1 г каждые 6 — 8 ч
Внутривенное лечение генерализованной формы без менингита***: Для всех штаммов, вне зависимости от чувствительности к пенициллину, или если она неизвестна†	Ципрофлоксацин ИЛИ Левифлоксацин ИЛИ Моксифлоксацин ИЛИ Меропенем ИЛИ Имипенем ¹ ИЛИ Дорипенем ИЛИ Ванкомицин ИЛИ	400 мг каждые 8 ч 750 мг каждые 24 ч 400 мг каждые 24 ч 2 г каждые 8 ч 1 г каждые 6 ч 500 мг каждые 8 ч 60 мг/кг/день, разделенные на каждые 8 ч
Альтернатива для штаммов, чувствительных к пенициллину†	Пенициллин G ИЛИ Ампициллин ПЛЮС препарат — ингибитор синтеза белка: Клиндамицин ИЛИ Линезолид ² ИЛИ Доксициклин ИЛИ Рифампицин ³	4 млн ЕД каждые 4 ч 3 г каждые 6 ч 900 мг каждые 8 ч 600 мг каждые 12 ч 200 мг сначала, затем 100 мг каждые 12 ч 600 мг каждые 12 ч
Оральная постконтактная химиопрофилактика сибирской язвы*: Для всех штаммов, вне зависимости от чувствительности к пенициллину, или если она неизвестна†	Ципрофлоксацин ИЛИ Доксициклин ИЛИ Левифлоксацин ИЛИ Моксифлоксацин ИЛИ Клиндамицин ИЛИ	500 мг каждые 12 ч 100 мг каждые 12 ч 750 мг каждые 24 ч 400 мг каждые 24 ч 600 мг каждые 8 ч
Альтернатива для штаммов, чувствительных к пенициллину†	Амоксициллин ИЛИ Феноксиметилпенициллин (пенициллин V калиевая соль)	1 г каждые 8 ч 500 мг каждые 6 ч

*Предпочтительные препараты указаны жирным шрифтом. Альтернативные препараты перечислены в порядке предпочтительности для лечения пациентов, которым не показано лечение препаратами первой линии или они недоступны.

†Чувствительность определена in vitro, а не по результатам клинической эффективности.

**Продолжительность лечения: ≥2 — 3 недели до достижения клинического эффекта. У больных с ингаляционной формой (бактериальный аэрозоль) курс антимикробного препарата 60 дней.

¹Повышенный риск развития судорог, связанных с применением имипенем/циластатин.

²Линезолид должен использоваться с осторожностью у пациентов с тромбоцитопенией. Применение линезолида более 14 дней вызывает дополнительную гематотоксичность.

³Рифампицин не является ингибитором синтеза белка. Однако может быть использован в комбинации с другими противомикробными препаратами на основе экстракорпорального взаимодействия (синергизм).

⁴Следует использовать, только если другие варианты не доступны.

***Длительность лечения: в течение 2 недель до достижения клинического эффекта. У больных с ингаляционной формой (аэрозольные споры) курс антимикробного препарата 60 дней.

Физикальное обследование, оценка жизненно важных функций и пульсоксиметрия проводятся обязательно с момента поступления и далее при мониторинге даже у пациентов с клиническими признаками улучшения состояния из-за возможности внезапной декомпенсации.

Лабораторные исследования клинического, патолого-анатомического и полевого материала (при подозрении на сибирскую язву) проводят лаборатории, имеющие разрешительную документацию на работу с материалом, зараженным или подозрительным на заражение микроорганизмами II группы патогенности. Лечение больных сибирской язвой комплексное, проводится только в условиях инфекционного стационара (отделения) вне зависимости от формы болезни с соблюдением организационных, санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий, регламентированных СП 3.1.7.2629-10 «Профилактика сибирской язвы». На выбор тактики лечения оказывают влияние возраст больного, период и тяжесть течения болезни, наличие и характер осложнений.

Лечение и экстренная профилактика тяжелых форм сибирской язвы, особенно ингаляционной формы, требуют длительного назначения антибиотиков в сочетании с серотерапией, что часто сопровождается побочными эффектами. В связи с этим разработка новых антимикробных средств, нацеленных на блокирование факторов вирулентности сибиреязвенного микроба, является актуальной задачей и перспективным направлением исследований [74–76]. Особый интерес представляет зарегистрированный FDA в 2012 г. в США новый препарат: Раксикакумаб (человеческие рекомбинантные антитела (IgG1) к протективному антигену B. anthracis), для лечения больных легочной формой сибирской язвы в комбинации с антибактериальными препаратами [77, 78].

Профилактика

С целью экстренной профилактики применяют противосибиреязвенный иммуноглобулин (при его наличии), антибактериальные препараты (см. табл. 2). Нецелесообразно проведение экстренной профилактики, если прошло более 8 суток после употребления в пищу мяса больного животного или возможного инфицирования кожных покровов в результате контакта. Вакцинация детей старше 14 лет и взрослых, подвергшихся риску заражения, осуществляется после химиопрофилактики. Лицам, которым необходимо работать в очаге сибирской язвы, иммунопрофилактика проводится за 7–10 дней до выхода в очаг. Лицам, получившим специфический противосибиреязвенный иммуноглобулин, прививки могут быть проведены через 1 месяц после его введения.

Плановая профилактика сибирской язвы включает иммунизацию сельскохозяйственных животных живой споровой сухой бескапсульной сибиреязвенной вакциной с ежегодной ревакцинацией и вакцинацию лиц из группы риска.

Нерешенные вопросы

Вспышка на Ямале летом 2016 г. еще раз показала, что в Российской Федерации остается достаточно много нерешенных вопросов, связанных с сибирской язвой:

1. Проблемы учета и содержания СНП по сибирской язве и сибиреязвенных скотомогильников, активности СНП в разных регионах РФ и нормативного правового регулирования обеспечения их биологической безопасности.

До настоящего времени не исполнен в полном объеме п. № 20 «Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2010 года и дальнейшую перспективу», утвержденных Президентом РФ 6 декабря 2003 г. Пр-2194, обязывающий руководителей субъектов федерации, муниципальных образований создать инициативные группы по подготовке планов ликвидации сибиреязвенных скотомогильников и приступить к их реализации на местах. Должны найти скорейшее законодательное, нормативное и практическое решение задачи по формированию и ведению федерального реестра скотомогильников и перевод бесхозных скотомогильников в муниципальную собственность [79], поскольку на территории РФ имеется значительное число скотомогильников, в том числе и в неудовлетворительном состоянии, сведения о которых либо утрачены, либо некорректны в части координат расположения на местности, либо не определен собственник объекта.

Серьезную угрозу представляет подтопление сибиреязвенных могильников. Так, в период паводка на р. Амур и ее притоках в зоне подтопления и прилегающей к ней территории находились 39 СНП и 25 скотомогильников. В настоящее время учтенные очаги сибирской язвы в Приамурье, в основном, сконцентрированы вдоль р. Амур и ее притоков. Из 176 старых неактивных СНП по сибирской язве в Амурской области учтены 61,4%, в Хабаровском крае — только каждый четвертый СНП (26,1%), в Еврейской АО — каждый десятый (12,5%). Последние случаи сибирской язвы отмечались в Еврейской АО в 1964 г., в Хабаровском крае — в 1965 г. и в Амурской области — в 1987 г. На территории этих субъектов учтено 345 захоронений и скотомогильников, в том числе 22 сибиреязвенных захоронения. Расположения сибиреязвенных захоронений в Амурской области и Хабаровском крае неизвестны. Такая ситуация не ис-

ключает в дальнейшем возникновения эпидемий сибирской язвы и их распространения на большие территории Приамурья.

К настоящему времени на территории России зарегистрировано 35 601 СНП по сибирской язве на территориях 84 субъектов Российской Федерации (95,7%), при этом 98 зарегистрировано за последние 10 лет [36]. Установлено неравномерное территориальное распределение СНП по сибирской язве: максимальное количество выявленных СНП по сибирской язве пунктов расположено на территориях ПФО (35,9%), ЦФО (27,3%) и СФО (14,8%), а в делении по экономическим районам — на территориях Центрального (17,6%), Волго-Вятского (15%), Поволжского (14,6%) и Западно-Сибирского (13,2%) районов. Максимальный удельный вес неблагополучных субъектов выявлен в ЮФО (99,3%), СКФО (99,1%), ЦФО (98,6%) и ПФО (95,8%) [36]. Установлено, что 50,5% населенных пунктов на территории СКФО, 43,5% пунктов СФО, 35,9% пунктов ЮФО, а также 35,4% пунктов ПФО являются неблагополучными по сибирской язве. В разрезе деления по экономическим районам неблагополучны по сибирской язве более половины населенных пунктов Западно-Сибирского (55,4%), 35—50% населенных пунктов Поволжского, Центрально-Черноземного, Северо-Кавказского и Волго-Вятского районов.

Ситуация может усугубиться в любом месте и в любое время, так как продолжают иметь место факты проведения вынужденного убоя больного скота и разделки туш без разрешения ветеринарного специалиста, при неправильном проведении работ по дезинфекции почвы в местах убоя и разделки туш, утилизации и захоронении трупов животных [80].

2. Необоснованный отказ от вакцинации (или сохраняющаяся тенденция сокращения объемов вакцинации) контингентов, подвергающихся наибольшему риску заражения (профессиональные группы и лица длительно находящиеся в СНП по сибирской язве) и животных.

В последние годы отмечается сокращение объемов плановой иммунизации контингентов, входящих в группу риска, на территории природных очагов Республик Калмыкия, Татарстан, Адыгея, Дагестан, Северная Осетия-Алания, Карачаево-Черкесской Республики, Краснодарского края, Тамбовской, Астраханской, Волгоградской, Самарской, Омской и Читинской областей [22, 80]. Ситуация не изменилась в 2009—2014 гг. Продолжали сокращаться объемы плановой вакцинации групп риска и животных на территориях, имеющих эпизоотические очаги в Республиках Калмыкия, Татарстан, Адыгея и Дагестан, Краснодарском и Забайкальском краях, Волгоградской, Самарской и Омской областях. Не проводилась

иммунизация в Республике Карелия, Карачаево-Черкесской, Удмуртской и Чеченской Республиках, Пермском, Приморском, Ставропольском и Хабаровском краях, Владимирской, Липецкой, Архангельской, Калининградской, Мурманской, Ленинградской, Тюменской, Новосибирской, Томской и Магаданской областях, Ямало-Ненецком и Ненецком автономных округах [23].

3. Проблемы межведомственного взаимодействия по разработке и реализации мер по предупреждению, локализации и ликвидации эпидемических вспышек сибирской язвы (Россельхознадзора, Роспотребнадзора, Минздрава и др.).

4. Низкий уровень информированности населения о мерах профилактики сибирской язвы.

5. Отсутствие настороженности врачей в отношении сибирской язвы и низкий уровень знаний врачей общей практики по группе болезней, вызывающих чрезвычайные ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

6. Прекращение производства иммуноглобулина противосибиреязвенного лошадиного и отсутствие разработок сибиреязвенного антитоксина на территории РФ.

Опубликованные клинические руководства

В РФ опубликованы «Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи больным сибирской язвой» (2016). В национальном руководстве по инфекционным болезням и руководствах по инфекционным болезням сибирская язва освещается на ознакомительном уровне, весьма схематично. Последние годы не издавались отечественные монографии по сибирской язве уровня опубликованных в СССР (*Таршиш М.Г.* Эпизоотологический прогноз и противозооотический план. М.: Россельхозиздат; 1972. 110 с.; *Черкасский Б.Л.*, редактор. Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. М.: ОАО «Интер-СЭН»; 2005. 829 с.; *Черкасский Б.Л.* Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. М.: ОАО «Интер-СЭН»; 2002. 384 с.).

Для клиницистов следует рекомендовать публикации следующие публикации на английском языке:

Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition.

WHO Emerging and other Communicable Diseases, Surveillance and Control 2008:106p.;

National Notifiable Diseases Surveillance System: Case Definitions (2010);

Health Protection Scotland (HPS). National Anthrax Outbreak Control Team: An outbreak of anthrax among drug users in Scotland, December 2009 to December 2010. Glasgow: HPS;2011;

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gastrointestinal anthrax after an animal-hide drumming event—New Hampshire and Massachusetts, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2010;59:872-877;

World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Anthrax in Humans and Animals. 4th ed. 2008.

Образовательные ресурсы:

1) для специалистов в области здравоохранения:

Clinical Framework and Medical Countermeasure Use During an Anthrax Mass-Casualty Incident: CDC Recommendations (2015);

Antimicrobial Treatment for Systemic Anthrax: Analysis of Cases from 1945 to 2014 Identified Through a Systematic Literature Review (2015);

Antitoxin Treatment of Inhalation Anthrax: A Systematic Review (2015);

National Notifiable Diseases Surveillance System: Case Definitions (2010);

Prevention and Treatment of Anthrax in Adults (2014): Results of CDC Expert Panels

EID Journal (2014): Special Considerations for Pregnant and Postpartum Women;

Pediatric Anthrax Management (2014): Executive Summary Clinical Report;

CDC Guidance (2013): Anthrax Vaccine Adsorbed (AVA) Post-Exposure Prioritization;

Medscape Commentaries(<http://www.cdc.gov/anthrax/resources/medscape-commentaries.html>).

2) для специалистов в области ветеринарии:

Journal of the AVMA 2008 July; 233 (1) Zoonosis Update: Anthrax [PDF, 10p.];

USDA Epizootiology and Ecology of Anthrax [PDF, 44p.].

3) для групп риска:

NIOSH: Anthrax Worker Safety.

4) для путешественников:

Traveler's Health: Anthrax in The Yellow Book

Литература

1. Закон РФ от 14 мая 1993 г. N 4979-I «О ветеринарии» (с изменениями и дополнениями, в ред. 03.07.2016) <http://base.garant.ru/10108225/>.

2. <http://rospotrebnadzor.ru>.

3. Симонова Е.Г., Картавая С.А., Локтионова М.Н., Ладный В.И. Эпидемиологическая опасность сибиреязвенных захоронений: теоретико-методологические аспекты. Медицина в Кузбассе 2013; 12,2:26-31.

4. Alex R. Hoffmaster, Jacques Ravel, David A. Rasko, et al. Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. Proc Natl Acad Sci USA. 2004;101(22):8449–54.

5. Tourasse N., Helgason E., Okstad O., et al, The *Bacillus cereus* group: novel aspects of population structure and genome dynamics // J. Appl. Microbiol. 2006; 101:579-593.

6. Kolsto, A.B., Tourasse N.J, Okstad O.A., What sets *Bacillus anthracis* apart from other *Bacillus* species? Annu Rev Microbiol 2009;63: 451–476.

7. Shadomy SV, Smith TL. Zoonosis update: anthrax. J Am Vet Med Assoc. 2008;233:63–72.

8. Hoffmaster A.R., Ravel J., Rasko D.A., et al, Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2004 June 1; 101(22):8449–54.

9. Pannucci J., Okinaka R.T., Williams E., et al, DNA sequence conservation between the *Bacillus anthracis* pXO2 plasmid and genomic sequence from closely related bacteria. BMC Genomics. 2002; 3:34

10. Hoffmaster, A. R., Hill K. K., Gee J. E., et al, Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B.anthraxis* virulence genes. J Clin Microbiol 2006;44:3352–60.

11. Klee, S. R., Ozel M., Appel B., et al, Characterization of *Bacillus anthracis* like bacteria isolated from wild great apes from Cote d'Ivoire and Cameroon. J Bacteriol 2006;188:5333–44.

12. Van Ert, M. N., Easterday W. R., Huynh L. Y., et al, Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. PloS one 2007; 2: e461

13. Keim, P., Gruendike J. M., Klevytska A. M., et al, The genome and variation of *Bacillus anthracis*. Molecular aspects of medicine 2009; 30: 397 405.

14. Smith K.L., DeVos V., Bryden H., et al, *Bacillus anthracis* Diversity in Kruger National Park. J Clin Microbiol 2000; 38:3780-4.

15. 2016 *Bacillus anthracis* genotyping database, <http://mlva.u-psud.fr/MLVAnet/spip.php?article130>.

16. Keim P., Price L.B., Klevytska A.M. et al. Multiple locus variable number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. J. Bacteriol. 2000; 182(10):2928–36.

17. Thierry S, Tourterel C, Le Flèche P, et al. Genotyping of French *Bacillus anthracis* strains based on 31-loci multi locus VNTR analysis: epidemiology, marker evaluation, and update of the internet genotype database. PLOS ONE 2014;9(6): e95131.

18. Derzelle S., Thierry S. Genetic Diversity of *Bacillus anthracis* in Europe: Genotyping Methods in Forensic and Epidemiologic Investigations. Biosecurity and Bioterrorism 2013; 11(S1):S166-S176.

19. Саркисова Н.В. Характеристика штаммов сибиреязвенного микроба, выделенных на территории СНГ. Автореф. на соиск. учен. ст. канд. мед. наук. М., 2005:26с.

20. *Bacillus anthracis* Genomes, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/anthracis.html>.

21. Sue D, Marston CK, Hoffmaster AR, et al. Genetic diversity in a *Bacillus anthracis* historical collection (1954 to 1988). J Clin Microbiol. 2007;45:1777-1782.

22. Письмо (Роспотребнадзора) от 24.09.2007 № 0100/9671-07-32 «Об эпидемиологической ситуации по сибирской язве», <http://33.rospotrebnadzor.ru/content/722/44278/>.

23. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 10 декабря 2014 г. N 81 г. Москва «Об усилении мероприятий, направленных на профилактику сибирской язвы в Российской Федерации (зарегистрировано в Минюсте РФ 17 февраля 2015 г. Регистрационный N 36075); <https://rg.ru/2015/03/02/yazva-dok.html>.

24. Рязанова А.Г., Аксенова Л.Ю., Буравцева Н.П. и соавт. Сибирская язва: эпидемиологическая и эпизоотологическая ситуация в 2015 г., прогноз на 2016 г. Пробл. особо опасных инф. 2016; 2:24–27.

25. Черкасский Б.Л. (редактор). Кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. М.: ОАО «ИнтерСЭН» 2005:829с.

26. Сборник материалов XXVI Международной научно-практической конференции «Предупреждение. Спасение. Помощь» Круглый стол «Вопросы обеспечения безопасности современного земледелия в перспективе освоения новых территорий обремененных сибиреязвенными почвенными очагами» 17 марта 2016 года. Химки 2016:36с.
27. <http://www.cdc.gov anthrax/index.html>.
28. Bravata DM, Holty JE, Wang E, et al, Inhalational, gastrointestinal, and cutaneous anthrax in children: a systematic review of cases: 1900 to 2005. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007 Sep; 161(9):896-905.
29. ProMed, (2006) Anthrax, Human, Fatal — UK (Scotland).
30. ProMed, (2008) Anthrax, Human — UK (04) : Death.
31. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Anthrax in Humans and Animals. 4th ed. 2008.
32. Sirisanthana T, Brown AE. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:649-651.
33. Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, et al. Gastrointestinal anthrax: Review of the literature. *Arch Intern Med*. 2003;163:2527-2531/
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gastrointestinal anthrax after an animal-hide drumming event—New Hampshire and Massachusetts, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:872-877/
35. Wendy D. Lamothe Gastrointestinal Anthrax in New Hampshire: A 2009 Case Report *LABMEDICINE* 2011; 42(6):363-368.
36. Локтионова Л.М. Закономерности территориального распределения и проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации. Дисс. на соиск. учен. ст. канд. мед. наук. М., 2011:170с.; <http://www.dissercat.com/content/>
37. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:933-944.
38. Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):270-80/
39. Azarkar Z, Bidaki MZ. A case report of inhalation anthrax acquired naturally. *BMC Res Notes*. 2016 Mar 3; 9:141.
40. Abramova F.A., Grinberg L.M., Yampolskaya O.V., Walker D.H. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:2291-4.
41. Ramsay, C. N., Stirling A., Smith J., et al, An outbreak of infection with *Bacillus anthracis* in injecting drug users in Scotland. *EuroSurveillance* 2010;15, 2:2-5.
42. ProMed, (2010) Anthrax, Human — United Kingdom (Scotland). Archive number: 20100602.1833.
43. Berger T, Kassirer M, Aran AA. Injectional anthrax — new presentation of an old disease. *Euro Surveill*. 2014;19(32):pii=20877. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20877>.
44. Lalitha MK, Anandi V, Walter N et al. Primary anthrax presenting as an injection «abscess». *Indian J Pathol Microbiol* 1988; 31:254-6.
45. Fasanella A, Scasciamacchia S, Garofolo G, Giangaspero A, Tarsitano E and Adone R.2010. Evaluation of the house fly *Musca domestica* as a mechanical vector for an Anthrax. *Plo Sone*, Aug 2010;17,5:8:e12219.
46. Blackburn JK, Curtis A, Hadfield TL, O'Shea B, Mitchell M A and Hug-Jones M E 2010. Confirmation of *B. anthracis* from Flesh-esting flies collected during a west Texas Anthrax season. *J Wild Dis*. 2010;46:3.e 32.
47. Mahamat H. Abakar, Hassan H. Mahamat, Properties and Antibiotic Susceptibility of *Bacillus anthracis* Isolates from Humans, Cattle and Tabanids, and Evaluation of Tabanid as Mechanical Vector of Anthrax in the Republic of Chad. *Jordan Journal of Biological Sciences (JBS)* 2012; 5,3:203-208.
48. Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281:1735-45/
49. Spencer, R.C. *Bacillus anthracis*. *J Clin Pathol* 2003; 56:182—187/
50. Bravata DM, Wang E, Holty JE, et al, Pediatric anthrax: implications for bioterrorism preparedness *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006 Aug; (141):1-48;
51. Holty JE, Kim RY, Bravata DM. Anthrax: a systematic review of atypical presentations. *Ann Emerg Med*. 2006 Aug; 48(2):200-11.
52. Cieslak T.J., Eitzen E.M. Jr. Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:552-5.
53. Heyworth B, Ropp ME, Voos UG et al. Anthrax in the Gambia: an epidemiological study. *J Hyg* 1975; 54:79-82.
54. UK gives guidance on anthrax editorial. *Scrip* 2001; 2689:5.
55. Inhalational Anthrax: Epidemiology, Diagnosis, and Management; Collins CH. *Laboratory Acquired Infections*, 2nd ed, 1988, Butterworths, London, p. 16.
56. Quinn CP, Turnbull PCB. Anthrax. In: Collier L, Balows A, Sussman M, Hausler WJ (eds) *Topley and Wilson's. Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed, Vol 3. Arnold, London 1998, pp. 799-818.
57. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition. WHO Emerging and other Communicable Diseases, Surveillance and Control 2008:106p.
58. Smego R.A. Jr, Gebrian B., Desmangels G. Cutaneous Manifestation of Anthrax in Rural Haiti. *Clin Infect Dis* 1998; 26:97-102.
59. Hanter P. In response to Recent Events: Update on *Bacillus anthracis*. *ESCMID News* 2001; 3:23-6.
60. Khajehdehi P. Toxemic shock, hematuria, hypokalemia, and hypoproteinemia in a case of cutaneous anthrax. *Mt Sinai J Med* 2001;68:213-5.
61. Bravata DM, Liu H, Olshen RA, McDonald KM, Owens DK. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):270-80.
62. Ndyabahinduka D.G.K., Chu I.H., Abdou A.H., Gaifuba J.K. An outbreak of human gastrointestinal anthrax. *Ann Ist Super Sanita* 1984; 20:205-8.
63. Ringertz SH, Hoiby EA, Jensenius M, et al, Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet*. 2000; 356(9241):1574—5.
64. Health Protection Scotland (HPS). National Anthrax Outbreak Control Team: An outbreak of anthrax among drug users in Scotland, December 2009 to December 2010. Glasgow: HPS;2011.
65. Russell L, Pedersen M, Jensen AV, Sles LM, Hansen AB. Two anthrax cases with soft tissue infection, severe oedema and sepsis in Danish heroin users. *BMC Infect Dis*. 2013;13:408.
66. Booth MG, Hood J, Brooks TJ, Hart A. Anthrax infection in drug users. *Lancet* 2011;375(9723):1345—1346.
67. Johns N, Cooper D, Terrace J. An unusual case of peritonitis in an intravenous drug user. *Gastroenterology*. 2011;141(2):435—6, 780—1.
68. Bannard-Smith J, Carroll I, Nichani R, Sharma R. Anthrax infection in an intravenous drug user. *Intensive Care Med*.2013;39(3):530.
69. Методические указания МУ 3.4.3008-12 от 28.03.2012 «Порядок эпидемиологической и лабораторной диагностики особо опасных, «новых» и «возвращающихся» инфекционных болезней» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

Главным государственным санитарным врачом РФ 28 марта 2012 г.), <http://base.garant.ru/70183496/>.

70. National Notifiable Diseases Surveillance System: Case Definitions (2010), <https://www.cdc.gov/nndss/conditions/anthrax/case-definition/2010/>.

71. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13.05.2010 N 56 «Об утверждении СП 3.1.7.2629-10» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 17.06.2010 N 17577).

72. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи больным сибирской язвой (2016).

73. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2002.130687>.

74. Еременко Е.И. Сидерофоры *Bacillus anthracis* Пробл. особо опасных инф. 2016; 1:68 – 74.

75. van Zyl LJ, Matobole R, Augustin Nsole Biteghe F, et al. Draft Genome Sequences of Three *Bacillus* Species from South African Marine Sponges. *Genome Announc.* 2016 Apr 7;4(2). pii: e00143-16.

76. Glinert I, Bar-David E, Sittner A, et al, Revisiting the Concept of Targeting Only *Bacillus anthracis* Toxins as a Treatment for Anthrax Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(8):4878-85.

77. Kummerfeldt CE. Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 101 – 109.

78. Migone TS et al. Added benefit of raxibacumab to antibiotic treatment of inhalational anthrax. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1145 – 1151.

79. Основы государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 года и дальнейшую перспективу: Утв. Президентом Российской Федерации 1 ноября 2013 года № Пр-2573.

80. Информационный бюллетень «Сибирская язва в Российской Федерации в 2001-2007 гг. Письмо Роспотребнадзора от 13.03.2008 N 01/2139-8-32 «Об организации мероприятий по профилактике сибирской язвы».

References

1. The law of the Russian Federation of may 14, 1993 N 4979-I On veterinary medicine (amended and supplemented, as amended by 03.07.2016); <http://base.garant.ru/10108225/>.

2. <http://rospotrebnadzor.ru>.

3. Simon G. E., Burr, S. A., Loktionova M. N., Ladnaya V. I. Epidemiological risk of anthrax graves: theoretical and methodological aspects. *Medicine in Kuzbass* 2013; 12,2:26-31.

4. Alex R. Hoffmaster, Jacques Ravel, David A. Rasko, et al. Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101(22):8449 – 54.

5. Tourasse N., Helgason E., Okstad O., et al, The *Bacillus cereus* group: novel aspects of population structure and genome dynamics // *J. Appl. Microbiol.* 2006; 101:579-593.

6. Kolsto, A.B., Tourasse N.J, Okstad O.A., What sets *Bacillus anthracis* apart from other *Bacillus* species? *Annu Rev Microbiol* 2009;63: 451 – 476.

7. Shadomy SV, Smith TL. Zoonosis update: anthrax. *J Am Vet Med Assoc.* 2008;233:63 – 72.

8. Hoffmaster A.R., Ravel J., Rasko D.A., et al, Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness resembling inhalation anthrax. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004 June 1; 101(22):8449 – 54.

9. Pannucci J., Okinaka R.T., Williams E., et al, DNA sequence conservation between the *Bacillus anthracis* pXO2 plasmid and genomic sequence from closely related bacteria. *BMC Genomics.* 2002; 3:34

10. Hoffmaster, A. R., Hill K. K., Gee J. E., et al, Characterization of *Bacillus cereus* isolates associated with fatal pneumonias: strains are closely related to *Bacillus anthracis* and harbor *B.anthraxis* virulence genes. *J Clin Microbiol* 2006;44:3352-60.

11. Klee, S. R., Ozel M., Appel B., et al, Characterization of *Bacillus anthracis* like bacteria isolated from wild great apes from Cote d'Ivoire and Cameroon. *J Bacteriol* 2006;188:5333-44.

12. Van Ert, M. N., Easterday W. R., Huynh L. Y., et al, Global genetic population structure of *Bacillus anthracis*. *PloS one* 2007; 2: e461

13. Keim, P., Gruendike J. M., Klevytska A. M., et al, The genome and variation of *Bacillus anthracis*. *Molecular aspects of medicine* 2009; 30: 397-405.

14. Smith K.L., DeVos V., Bryden H., et al, *Bacillus anthracis* Diversity in Kruger National Park. *J Clin Microbiol* 2000; 38:3780-4.

15. 2016 *Bacillus anthracis* genotyping database, <http://mlva.u-psud.fr/MLVAnet/spip.php?article130>.

16. Keim P., Price L.B., Klevytska A.M. et al. Multiple locus variable number tandem repeat analysis reveals genetic relationships within *Bacillus anthracis*. *J. Bacteriol.* 2000; 182(10):2928 – 36.

17. Thierry S, Tourterel C, Le Flche P, et al. Genotyping of French *Bacillus anthracis* strains based on 31-loci multi locus VNTR analysis: epidemiology, marker evaluation, and update of the internet genotype database. *PLOS ONE* 2014;9(6): e95131.

18. Derzelle S., Thierry S. Genetic Diversity of *Bacillus anthracis* in Europe: Genotyping Methods in Forensic and Epidemiologic Investigations. *Biosecurity and Bioterrorism* 2013; 11(S1):S166-S176.

19. Sarkisova N. In. Characteristics of the strains of anthrax microbe, isolated on the territory of the CIS. Abstract. on competition of a scientific degree. Kazan. article candidate. med. Sciences. M., 2005:26 p.

20. *Bacillus anthracis* Genomes, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/MICROBES/anthracis.html>.

21. Sue D, Marston CK, Hoffmaster AR, et al. Genetic diversity in a *Bacillus anthracis* historical collection (1954 to 1988). *J Clin Microbiol.* 2007;45:1777-1782.

22. Letter (Rospotrebnadzor) from 24.09.2007 № 0100/9671-07-32 «About epidemiological situation on anthrax», <http://33.rospotrebnadzor.ru/content/722/44278/>.

23. The resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation from December 10, 2014 N 81 Moscow «About strengthening of actions aimed at prevention of anthrax in the Russian Federation (registered in the Ministry of justice on 17 February 2015, Registration N 36075); <https://rg.ru/2015/03/02/yazva-dok.html>.

24. Ryazanov A. G., Aksenova L. Y., Buravtseva N. P. et al. Anthrax: the epidemiological and epizootological situation in 2015, 2016 forecast *Probl. especially dangerous infections.* 2016; 2:24-27.

25. Cherkasy B. L. (editor). Cadaster of stationary unfavorable by anthrax points in the Russian Federation. M.: OAO «Intersen» 2005:829p.

26. The collection of materials of XXVI International scientific-practical conference «Prevention. Salvation. Help» a Round table on «security Issues modern land use in the future, the development of new areas encumbered anthrax soil foci» on March 17, 2016. *Khimki* 2016:36p.

27. <http://www.cdc.gov/anthrax/index.html>.

28. Bravata DM, Holty JE, Wang E, et al, Inhalational, gastrointestinal, and cutaneous anthrax in children: a systematic review of cases: 1900 to 2005. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Sep; 161(9):996-905.

29. ProMed, (2006) Anthrax, Human, Fatal – UK (Scotland).

30. ProMed, (2008) Anthrax, Human — UK (04) : Death.
31. World Health Organization. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. Anthrax in Humans and Animals. 4th ed. 2008.
32. Sirisanthana T, Brown AE. Anthrax of the gastrointestinal tract. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:649-651.
33. Beatty ME, Ashford DA, Griffin PM, et al. Gastrointestinal anthrax: Review of the literature. *Arch Intern Med*. 2003;163:2527-2531/
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Gastrointestinal anthrax after an animal-hide drumming event—New Hampshire and Massachusetts, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:872-877/
35. Wendy D. Lamothe Gastrointestinal Anthrax in New Hampshire: A 2009 Case Report *LABMEDICINE* 2011; 42(6):363-368.
36. Loktionova L. M. regularities of territorial distribution and the activity permanently affected with anthrax points in the Russian Federation. Diss. on competition of a scientific degree. Kazan. article candidate. med. sciences. M., 2011:170p.; <http://www.dissercat.com/content/>.
37. Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA, et al. Bioterrorism-related inhalational anthrax: The first 10 cases reported in the United States. *Emerg Infect Dis*. 2001;7:933-944.
38. Holty JE, Bravata DM, Liu H, et al. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):270-80/
39. Azarkar Z, Bidaki MZ. A case report of inhalation anthrax acquired naturally. *BMC Res Notes*. 2016 Mar 3; 9:141.
40. Abramova F.A., Grinberg L.M., Yampolskaya O.V., Walker D.H. Pathology of inhalational anthrax in 42 cases from the Sverdlovsk outbreak in 1979. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:2291-4.
41. Ramsay, C. N., Stirling A., Smith J., et al, An outbreak of infection with *Bacillus anthracis* in injecting drug users in Scotland. *EuroSurveillance* 2010;15, 2:2-5.
42. ProMed, (2010) Anthrax, Human United Kingdom (Scotland). Archive number: 20100602.1833.
43. Berger T, Kassirer M, Aran AA. Injectional anthrax — new presentation of an old disease. *Euro Surveill*. 2014;19(32):pii = 20877. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20877>.
44. Lalitha MK, Anandi V, Walter N et al. Primary anthrax presenting as an injection «abscess». *Indian J Pathol Microbiol* 1988; 31:254-6.
45. Fasanella A, Scasciamacchia S, Garofolo G, Giangaspero A, Tarsitano E and Adone R.2010. Evaluation of the house fly *Musca domestica* as a mechanical vector for an Anthrax. *Plo Sone*, Aug 2010;17,5:8:e12219.
46. Blackburn JK, Curtis A, Hadfield TL, O'Shea B, Mitchell M A and Hug-Jones M E 2010. Confirmation of *B. anthracis* from Flesh-esting flies collected during a west Texas Anthrax season. *J Wild Dis*. 2010;46:3.e 32.
47. Mahamat H. Abakar, Hassan H. Mahamat, Properties and Antibiotic Susceptibility of *Bacillus anthracis* Isolates from Humans, Cattle and Tabanids, and Evaluation of Tabanid as Mechanical Vector of Anthrax in the Republic of Chad. *Jordan Journal of Biological Sciences (JBS)* 2012; 5,3:203-208.
48. Inglesby T.V., Henderson D.A., Bartlett J.G., et al. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA* 1999; 281:1735-45/
49. Spencer, R.C. *Bacillus anthracis*. *J Clin Pathol* 2003; 56:182—187/
50. Bravata DM, Wang E, Holty JE, et al, Pediatric anthrax: implications for bioterrorism preparedness *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2006 Aug; (141):1-48;
51. Holty JE, Kim RY, Bravata DM. Anthrax: a systematic review of atypical presentations. *Ann Emerg Med*. 2006 Aug; 48(2):200-11.
52. Cieslak T.J., Eitzen E.M. Jr. Clinical and Epidemiologic Principles of Anthrax. *Emerg Infect Dis* 1999; 5:552-5.
53. Heyworth B, Ropp ME, Voos UG et al. Anthrax in the Gambia: an epidemiological study. *J Hyg* 1975; 54:79-82.
54. UK gives guidance on anthrax editorial. *Scrip* 2001; 2689:5.
55. Inhalational Anthrax: Epidemiology, Diagnosis, and Management; Collins CH. *Laboratory Acquired Infections*, 2nd ed, 1988, Butterworths, London, p. 16.
56. Quinn CP, Turnbull PCB. Anthrax. In: Collier L, Balows A, Sussman M, Hausler WJ (eds) *Topley and Wilson's. Microbiology and Microbial Infections*, 9th ed, Vol 3. Arnold, London 1998, pp. 799-818.
57. Guidelines for the Surveillance and Control of Anthrax in Human and Animals. 3rd edition. WHO Emerging and other Communicable Diseases, Surveillance and Control 2008:106p.
58. Smego R.A. Jr, Gebrian B., Desmangels G. Cutaneous Manifestation of Anthrax in Rural Haiti. *Clin Infect Dis* 1998; 26:97-102.
59. Hanter P. In response to Recent Events: Update on *Bacillus anthracis*. *ESCMID News* 2001; 3:23-6.
60. Khajehdehi P. Toxemic shock, hematuria, hypokalemia, and hypoproteinemia in a case of cutaneous anthrax. *Mt Sinai J Med* 2001;68:213-5.
61. Bravata DM, Liu H, Olshen RA, McDonald KM, Owens DK. Systematic review: a century of inhalational anthrax cases from 1900 to 2005. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):270-80.
62. Ndyabahinduka D.G.K., Chu I.H., Abdou A.H., Gaifuba J.K. An outbreak of human gastrointestinal anthrax. *Ann Ist Super Sanita* 1984; 20:205-8.
63. Ringertz SH, Hoiby EA, Jensenius M, et al, Injectional anthrax in a heroin skin-popper. *Lancet*. 2000; 356(9241):1574—5.
64. Health Protection Scotland (HPS). National Anthrax Outbreak Control Team: An outbreak of anthrax among drug users in Scotland, December 2009 to December 2010. Glasgow: HPS;2011.
65. Russell L, Pedersen M, Jensen AV, S es LM, Hansen AB. Two anthrax cases with soft tissue infection, severe oedema and sepsis in Danish heroin users. *BMC Infect Dis*. 2013;13:408.
66. Booth MG, Hood J, Brooks TJ, Hart A. Anthrax infection in drug users. *Lancet* 2011;375(9723):1345—1346.
67. Johns N, Cooper D, Terrace J. An unusual case of peritonitis in an intravenous drug user. *Gastroenterology*. 2011;141(2):435—6, 780—1.
68. Bannard-Smith J, Carroll I, Nichani R, Sharma R. Anthrax infection in an intravenous drug user. *Intensive Care Med*.2013;39(3):530.
69. Methodical instructions MU 3.4.3008-12 of 28.03.2012 «Order epidemiological and laboratory diagnostics of especially dangerous, «new» and «returning» infectious diseases» (approved. The Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare, Chief state sanitary doctor of the Russian Federation March 28, 2012), <http://base.garant.ru/70183496/>.
70. National Notifiable Diseases Surveillance System: Case Definitions (2010), <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/anthrax/case-definition/2010/>.
71. The resolution of the Chief state sanitary doctor of the Russian Federation dated 13.05.2010 N 56 «On approval of SP 3.1.7.2629-10» (Registered in the Ministry of justice 17.06.2010 N 17577).
72. Clinical recommendations (treatment protocols) of medical care to patients with anthrax (2016).

73. DOI: <http://dx.doi.org/10.3201/eid2002.130687>.
74. Eremenko E. I. Siderophore *Bacillus anthracis* Probl. especially dangerous infections. 2016; 1:68-74.
75. van Zyl LJ, Matobole R, Augustin Nsole Biteghe F, et al. Draft Genome Sequences of Three *Bacillus* Species from South African Marine Sponges. *Genome Announc.* 2016 Apr 7;4(2). pii: e00143-16.
76. Glinert I, Bar-David E, Sittner A, et al, Revisiting the Concept of Targeting Only *Bacillus anthracis* Toxins as a Treatment for Anthrax *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(8):4878-85.
77. Kummerfeldt CE. Raxibacumab: potential role in the treatment of inhalational anthrax. *Infect Drug Resist* 2014; 7: 101 – 109.
78. Migone TS et al. Added benefit of raxibacumab to antibiotic treatment of inhalational anthrax. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:1145– 1151.
79. Principles of state policy in ensuring chemical and biological security of the Russian Federation for the period up to 2025 and beyond: Approved. The President of the Russian Federation of 1 November 2013, Order number-2573.
80. «Fact sheet on anthrax in the Russian Federation in 2001-2007 Letter of Rospotrebnadzor from 13.03.2008 N 01/2139-8-32 «About the organization of interventions for the prevention of anthrax».

Автор:

Шестакова Ирина Викторовна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России; тел.: 8(495)365-60-39, e-mail: prof.shestakova@yandex.ru

ИНФЕКЦИОННЫЕ МИОКАРДИТЫ (КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ)

Ю.П. Финогеев

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

Infectious myocarditis (Clinic, diagnostics, principles of treatment)

Yu.P. Finogeev

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

Резюме

Инфекционный миокардит рассматривается как частный случай поражения миокарда, обусловленного различными инфекционными агентами. Традиционно рассматриваются вопросы диагностики и лечения инфекционных миокардитов. В работе неоднократно подчёркиваются трудность клинической диагностики, трудоёмкость и экономические затраты на лабораторные и специальные исследования. Эндомиокардиобиопсия — «золотой стандарт» при подтверждении диагноза. Однако технически это чрезвычайно инвазивное исследование может быть проведено только в специализированных кардиологических центрах. В статье детально проанализированы собственные результаты и материалы, опубликованные в многочисленных отечественных и иностранных источниках литературы. Публикация «Инфекционный миокардит» необходима ввиду того, что больные с диагнозом «Миокардит» составляют 11 % от всех сердечнососудистых заболеваний в мире. Статья своевременная и необходима для многих специалистов, а также студентов старших курсов медицинских вузов.

Ключевые слова: миокардит, инфекция, вирусы, бактерии, патогенез, лечение, эндомиокардиобиопсия.

Abstract

Infective myocarditis can be considered as a case of myocardial damage caused by different infectious agents. Traditionally discusses the questions of diagnostics and treatment infectious myocarditis. The paper has repeatedly stressed the difficulty of clinical diagnosis, and the laboriousness and economic costs of laboratory tests and additional researches. Endomyocardial biopsy findings remain the gold standard for unequivocally establishing the diagnosis. However, it is technically extremely invasive test and can be performed only in specialized cardiology centers. The paper analyzes in detail not only own materials, but also results of researches published in numerous domestic and foreign sources of literature. Publication of «Infectious myocarditis» is necessary due to the fact that patients with a diagnosis of «Myocarditis» account for 11 % of all cardiovascular disease in the world. Article is timely and necessary for many professionals, senior students of medical universities.

Key words: myocarditis, an infection, viruses, bacteria, pathogenesis, treatment, endomyocardial biopsy.

Работа посвящается дорогому Учителю по кардиологии, воспитаннику Военно-морской медицинской академии, участнику Великой Отечественной войны, известному кардиологу профессору Владимиру Александровичу Максиму (1922 — 1992)

Введение

Миокардит — самостоятельная нозологическая единица, представленная в повседневной практике терапевта широким спектром симптомов: от невыраженной одышки и неинтенсивных болей в грудной клетке, проходящих, как правило, самостоятельно, до кардиогенного шока, жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти [1].

Доля миокардитов в общей структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы составляет 4–11%. Действительную встречаемость лёгких форм болезни трудно определить, потому что многие случаи протекают без ярко выраженной

клинической картины, не приводят к обращению пациентов за медицинской помощью или не диагностируются врачами.

Абсолютное число миокардитов неизвестно, потому что приходится ориентироваться только на частоту отдельных инфекций. По нашим данным, при дифтерии миокардит развивается в 1,3–40,1% случаев в зависимости от клинической формы этого заболевания. В период сезонного подъёма заболеваемости гриппом частота миокардитов, по нашим данным, может достигать 2,0%. Большая частота миокардита как осложнения типична для трихинеллёза — 11,0%. Частой причиной миокардитов являются энтеровирусы ECHO [2].

Таблица 1

Классификация миокардитов МКБ-10

Наименование	Код
Острый ревматический миокардит	01,2
Ревматический миокардит	09,0
Острый миокардит	40
Инфекционный миокардит	40,0
Другие виды острого миокардита	40,8
Острый миокардит неуточнённый	40,9
Миокардит при болезнях, классифицированных в других рубриках	41
Миокардит при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках	41,0
Миокардит при вирусных болезнях, классифицированных в других рубриках	41,1
Миокардит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	41,2
Миокардит при других болезнях, классифицированных в других рубриках	41,8
Миокардит неуточнённый	51,4
Кардиомиопатия при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	43,0
Поражение сердечно-сосудистой системы при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	98,1
Другие поражения сердца при бактериальных болезнях, классифицированных в других рубриках	52,0
Другие поражения сердца при других инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках	52,1
Другие поражения сердца при других болезнях, классифицированных в других рубриках	52,8

По нашим данным, ранние миокардиты в клинике инфекционных болезней ВМА (СПб) возникали у больных дифтерией, трихинеллёзом (8–10%). Нередко постинфекционный миокардит выявлялся у больных гриппом и ОРЗ (1,5–2,0%), что, вероятно, объясняется большим количеством этих больных во время эпидемических вспышек. Частота миокардитов, по исследованиям сотрудников нашей клиники, равнялась: дифтерия (локализованная форма) — 2,5%; токсическая дифтерия — 14,9%; брюшной тиф — 5%.

По данным ВОЗ, в 1982–1996 гг. поражение сердечной мышцы при заражении вирусом Коксаки А развивалось в 3% случаев, при гриппе А — в 1,4% случаев, при гриппе В — в 1,2%, парагриппе — в 1,7% и при аденовирусной инфекции — в 1,0% случаев [3].

Повышенное внимание к этому вопросу в последнее время связано с современным этапом изучения вирусных болезней, который характеризуется накоплением новых научных данных, основанных на широком внедрении в практику высокоинформативных диагностических тестов: иммуноферментный анализ, реакция иммунофлюоресценции и молекулярно-биологические методы. Эти методы позволяют не только диагностировать вирусную инфекцию по наличию возбудителя в различных биологических жидкостях и тканях, но и оценить активность (репликативную активность возбудителя) и стадию инфекционного процесса [4].

Инфекционные миокардиты*Классификация миокардитов*

Международная статистическая классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) выделяет миокардиты и кардиомиопатии, которые отнесены к I и IX классам [3] (табл. 1).

В настоящее время единой клинической классификации миокардитов не существует. Ниже приводятся классификации отечественных и иностранных кардиологов, основанные на этиологических и клинко-патогенетических принципах. Авторы данной работы используют классификации миокардитов в соответствии с «Рекомендациями Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению миокардитов» с обязательной ссылкой на первоисточник [1]. Даласские данные используются дважды — как «классификация» и как результаты эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ).

Даласская классификация

Переломным моментом в изучении миокардитов стало начало 1980-х гг., когда в рутинную повседневную практику была внедрена эндомиокардиальная биопсия. По сути начался этап гистологического диагноза.

В 1986 г. в городе Далласе были приняты морфологические критерии диагностики миокардитов, на основании которых различают активный и пограничный миокардит.

Активный миокардит характеризуется воспалительной клеточной инфильтрацией и признаками некроза или повреждения миоцитов, не характерного для ишемических повреждений.

Пограничный миокардит — имеются менее выраженные признаки воспалительной клеточной инфильтрации и отсутствует повреждение миоцитов.

Воспалительная инфильтрация может быть лимфоцитарной, эозинофильной и гранулематозной.

Воспалительная реакция может быть слабой, умеренно выраженной и тяжелой.

Распространенность воспалительной реакции может быть фокальной, сливающейся или диффузной.

К числу самых значимых факторов, ограничивающих ценность этой классификации, следует отнести сложность выполнения прицельной биопсии. Минимальное количество биопсий должно быть не менее четырёх. Полная достоверность диагноза достигается 8–10 биоптатами в динамике миокардита.

Клинико-морфологическая классификация (по Lieberman E.B.)

Эта классификация является клинико-морфологической классификацией, то есть учитывающей одновременно и морфологические изменения, и особенности клинической картины. По классификации Lieberman различают следующие формы миокардитов: молниеносные, подострые, хронические активные и хронические персистирующие. Существенно позже в классификацию были привнесены отдельные клинические формы — эозинофильный и гигантоклеточный миокардит.

Классификация Lieberman построена на основе общепринятой логически выверенной последовательности операций, выполняемых врачом (табл. 2). Расспрос пациента позволяет ответить на вопрос, когда и как началось заболевание (четко или нечетко очерченное начало болезни). Лабораторная диагностика основана, как и в Далласской классификации, на биопсийном материале. Однако этот раздел изучения пациента существенно дополнен анализом дисфункции левого желудочка (ЛЖ) (оценивается степень снижения фракции

выброса (ФВ) левого желудочка и выраженность его дилатации). Классификация завершается прогнозом течения болезни: от молниеносной смерти и формирования дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) до благоприятного прогноза.

В современной литературе описаны клинические особенности различных форм миокардитов:

Для молниеносной формы характерно быстрое развитие симптомов недостаточности кровообращения, лихорадки ($>38^{\circ}\text{C}$). Применение инотропных препаратов позволяет в отдаленном периоде (>10 лет) гарантировать выживаемость $>93\%$. При ультразвуковом анализе миокарда отмечается его выраженное утолщение из-за отека.

Для подострой формы характерна быстро развивающаяся дилатация ЛЖ; несмотря на положительный ответ на иммуносупрессивную терапию, возможно прогрессирование болезни до ДКМП.

Для хронически активных миокардитов характерны рецидивы болезни, несмотря на положительный ответ на иммуносупрессивную терапию. Течение болезни характеризуется развитием выраженного фиброза в миокарде.

Для хронического персистирующего миокарда характерен длительный болевой синдром и очаги воспаления в миокарде, не приводящие к развитию дилатации ЛЖ.

Для эозинофильного миокардита характерна выраженная клиническая картина, формирование тромбов в полостях и эмболический синдром. Финал болезни — всегда эндомиокардиальный фиброз, приводящий к тяжелой ХСН.

Для гигантоклеточного миокардита характерно быстрое развитие картины недостаточности

Таблица 2

Клинико-морфологическая классификация по Lieberman E.B.

Изучаемые параметры	Клинические формы миокардитов			
	Молниеносная	Подострая	Хроническая активная	Хроническая персистирующая
Начало заболевания	Чётко очерчено. Как правило, в течение 2 недель	Менее отчётливо определяется начало болезни, чем при молниеносной форме	Нечётко определяемое начало болезни. Пациент испытывает сложность при определении сроков начала болезни.	
Данные гистологического анализа биоптатов	Множественные очаги активного воспаления и некроза	Воспаление слабо выражено	Активный или пограничный миокардит	Длительное сохранение воспалительной инфильтрации в сочетании с очагами некроза
Дисфункция левого желудочка	Выраженное снижение ФВ. Значимой дилатации ЛЖ нет	Снижение ФВ. Дилатация ЛЖ	Умеренное снижение ФВ	Нет снижения ФВ. Нет дилатации ЛЖ
Прогноз (исход болезни)	Исход ясен в течение 2 недель: — либо молниеносная смерть; — либо полное восстановление функции ЛЖ	В большинстве случаев переход в ДКМП	Характерно развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) (формирование кардиомиопатии)	Прогноз благоприятный

кровообращения, рефрактерной к лечению, и желудочковых нарушений ритма. Прогноз крайне тяжелый. Средняя продолжительность жизни составляет 5,5 месяцев. Наиболее эффективный метод лечения — трансплантация сердца.

Классификация Н.Р. Палеева

Клиническая классификация миокардитов [3]

I. Этиологическая характеристика и патогенетические варианты:

Инфекционно-аллергические и инфекционные:

- Вирусные (грипп, вирусы Коксаки, ЕСНО, СПИД, полиомиелит)
- Инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез, брюшной тиф)
- При инфекционном эндокардите
- Спирохетозные (сифилис, возвратный тиф, лептоспироз)
- Риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Ку)
- Паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Шагаса, трихинеллез)
- Грибковые (актиномикоз, кандидоз, кокцидиомикоз, аспергиллез и др.)

Аллергические (иммунологические):

- Лекарственные
- Сывороточные
- Нутритивные
- При системных заболеваниях соединительной ткани
- При бронхиальной астме
- При синдроме Лайелла
- При синдроме Гудпасчера
- Ожоговые
- Трансплантационные

Токсико-аллергические:

- Тиреотоксические
- Уремические
- Алкогольные

II. Патогенетическая фаза:

- Инфекционно-токсическая
- Иммуноаллергическая
- Дистрофическая
- Миокардиосклеротическая

III. Морфологическая характеристика:

- Альтеративный (дистрофически-некробиотический);
- Экссудативно-пролиферативный (интерстициальный):
 - а) дистрофический
 - б) воспалительно-инфильтративный
 - в) васкулярный
 - г) смешанный

IV. Распространенность:

- Очаговые
- Диффузные

V. Клинические варианты:

- Псевдокоронарный
- Декомпенсационный
- Псевдоклапанный
- Аритмический
- Тромбоэмболический
- Смешанный
- Малосимптомный

VI. Варианты течения:

- Миокардит доброкачественного течения (обычно очаговая форма)
- Острый миокардит тяжелого течения
- Миокардит рецидивирующего течения с повторяющимися обострениями,
- Миокардит с нарастающей дилатацией полостей сердца и в меньшей степени гипертрофией миокарда (обычно диффузная форма)
- Хронический миокардит

Этиология миокардитов

Современные представления об этиологической структуре инфекционных миокардитов в значительной мере основаны на результатах анализа клинически манифестных форм и результатов аутопсий. Так, по данным, полученным при изучении 40 000 результатов вскрытий умерших от инфекций [5], патоморфологические признаки миокардита обнаружены в 1402 случаях. Основными причинами миокардита являлись риккетсиозы, при которых во время 294 вскрытий миокардит верифицирован в 259 случаях, дифтерия — в 144 случаях из 221; ревматические заболевания сердца — в каждом из 130 вскрытий; скарлатина — 24 случая из 44; малярия — 5 из 135; инфекционный мононуклеоз — 6 из 9; вирусные гепатиты — 1 из 400; ветряная оспа — 1 из 9; эпидемический паротит — 1 из 400; корь — 3 из 300; сепсис стрептококковый — 11 из 23; сепсис стафилококковый — 34 из 107; трихинеллез — 2 из 2; менингококцемия — 111 из 256 и пр.

Естественно, что патоморфологические исследования не могут дать полного представления о частоте миокардитов, возникающих при жизни, так как абсолютное большинство заболеваний, осложненных миокардитами, заканчивается выздоровлением больных.

Суммируя имеющийся объем данных по этиологической диагностике миокардитов, можно утверждать, что наиболее частыми причинами инфекционных миокардитов являются [6]:

— бактерии: *Chlamydia*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Legionella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma*, *Staphylococcus*, *Streptococcus A*, *Streptococcus pneumoniae*;

— грибки: *Actinomyces*, *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*;

- глисты: *Echinococcus granulosus*, *Trichinella spiralis*;
- простейшие: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*;
- вирусы: Adenoviruses, Echoviruses, Enteroviruses (e.g., Coxsackieviruses), Herpes Viruses (Human Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Human Herpesvirus 6), Hepatitis C Virus, Human Immunodeficiency Virus (HIV), Influenza A virus, Parvovirus B19;
- риккетсии: *Coxiella burnetii*, *Rickettsia typhi*;
- спирохеты: *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira*, *Treponema pallidum*.

Из многочисленных причин инфекционных миокардитов на первом месте стоят вирусы [4, 7]. У 50–80% больных с воспалительными изменениями миокарда находят связь с предшествующей вирусной инфекцией [3]. Поэтому в данной статье большее место уделено вирусным миокардитам. Хотя не всегда у больных миокардитом удается выделить вирусы или их геном из миокарда, что было показано в многоцентровом европейском исследовании по изучению эпидемиологии и лечения воспалительных заболеваний сердца ESETCID, опубликованном в 2000 г. [8].

Природа вирусов, способных вызывать поражение миокарда, многообразна. По результатам эндомиокардиальной биопсии частота обнаружения вирусов в миокарде, по данным разных авторов, варьирует от 3 до 60% [4, 9, 10].

В европейской популяции и среди жителей США и Канады самой частой этиологической причиной миокардитов являются вирусы: аденовирусы и энтеровирусы, включая вирусы Коксаки. В течение последних десятилетий было показано, что поражение миокарда может возникнуть после воздействия практически всех инфекционных возбудителей, патогенных для человека. Тем не менее, частота выявления отдельных возбудителей варьирует. Так, в последние годы в европейской популяции самым частым вирусным геномом, выявленным в миокардиальных биоптатах, был парвовирус B-19 и вирус герпеса человека 6. В эти же годы в популяции коренных жителей Японии резко возросла частота выявления генома вируса гепатита С. Интересно отметить, что в европейской популяции частота встречаемости цитомегаловируса, вируса herpes simplex и вируса Epstein – Barr снизилась, зато ассоциация 2 и более вирусов возросла до 25%.

Таким образом, в начале XXI в. ведущими этиологическими причинами миокардитов считают:

- вирусную инвазию (основная ведущая причина болезни);
- бактериальное прямое и опосредованное воздействие;

– прямое токсическое и опосредованное, через аллергические реакции, воздействие медикаментов;

– аутоиммунные реакции у лиц, страдающих коллагенозами, ревматоидным артритом, неспецифическим язвенным колитом.

К числу редких причин относят идиопатический гигантоклеточный миокардит и некротизирующий эозинофильный миокардит [1].

Бактериальные миокардиты

Стрептококковый миокардит

Токсины стрептококка играют ключевую роль в развитии поражения миокарда, т.к. обладают прямым токсическим воздействием на мембраны кардиомиоцитов, приводя к некрозу. Такое токсическое действие обуславливает болевой синдром. В большинстве случаев болевого синдрома не бывает, а о поражении миокарда свидетельствуют только неспецифические изменения на ЭКГ. Несмотря на выраженный диапазон клинических проявлений миокардита при стрептококковой инфекции, важно отметить клиническую особенность этой болезни — одновременность развития тонзиллита и миокардита.

Второй особенностью этого миокардита является быстрое и полное выздоровление [1].

Инфекционно-токсический миокардит как осложнение дифтерии

Инфекционно-токсический миокардит может развиваться в конце первой — второй недель, а также и в течение всего периода заболевания. Он может проявляться кардиалгиями, нарастающей общей слабостью, усилением бледности покровов; различной выраженностью, пропорционально степени поражения мышцы сердца, тахикардией, глухостью сердечных тонов, систолическим шумом, небольшим расширением границ сердца, а также характерными изменениями электрокардиограммы (снижением вольтажа зубцов, инверсией и расщеплением зубца Т, смещением отрезков ST, а также удлинением интервала PQ (более 0,2 с). При диффузном миокардите, кроме приведенного, отмечаются различного рода аритмии, ритм галопа, внезапные перепады частоты сердечных сокращений, а на ЭКГ — периоды Самойлова — Винкебаха, выпадение желудочковых сокращений, асинхронность сокращений предсердий и желудочков, признаки их мерцания, деформация и уширение комплекса QRS [11].

Наш опыт позволяет утверждать, что изменения зубца Т являются ценными, а иногда и единственными диагностическими признаками инфекционно-токсического миокардита. Вскоре присоединяются явления сердечной недостаточности —

прогрессирующее учащение пульса и слабое его наполнение, артериальная гипотония, а также цианоз кожи и слизистой, увеличение печени, рвота и боли в животе. Стойкий ритм галопа, сопровождающийся болями в животе и рвотой — неблагоприятные прогностические признаки [12].

Общие принципы диагностики инфекционного миокардита

При маловыраженных опорных клинических признаках диагноз миокардита весьма затруднителен. Это связано с тем, что симптомы инфекционного заболевания и инфекционного миокардита нередко совпадают. Однако острый вторичный инфекционный (постинфекционный) миокардит имеет четко выраженную клиническую картину.

Клинические проявления

Детальное обследование (жалобы, анамнез болезни, объективные данные и пр.) позволяет оказать помощь в выявлении основного заболевания, после которого развился миокардит. Имеет значение, кто из специалистов впервые осматривал больного — кардиолог или инфекционист. Также надо помнить, что, например, при энтеровирусной инфекции может быть экзантема с сыпью на ладонных поверхностях кистей, в других местах кожного покрова. При энтеровирусной инфекции могут быть и пневмония, и менингеальные симптомы (серозный менингит).

При обследовании 550 больных с инфекционными поражениями миокарда различной этиологии (стрептококковой, стафилококковой, вирусной и др.) использованы следующие критерии: клинические и лабораторные признаки изолированного поражения миокарда на фоне или после инфекции; адинамия, общая слабость, кардиалгия, нарушение ритма сердца и др. [13]. У этих больных были выделены клинические варианты миокардита: болевой, аритмический, декомпенсированный, смешанный, малосимптомный. Показан высокий процент гриппозных и Коксаки-вирусных миокардитов. Больные предъявляли различные жалобы (табл. 3).

Острый инфекционный миокардит после перенесенного гриппа, ангины и других инфекций может протекать в легкой форме или даже субклинически, а этот диагноз устанавливали на основании данных электрокардиограммы [14].

Данные объективного обследования больных с вторичными инфекционными миокардитами представлены в таблице 4.

Таблица 3

Субъективные симптомы у 550 больных острым вторичным инфекционным миокардитом [13]

Субъективные симптомы	Частота, %
Выраженная слабость и утомляемость	60
Боли в левой половине грудной клетки	70
Одышка	50
Сердцебиение	40
Нарушение ритма	8
Мышечные и суставные боли	25
Головная боль	21
Повышенная потливость	15

Таблица 4

Объективные клинические симптомы у 550 больных острым вторичным инфекционным миокардитом [13]

Объективные симптомы	Частота, %
Повышение температуры тела	60
Тахикардия	70
Ослабление тонов сердца	70
Ритм галопа	4
Нарушение ритма сердца	30
Систолический шум в области верхушки сердца	55
Шум трения перикарда	2
Измененный сердечный толчок	51
Дилатация сердца	27

Наиболее частыми объективными клиническими данными являются: повышение температуры, тахикардия, ослабление тонов сердца, измененный сердечный толчок, расширение границы сердца, систолический шум у верхушки сердца. Ритм галопа, связанный с возникновением III тона сердца, является важным признаком расслабления и поражения левого желудочка сердца. Нежный систолический шум у верхушки сердца обусловлен чаще всего дилатацией левого желудочка и сократительной недостаточностью митральных клапанов сердца. Острый инфекционный миокардит может являться причиной развития очагов некроза и вызывать клиническую картину и электрокардиографические данные инфаркта миокарда.

Летальный исход среди инфекционных больных, у которых заболевание осложнилось миокардитом, отмечен в 4,5% случаев. Приведенные наши данные, в основном, совпадают с данными литературы [15]. Летальность из 1824 больных дифтерией в среднем составляла 2,2%, а при комбинированной форме болезни — 22,1% [16].

Клинические проявления на основании жалоб больных и объективных данных, электрокардио-

графических показателей определяют большие и малые критерии для постановки диагноза. Диагноз инфекционного миокардита, как правило, ставится после перенесенного инфекционного заболевания по большим и малым диагностическим критериям.

Большие и малые критерии диагностики

Большие критерии:

1. Патологические изменения на ЭКГ (нарушения реполяризации, нарушения ритма и проводимости).
2. Повышение концентрации в крови кардиоселективных ферментов (ЛДГ, АСТ, КФК-МВ, тропонин Т и 1).
3. Увеличение размеров сердца (рентгенологическое, эхокардиографическое).
4. Застойная сердечная недостаточность.

Малые критерии:

1. Тахикардия.
2. Ослабление 1 тона.
3. Ритм галопа.

Окончательный диагноз миокардита может быть установлен только по результатам гистологического исследования биоптата, полученного с помощью прижизненной ЭМБ.

Диагностическая эндомикардиальная биопсия

В 2007 г. были разработаны согласованные критерии проведения эндомикардиальной биопсии экспертами Американской ассоциации кардиологов, Американской коллегией кардиологов и Европейского общества кардиологов [17]. Эксперты считают, что забор биоптата должен осуществляться одноразовыми шприцами при доступе через правую и левую яремные вены, подключичную вену, правую и левую бедренные вены, а также правую и левую бедренные артерии. Стандартная процедура забора биоптата требует рентгенологического или двухмерного ультразвукового контроля за проведением процедуры. Риски развития осложнений при выполнении этой процедуры достигают 6%, при этом частота возникновения перфорации миокарда составляет 0,5%. Анализ полученных биоптатов подразумевает: а) выполнение исследований в световом микроскопе при окраске биоптатов гематоксилин – эозином и по методу Movat's [18]; б) выявление в биоптатах вирусного генома количественной полимеразной цепной реакцией (ПЦР). В среднем берется 3–6 образцов ткани, желательно из обоих желудочков и перегородки. Образцы ткани далее передаются патоморфологам для проведения светооптического, электронномикроскопического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования. Основным морфологическим признаком воспаления является наличие клеточной инфильтрации, которая состоит из лимфо-

цитов, нейтрофилов, эозинофилов и гистиоцитов. Можно выявить отек межклеточного пространства, полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, набухание эндотелия, дистрофические изменения кардиомиоцитов и миокардиосклероз. Для морфологического подтверждения миокардита используют рекомендованные группой американских морфологов в 1986 г. «Далласские критерии» (табл. 5).

Таблица 5

«Далласские критерии» миокардита [19]

Диагноз миокардита	Гистологические признаки
Определённый миокардит	Воспалительная инфильтрация миокарда с некрозом и/или дегенерацией прилегающих миоцитов, не характерных для ишемической болезни сердца (ИБС)
Вероятный миокардит	Воспалительные инфильтраты достаточно редки либо кардиомиоциты инфильтрированы лейкоцитами. Нет участков миоцитонекроза. Миокардит не может быть диагностирован в отсутствие воспаления
Миокардит отсутствует	Нормальный миокард

В соответствии с Марбургским соглашением Комитета экспертов ВОЗ (1997), «Далласские критерии» были уточнены и дополнены. Рекомендовано выделять активный миокардит с фиброзом или без фиброза, хронический миокардит с фиброзом или без фиброза и отсутствие миокардита. Отличия новых (Марбургских) морфологических критериев от Далласских заключается в следующем: 1) оценка гистологического препарата проводится не в одном поле зрения, а на площади 1 мм²; 2) количество клеток воспаления при активном миокардите должно быть не менее 14, но не в поле зрения, а на площади 1 мм²; 3) при хроническом миокардите рекомендовано иммуногистохимическое выявление специфических Т-лимфоцитов (CD45) в мышце сердца, которые являются признаком хронического воспаления [20].

На сегодняшний день эндомикардиальная биопсия является «золотым стандартом» в диагностике миокардита. Однако ее использование показано только тогда, когда результаты ЭМБ могут повлиять на лечение пациента [4, 21].

Патогенез инфекционного миокардита

Патогенез инфекционного миокардита у человека изучен не полностью.

Инфекционные агенты могут вызывать повреждение кардиомиоцитов одним из четырех известных механизмов:

1. Прямое кардиоцитолитическое действие вследствие миокардиальной инвазии и репликации возбудителя.

2. Клеточное повреждение циркулирующими токсинами при системной инфекции.

3. Неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления.

4. Клеточное повреждение вследствие продукции специфическими клетками или гуморальной иммунной системой факторов в ответ на воздействующий агент или вызванный неоантигенами.

Последний механизм, запущенный антигеном, в дальнейшем поддерживается вновь вырабатываемыми аутоантигенами или антигенами миоцитов, которые гомологичны иницирующим антигенам. Это является механизмом продолжающейся иммунной стимуляции повреждения. По-видимому, описанный механизм является обычным вариантом повреждения миокарда, а его активность сохраняется долгое время после устранения иницирующего агента.

Существует понятие стадийности течения миокардита [22].

Первая стадия непродолжительна (от нескольких часов до нескольких суток). Попадая в миокард, вирус фиксируется на поверхностных рецепторах миоцитов, затем проникает в середину клетки. При этом активизируются защитные механизмы, увеличивается выделение интерферона.

Через 10–14 дней после начала заболевания вирусы в миокарде не обнаруживаются, воспаление постепенно стихает. Персистенция вирусной ДНК (или РНК) может определяться еще в течение 90 дней после инокуляции.

При длительном присутствии антигена в миокарде или при дефектах иммунной системы включается вторая, аутоиммунная стадия. На ней утрачивается специфичность заболевания. Переход острого миокардита в аутоиммунное заболевание сопровождается увеличением выработки антикардиальных антител, усилением клеточной иммунной реакции, появлением циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в крови и фиксации их в миокарде, что утяжеляет поражение сердечной мышцы.

Повреждающее действие различных этиологических факторов, вызывающих развитие воспаления в миокарде, реализуется с помощью нескольких механизмов:

1. Прямое цитолитическое действие этиологических факторов инфекционных агентов, внедряющихся в сердечную мышцу. Оно осуществляется с помощью миокардиальной инвазии (токсоплазмоз, бактерии), или так называемой репликации возбудителя, продолжающейся от нескольких дней до 2 недель от начала инфекции.

2. Повреждение кардиомиоцитов и других клеток циркулирующими токсинами при системной инфекции (дифтерийный, скарлатинозный миокардиты).

3. Неспецифическое повреждение клеток вследствие распространенных системных иммунопатологических реакций [3].

Кроме того, происходит активация медиаторов воспаления, высвобождаются лизосомальные энзимы, молекулы адгезии, простагландины, кинины, серотонин, гистамин, брадикинин, гепарин, ацетилхолин, что приводит к повреждению сосудов микроциркуляторного русла (повышение проницаемости, отек, геморрагии), гипоксии миокарда с образованием микронекрозов. Активируются процессы апоптоза. Синтез коллагеновых волокон начинается с 5–6-го дня заболевания и достигает своего максимума на 10–14-е сутки. Все перечисленные факторы усугубляют дисфункцию миокарда, повышается конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ), повышается давление в левом предсердии (ЛП) и легочных венах (ЛВ), формируются признаки сердечной недостаточности.

При благоприятном течении миокардита постепенно наступает выздоровление: уменьшаются интерстициальный отек, клеточная инфильтрация, формируются участки фиброзной ткани. При неблагоприятном развитии событий заболевание переходит в третью стадию — хроническое воспаление с постепенным формированием кардиосклероза, кардиомегалии, усугублением сердечной недостаточности [6, 23].

В результате этих процессов возникает ряд характерных изменений сердечной мышцы, которые определяют клиническую картину и прогноз заболевания:

1. Воспалительный клеточный инфильтрат, отек стромы, некрозы, дистрофия, развитие фиброзной ткани.

2. Снижение сократимости миокарда, систолической функции ЛЖ, нередко с развитием дилатации камер сердца.

3. Диастолическая дисфункция ЛЖ, возникающая в результате повышенной ригидности сердечной мышцы и угнетения процесса активного расслабления.

4. Застой в венах малого и реже большого круга кровообращения.

5. Формирование электрической нестабильности миокарда желудочков, повышающих риск возникновения желудочковых аритмий.

6. Повреждение проводящей системы сердца с развитием внутрижелудочковых и атриовентрикулярных блокад [24].

Морфологическая характеристика инфекционных миокардитов

Миокардит вирусного происхождения чаще всего наблюдается в период эпидемии респираторных инфекций. Патогенез болезни основан на поражении миокарда вирусами, инфицирование которыми происходит за 2–3 недели до развития миокардита. Характер повреждения инфекци-

онно-аллергический, что обуславливает клинику болезни [25]. Наиболее частым возбудителем миокардита является вирус Коксаки, который относится к группе РНК-содержащих энтеровирусов. Для поражения мышцы сердца данным вирусом характерна сезонность, в частности летний и осенний период. Кроме того, Коксаки является причиной острых миокардитов и перикардитов. Вирус обладает высокой тропностью к миокарду. Благодаря современным методам диагностики появляется возможность выявления возбудителя в клетках миокарда, перикарда и клапанах сердца. Распространенность миокарда, вызванного Коксаки, достигает 50% всех случаев вирусного поражения сердца. Заболевание наблюдается в любом возрасте, но наиболее вероятное развитие миокардита в молодом и среднем возрасте. Чаще всего страдают мужчины от миокардита и миоперикардита [4]. Структурные изменения при вирусных миокардитах не носят специфический характер. Поэтому важным элементом этиологической диагностики миокардитов является выявление в образцах эндомиокардиальных биопсий инфекционных агентов (в первую очередь, вирусных) при помощи молекулярно-генетических методик [26].

В ответ на внедрение возбудителя в кардиомиоциты в ткани миокарда развиваются специфические и неспецифические изменения. Специфические изменения — это клеточная инфильтрация, которая может состоять из лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов и гистиоцитов. При острых миокардитах воспалительная инфильтрация в миокарде сохраняется достаточно непродолжительное время (2–3 недели), уступая место фибробластам с формированием кардиосклероза. При миокардитах затяжного и хронического течения лимфо-клеточная инфильтрация сохраняется в миокарде достаточно длительное время (в течение нескольких месяцев), при этом параллельно с воспалением формируется миокардитический кардиосклероз.

От выраженности и соотношения этих морфологических изменений зависят клинические проявления заболевания, изменения лабораторных и инструментальных показателей [3].

Поражение миокарда может быть очаговым или диффузным. В одних случаях изменения в миокарде сосредоточены преимущественно в мышечных клетках, в других — в межклеточной соединительной ткани. Обнаруживаемые изменения складываются из альтеративно-некротических и экссудативно-пролиферативных процессов. Паренхиматозные изменения чаще наблюдаются при диффузных миокардитах, интерстициальные — при очаговых.

При многих инфекционных миокардитах морфологическая картина характеризуется вначале признаками дистрофии и альтерации кардиомио-

цитов, к которым вскоре присоединяются дезорганизация соединительной ткани и клеточная инфильтрация.

Морфологическим субстратом различных видов миокардитов является сочетание дистрофически-некробиотических изменений кардиомиоцитов и экссудативно-пролиферативных изменений интерстициальной ткани. При этом структурные изменения сердца могут варьировать от минимальных до резко выраженных. Могут выявляться утолщение миокарда за счет его отека, дилатация и тромбоз полостей сердца, геморрагии, микроабсцессы и некротические изменения. При гистологическом исследовании выявляются воспалительная инфильтрация миокарда, повреждение и некроз кардиомиоцитов с замещением их фиброзной тканью [24].

Изменения электрокардиограммы при миокардитах

Наиболее частым электрокардиографическим изменением, по нашим [27] и данным литературы [15], наблюдающимся при инфекционном миокардите, является снижение амплитуды зубца Т, появление бифазного и отрицательного зубца Т.

Вторым по встречаемости электрокардиографическим изменением при инфекционном миокардите является депрессия сегмента S-T, которая обычно составляет 0,5–1,9 мм и относительно редко достигает 1,5–2,0 мм. Согласно имеющимся данным, причиной депрессии сегмента S-T является ишемия миокарда, вызванная васкулитом и периваскулярным воспалением.

Третьим существенным электрокардиографическим признаком инфекционного миокардита являются нарушения ритма, вызванные, в основном, нарушениями возбудимости миокарда. Из них наиболее часты вентрикулярные экстрасистолы, которые могут быть единичными, групповыми или появляться в виде бигеминии и вызывать пароксизмальную вентрикулярную тахикардию и фибрилляцию желудочков сердца.

Дифференциальная диагностика инфекционного миокардита

Дифференциация инфекционного миокардита от других заболеваний, и прежде всего от заболеваний сердечно-сосудистой системы, часто вызывает затруднения даже у специалистов, хорошо знакомых с данным заболеванием, не говоря уже о тех врачах, которые сталкиваются с ним более редко.

Из поступивших в кардиологическое отделение Тартуской клинической больницы правильный диагноз при направлении был установлен у 65, т.е. у 57% больных. 43% больных инфекционным миокардитом были направлены в стационар с диа-

гнозами: стенокардия, предынфарктное состояние, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь, нарушения ритма сердца, атеросклеротический кардиосклероз. В последние годы больные инфекционным миокардитом всё чаще направляются в стационар с диагнозами: инфекционно-токсическая кардиомиопатия, идиопатическая кардиомиопатия и т.п. Неправильные диагнозы, очевидно, связаны с недостаточной разработкой проблем болезней миокарда, отсутствием в нашей стране общепризнанной номенклатуры заболеваний сердечной мышцы. Без сомнения, недостатки в диагнозе инфекционного миокардита являются причиной высокой временной нетрудоспособности и инвалидизации населения [15].

Инфекционный миокардит часто трудно диагностировать и дифференцировать от других сердечно-сосудистых заболеваний. Дистрофия миокарда у инфекционных больных в большинстве случаев предваряет миокардит. Материалы этого исследования [13] профессором В.А. Максимовым доложены на IX Всемирном конгрессе кардиологов (Москва, 20–26 июня 1982 г.). Наш опыт указывает, что ранними электрокардиографическими признаками дистрофии миокарда у 15% инфекционных больных являются: удлинение P-Q; увеличение продолжительности S-T и зубцов T; снижение амплитуды зубцов R в стандартных отведениях и снижение зубцов T в грудных отведениях.

Наиболее часто инфекционный миокардит следует дифференцировать от: других миокардитов, в первую очередь от ревмокардита; ишемической болезни сердца, в частности от стенокардии; гипертиреоза; кардиомиопатий; алкогольного, диабетического, жирового и других поражений сердечной мышцы; синдрома Дресслера и посткардиотомического синдрома; нейроциркуляторной дистонии; гиперкинетического синдрома сердца; артериальной гипертонии; шейно-грудного радикулита и полиневралгии.

В данной работе приводятся нозологические формы, с которыми приходится дифференцировать инфекционный миокардит: ревмокардит, стенокардия, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, гипертиреоз и другие.

Лабораторное подтверждение диагноза «Инфекционный миокардит»

Этиологическая диагностика

При обследовании больных миокардитом определенное внимание следует уделить выявлению этиологических причин миокардита. Воспаление в сердечной мышце может быть осложнением любого острого инфекционного заболевания, поэтому при сборе анамнеза заболевания необходимо уточнить перенесенные заболевания. Диагности-

ческий поиск необходимо проводить на наличие антигенов потенциальных инфекционных агентов и специфических антител к ним.

В лабораторных методах диагностики большое значение имеет полимеразная цепная реакция (ПЦР), которая изменила уровень диагностики и позволила правильно оценить этиологическую роль вирусных и бактериальных инвазий.

Однако не всегда, даже при острых миокардитах, удастся верифицировать возбудителя. В этой связи имеет значение распознавание инфекционного агента хронических очаговых воспалений.

Специальные методы обследования

При диагностике инфекционного миокардита используются также различные специальные методы исследования: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), рентгенография, морфометрические методы, магнитно-резонансная томография, ультразвуковая денситометрия миокарда, определение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, креатинфосфокиназы, тропонина Т и I.

Весьма перспективными из специальных неинвазивных методов является однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с мечеными ⁹⁹Tc-аутолейкоцитами и магнитно-резонансной томографией (МРТ). По результатам исследований показано, что ОФЭКТ с мечеными ⁹⁹Tc-аутолейкоцитами подтверждает воспалительное поражение миокарда в 83% случаев. Нарушение перфузии, выявленное в совокупности с длительностью заболевания, может свидетельствовать об исходе миокардита в кардиосклероз [28].

Принципы лечения больных инфекционным миокардитом

Терапия инфекционных миокардитов осуществляется по следующим принципам:

- этиотропное лечение в зависимости от этиологии заболевания;
- патогенетическое лечение.

Из патогенетических лечебных мероприятий следует указать на соблюдение режима, а именно ограничение физической активности.

Патогенетическое лечение миокардитов направлено на воспалительные, аутоиммунные и аллергические процессы, в том числе уменьшение повреждающего действия антимиеокардиальных антител, сокращение продукции биологически активных веществ, восстановление и поддержание гемодинамики, нормализацию метаболизма миокарда [24].

Основой терапии при остром миокардите является поддерживающая терапия дисфункции левого желудочка [29, 30, 31].

Заключение

Инфекционный миокардит может предстать широким спектром симптомов, начиная от лёгкой одышки или боли в груди, которые разрешаются без специфической терапии, до кардиогенного шока и смерти. Дилатационная кардиомиопатия с хронической сердечной недостаточностью является основным долгосрочным осложнением миокардита. Чаще миокардит — результат общих вирусных инфекций, реже специфические формы миокардита могут быть результатом других болезнетворных микроорганизмов.

Прогноз и лечение миокардита варьируют в зависимости от причины и клинических и гемодинамических показателей, что предоставляет данные для решения вопроса, когда направить пациента к специалисту для эндомикардиальной биопсии. Целью статьи является предоставление практического и современного подхода к оценке и лечению подозреваемого миокардита.

Одним из основных вопросов для будущего является — нужно ли для диагноза миокардита по-прежнему гистологическое подтверждение. МРТ сердца является перспективным инструментом, но требует дополнительной проверки неинвазивной диагностики и прогнозирования при остром и хроническом миокардите.

Литература

1. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов <http://www.ingorts.ru/index.php/ru/meducation/national-guidelines>.
2. Максимов, В.А. Миокардиты / В.А. Максимов. — Л.: Медицина, 1979. — 240 с.
3. Поляков, В.П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения) / В.П. Поляков, Е.Н. Николаевский, А.Г. Пичко. — Самара, 2010. — 355 с.
4. Антонова, Т.В. Вирусные миокардиты: этиология и патогенез, проблемы диагностики / Т.В. Антонова, Н.С. Жевнерова // Журн. инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 13–21.
5. Core J., Saphir O. Myocarditis: classification of 1402 cases // Amer. Heart. J., 1947. — Vol. 34. — P. 827–831.
6. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. J Am Coll Cardiol. 2012 Feb 28; 59(9): 779–92.
7. Сеницын, В.Е. Новые возможности диагностики некоронарогенных поражений миокарда: роль магнитно-резонансной томографии / В.Е. Сеницын [и др.] // Креативная кардиология. — 2008. — № 1. — С. 66–72.
8. Hufnagel, G. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results / G. Hufnagel [et al.] // Herz. — 2000. — V. 25(3). — P. 279–285.
9. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.L. Crijns, S. Heymans // Eur. Heart J. — 2008. — № 29. — P. 2073–2082.
10. Kuhl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kuhl [et al.] // Circulation — 2005. — V. 212. — P. 1965–1970.
11. Финогеев, Ю.П. Оценка степени изменений сердечно-сосудистой системы у инфекционных больных / Ю.П. Финогеев // Методы функциональной диагностики у инфекционных больных: учебное пособие. — СПб.: ВМедА, 2000. — С. 4–13.
12. Ляшенко, Ю.И. Дифтерия (Клиника. Диагностика. Осложнения. Лечение) / Ю.И. Ляшенко, Ю.П. Финогеев, Д.А. Павлович. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2012. — 232 с.
13. Максимов, В.А. Инфекционные поражения миокарда / В.А. Максимов, Ю.П. Финогеев, А.А. Балябин // Инфекционные болезни: новое в диагностике и терапии: тезисы докл. науч. конф. III съезда Итало-российского об-ва по инфекц. болезням. — СПб., 1998. — С. 60.
14. Jardiner A. J., Short D. Four faces acute myopericarditis // Brit. Heart. J. — 1973. — V. 35. — P. 433–442.
15. Валгма, К. Инфекционный миокардит / К. Валгма. — Таллин: Валгус, 1990. — 168 с.
16. Павлович, Д.А. Клинические формы, осложнения и исходы дифтерии у взрослых : автореф. дис. ... канд. мед. Наук / Д.А. Павлович. — СПб, 1996. — 175 с.
17. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 3076–3093.
18. Kevin Doello. A New Pentachrome Method for the Simultaneous Staining of Collagen and Sulfated Mucopolysaccharides // Yale J Biol Med. 2014, Sep; 87(3): 341–347.
19. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio J.J. Jr, Olsen E.G., Schoen F.J. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol. 1987; 1: 3–14.
20. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. — 2007. — Vol. 28. — P. 3076–3093.
21. Гиляревский, С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р. Гиляревский — М.: Медиа Сфера, 2008. — 328 с.
22. Kawai C.; From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. Circulation. 1999; 99: 1091–1100.
23. Liu P.P., Mason J.W.; Advances in the understanding of myocarditis. Circulation. 2001; 104: 1076–1082.
24. Скворцов, В.В. Миокардиты / В.В. Скворцов [и др.] // Российский кардиологический журнал — 2009. — Т. 75, № 1. — С. 87–96.
25. Burian J., Buser P., Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment // Swiss Med. Wkly. — 2005. — Vol. 135 (25–26). — P. 359–364.
26. Cooper, L. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American college of cardiology, and the Europe_an society of cardiology endorsed by the heart failure society of America and the heart failure association of the European society of cardiology / L. T. Cooper, K. L. Baughman et al. // Am. Coll. Cardiol. — 2007; 50: 1914–1931.
27. Финогеев, Ю.П. Диагностика инфекционных миокардитов / Ю.П. Финогеев [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конф. «Нерешённые вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций». — СПб., 2015. — С. 50–51.
28. Бойцов, С.А. Радиоизотопная диагностика миокардитов и очагов хронической инфекции / С.А. Бойцов, М.В. Дерюгии, В.Ю. Сухов // Современные аспекты патогенеза и лечения артериальной гипертензии: тезисы докл. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2001. — С. 12–14.

29. Farrar D.J., Holman W.R., McBride L.R., et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 516-521.

30. Chen Y.S., Yu H.Y. Choice of mechanical support for fulminant myocarditis: ECMO vs. VAD? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 931-932.

31. Topkara V.K., Dang N.C., Barili F., et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1190-1191.

References

1. Rekomendatsii RNMOT i OSSH po diagnostike i lecheniyu miokarditov <http://www.ingorts.ru/index.php/ru/m-education/national-guidelines>.

2. Maksimov, V.A. Miokardity / V.A. Maksimov. — L.: Meditsina, 1979. — 240 s.

3. Polyakov V.P., Nikolaevskij E.N., Pichko A.G. Nekoronarogennye i infektsionnye zaboлевaniya serdtsa (sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki, lecheniya). — Samara, 2010. — 355 s.

4. Antonova, T.V. Virusnye miokardity: etiologiya i patogeneza, problemy diagnostiki / T.V. Antonova, N.S. Zhevnerova // *Zhurn. infektologii* — 2013, - T. 5, № 2. — S. 13-21. Core J., Saphir O. Myocarditis: classification of 1402 cases // *Amer. Heart. J.*, 1947. — Vol. 34. — P. 827-831.

5. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, Ukena C, Lenski M, Yilmaz A, Klingel K, Kandolf R, Sechtem U, Cooper LT, Böhm M. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 28; 59(9): 779-92.

6. Sinitsyn V.E. Novye vozmozhnosti diagnostiki nekoronarogennykh porazhenij miokarda: rol' magnitno-rezonansnoj tomografii / V.E. Sinitsyn [i dr.] // *Kreativnaya kardiologiya*. — 2008. — № 1. — S. 66-72.

7. Hufnagel, G. The European Study of Epidemiology and Treatment of Cardiac Inflammatory Diseases (ESETCID). First epidemiological results / G. Hufnagel [et al.] // *Herz*. — 2000. — V. 25(3). — P. 279-285.

8. Dennert, R. Acute viral myocarditis / R. Dennert, H.L. Crijns, S. Heymans // *Eur. Heart J.* — 2008. — № 29. — P. 2073-2082.

9. Kuhl, U. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction / U. Kuhl [et al.] // *Circulation* — 2005. — V. 212. — P. 1965-1970.

10. Finogeev, YU.P. Otsenka stepeni izmenenij serdechno-sosudistoj sistemy u infektsionnykh bol'nykh / YU.P. Finogeev // *Metody funktsional'noj diagnostiki u infektsionnykh bol'nykh: uchebnoe posobie*. — SPb.: VMedA, 2000. — S. 4-13.

11. Lyashenko, Yu.I. Difteriya (Klinika. Diagnostika. Oslozhneniya. Lechenie) / Yu.P. Finogeev, D.A. Pavlovich. — SPb.: OOO «Izdatelstvo Foliant», 2012. — 232 s.

12. Maksimov, V.A. Infektsionnye porazheniya miokarda / V.A. Maksimov, Yu.P. Finogeev, A.A. Balyabin // *Infektsionnye bolezni: novoe v diagnostike i terapii: tezisy dokl. nauch. konf. III s'ezda Italorossiyskogo ob-va po infekts. boleznyam*. — SPb., 1998. — S. 60.

13. Jardiner A. J., Short D. Four faces acute myopericarditis // *Brit. Heart. J.* — 1973. — V. 35. — P. 433-442

14. Valgma, K. Infektsionnyy miokardit / K. Valgma. — Tallin: Valgus, 1990. — 168 s.

15. Pavlovich, D.A. Klinicheskie formy, oslozhneniya i ishody difterii u vzroslykh: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. - SPb, 1996. — 175 s.

16. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 3076-3093.

17. Kevin Doello. A New Pentachrome Method for the Simultaneous Staining of Collagen and Sulfated Mucopolysaccharides // *Yale J Biol Med*. 2014, Sep; 87(3): 341-347.

18. Aretz H.T., Billingham M.E., Edwards W.D., Factor S.M., Fallon J.T., Fenoglio J.J. Jr, Olsen E.G., Schoen F.J. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. *Am J Cardiovasc Pathol*. 1987; 1: 3-14.

19. Cooper L.T., Baughman K.L., Feldman A.M. et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 3076-3093.

20. Gilyarevskiy, S.R. Miokardity: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu / S.R. Gilyarevskiy — M.: Media Sfera, 2008 — 328 s.

21. Kawai C.; From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future. *Circulation*. 1999; 99: 1091-1100.

22. Liu P.P., Mason J.W.; Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation*. 2001; 104: 1076-1082.

23. Skvortsov, V.V. Miokardity / V.V. Skvortsov, A.V. Tuma-renko, V.V. Odintsov, O.V. Orlov, E.M. Skvortsova // *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* — 2009. — T.75, # 1. — S. 87-96.

24. Burian J., Buser P., Eriksson U. Myocarditis: the immunologist's view on pathogenesis and treatment // *Swiss Med. Wkly.* — 2005. — Vol. 135 (25-26). — P. 359-364.

25. Cooper, L. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association, the American college of cardiology, and the Europe_an society of cardiology endorsed by the heart failure society of America and the heart failure association of the European society of cardiology / L. T. Cooper, K. L. Baughman et al. // *Am. Coll. Cardiol.* — 2007; 50: 1914-1931.

26. Finogeev, YU.P. Diagnostika infektsionnykh miokarditov / YU.P. Finogeev, D.A. Pavlovich, YU.A. Vinakmen, S.M. Zakharenko // *Materialy Vserossiyskoj nauchno-prakticheskoy konf. «Nereshyonnye voprosy ehitiotropnoj terapii aktual'nykh infektsij»*. — SPb., 2015. — S. 50-51.

27. Bojtsov, S.A. Radioizotopnaya diagnostika miokarditov i ochagov khronicheskoy infektsii / S.A. Bojtsov, M.V. Deryugii, V.YU. Sukhov // *Sovremennyye aspekty patogeneza i lecheniya arterial'noj gipertonii: tezisy dokl.* — SPb.: Izd-vo SPbGMU, 2001. — S. 12-14.

28. Farrar D.J., Holman W.R., McBride L.R., et al. Long-term follow-up of Thoratec ventricular assist device bridge-to-recovery patients successfully removed from support after recovery of ventricular function. *J Heart Lung Transplant*. 2002; 21: 516-521.

29. Chen Y.S., Yu H.Y. Choice of mechanical support for fulminant myocarditis: ECMO vs. VAD? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27: 931-932.

30. Topkara V.K., Dang N.C., Barili F., et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1190-1191.

Автор:

Финогеев Юрий Петрович — ассистент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., тел.: 8(812)329-71-65

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИКОБАКТЕРИОЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.М. Пантелеев^{1,2}, М.С. Драчева¹, О.В. Никулина¹, О.С. Соколова¹, А.В. Зонова¹

¹ Городская туберкулезная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients

A.M. Panteleev^{1,2}, M.S. Dracheva¹, O.V. Nikulina¹, O.S. Sokolova¹, A.V. Zonova¹

¹ City TB hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

В последние годы в России у больных ВИЧ-инфекцией нарастает регистрация случаев микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями. Целью настоящего исследования было оценить динамику выявления случаев микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге и провести клинико-лабораторную их характеристику. Для реализации поставленной задачи проведен ретроспективный анализ 94 больных ВИЧ-инфекцией и микобактериозом, проходивших лечение в Городской туберкулезной больнице № 2 Санкт-Петербурга в период 2004–2015 гг. Установлено нарастание частоты регистрации микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией за последние годы. Случаи микобактериоза регистрировались у пациентов на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, не получавших ВААРТ. Отмечен высокий уровень социальной адаптации пациентов с микобактериозом (заражение ВИЧ преимущественно половым путем, низкая частота активного наркопотребления, высокий уровень занятости, отсутствие пенитенциарного анамнеза). Клиническая картина микобактериоза характеризовалась выраженными симптомами интоксикации, диарейного синдрома при скудности респираторной симптоматики. Рентгенологическая картина поражения органов грудной клетки проявлялась в увеличении лимфатических узлов средостения при скудности диссеминации в легочной ткани. В лабораторной картине обращали на себя внимание наличие тяжелой анемии и повышение уровня маркеров холестаза (ГГТ и ЩФ).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, нетуберкулезные микобактерии, микобактериоз, МАК-инфекция.

Abstract

In recent years, in Russia we found growing number of mycobacteriosis caused by nontuberculous mycobacteria in patients with HIV infection. The aim of this study was to evaluate dynamics of the detection of MAC-infection in HIV-infected patients in St. Petersburg and conduct the clinical and laboratory characteristics of them. To accomplish the task, carried out a retrospective analysis of 94 patients with HIV and mycobacteriosis treated in City TB Hospital №2 of St. Petersburg in 2004–2015 years. Mycobacteriosis cases were recorded in patients with advanced HIV disease who were not receiving HAART. High level of social adaptation of patients with mycobacteriosis (HIV infection mainly through sexual contact, low frequency of the active drug using, high level of employment, low level of imprisonment history). The clinical features was symptoms of intoxication, diarrheal syndrome. X-ray examination of chest demonstrated an increase in mediastinal lymph nodes at the scarcity of dissemination in lung tissue. In the laboratory attracted attention the presence of severe anemia and increase markers of cholestasis (GGT and alkaline phosphatase).

Key words: atypical mycobacterium infections, mycobacteriosis, AIDS, HIV-infection, MAC-infection.

Введение

Два десятилетия развития эпидемии ВИЧ-инфекции в России привели к увеличению числа больных на поздних стадиях заболевания. В этих условиях начинают реализовываться относительно редкие оппортунистические инфекции, одной из которых является микобактериоз, вызванный нетуберкулезными микобактериями.

Возбудители микобактериоза являются повсеместно распространенными условно-патогенными микроорганизмами, обнаруживаемыми как в воде, так и в почве. В структуре возбудителей микобактериоза у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, наиболее частой причиной развития заболевания являются *M. avium* и *M. intracellulare*, объединенные в единую группу *Mycobacterium avium*

complex (MAC). Микобактериоз, в отличие от туберкулеза, является истинно-оппортунистической инфекцией, развивающейся только в условиях тяжелой иммуносупрессии. Основными путями заражения нетуберкулезными микобактериями являются воздушно-капельный и алиментарный.

В зарубежной литературе отмечается высокая частота регистрации микобактериозов у лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, которая в ряде регионов превышает уровень регистрации туберкулеза. Так, L.C. Sheu et al. регистрировали выявление нетуберкулезных микобактерий (НТМБ) у 18,2% больных ВИЧ-инфекцией с патологией легких [1]. В работе M. Chayakulkeeree et al. частота выделения НТМБ составила 20% от всех случаев с наличием кислотоустойчивых бактерий в мокроте [2]. Авторы подчеркивают, что уровень МАК-инфекции высок и она играет важную роль в спектре патологии у ВИЧ-инфицированных пациентов [3].

Большинство отечественных работ посвящены анализу случаев микобактериоза у лиц без ВИЧ-инфекции. Важно отметить, что в данной группе пациентов микобактериоз развивается вторично по отношению к ранее существовавшей хронической легочной патологии [4].

До настоящего времени в отечественной литературе вопрос микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией остается недостаточно освещенным. Это заболевание традиционно считается редким и трудно диагностируемым. Большинство работ по этой тематике носят описательный характер отдельных клинических случаев [5, 6].

Большинство авторов, исследовавших проблему микобактериоза, указывают на трудности диагностики данного заболевания в связи с неспецифической клинико-лабораторной картиной, повторяющей проявления туберкулеза на фоне ВИЧ-инфекции, а также условно-патогенный характер возбудителя микобактериоза, при котором его выделение может являться проявлением как заболевания, так и колонизации [7]. Вместе с тем, микобактериозы представляют значительный клинический интерес, поскольку среди больных ВИЧ-инфекцией, у которых выделяются кислотоустойчивые бактерии без культурального подтверждения, могут быть лица, страдающие микобактериозом, вызванным нетуберкулезными микобактериями. При этом необходимо отметить, что МАК-инфекция, в отличие от туберкулеза, не передается от человека к человеку. Помимо этого, лечение микобактериоза требует принципиально других подходов. В связи с этим весьма актуальным является вопрос выявления клинико-лабораторных особенностей микобактериозов для оценки возможности своевременной диагностики и дифференциальной диагностики этого заболевания у больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — проанализировать частоту выявления микобактериоза среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге, а также провести характеристику клинико-лабораторных проявлений микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями у данной категории больных.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач проведен ретроспективный анализ 94 случаев бактериологически подтвержденного микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией, проходивших обследование в отделении туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2 Санкт-Петербурга в период 2006 – 2015 гг.

Оценена частота выявления микобактериозов в динамике. Исследована этиологическая структура возбудителя микобактериоза. Проведена оценка социально-демографического статуса (возраст, уровень образования, занятость, употребление психоактивных веществ, пребывание в пенитенциарной системе), жалоб, клинических проявлений микобактериоза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Исследование включало в себя оценку комплекса лабораторных показателей: уровень CD4-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ, клинический анализ крови (уровень гемоглобина, эритроцитов), результаты биохимического анализа крови (гамма-глутамил-транспептидаза (ГГТ), щелочная фосфатаза (ЩФ)). Оценена рентгенологическая картина поражения органов грудной клетки.

Статистический анализ проведен с использованием классических методов параметрической и непараметрической статистики при помощи программного пакета Statistics 5.0 for Windows. Для оценки межгрупповых различий применяли t-критерий Стьюдента, а для корреляционного анализа использовался критерий Пирсона.

Результаты и обсуждение

Случаи микобактериоза, вызванного нетуберкулезными микобактериями, начали регистрироваться в структуре заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге только в 2006 г. В период 2006 – 2010 гг. они имели спорадический характер, от двух до пяти случаев в год. Начиная с 2011 г., отмечено нарастание частоты регистрации микобактериоза, достигшее максимальных значений в 2014 г. (27 случаев) (рис. 1).

Наиболее частым возбудителем микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией исследуемой группы была *Mycobacterium avium* (75 случаев, 79,8%). Дополнительно зарегистрировано по одному случаю (1,1%) микобактериоза, вызванного *M. scrofulaceum* и *M. fortuitum*. В 17 (18,1%) случаях данные о типировании НТМБ отсутствовали.

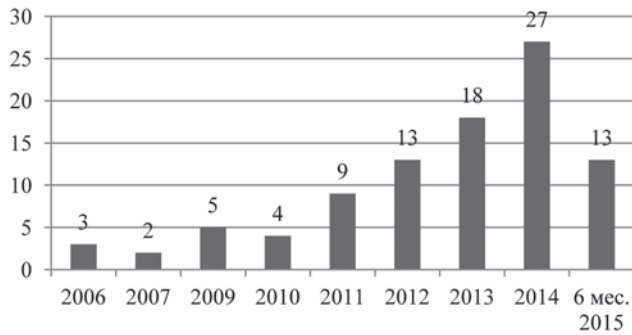


Рис. 1. Динамика выявления случаев микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией в Городской туберкулезной больнице № 2 Санкт-Петербурга

Средний возраст пациентов с микобактериозом составил 35 лет. Более 80% пациентов обносились к возрастной группе 20 – 39 лет (табл.). Лица мужского пола составили 63,8% исследуемой группы.

Таблица

Возрастная характеристика больных микобактериозом

Группа, лет	Частота	
	Абс.	%
20 – 29	17	18,1
30 – 39	60	63,8
40 – 49	12	12,8
50 и более	5	5,3

Постоянную занятость имели 30 (31,9%) больных микобактериозом. Средне-специальное образование было у 59 (62,8%) больных, высшее – у 11 (11,7%) пациентов. О пребывании в пенитенциарной системе упоминали только 11 (11,7%) больных.

Курение регистрировалось у 70 (74,5%) больных. Наличие наркологического анамнеза установлено у 41 (43,6%) больного, при этом доля активных наркопотребителей в период выявления микобактериоза составила только 4,3% (4 пациента).

Контакт с больными туберкулезом установлен только в 11 (11,7%) случаях. Он был представлен тремя (27,3%) случаями квартирного контакта, тремя случаями (27,3%) – семейного и наиболее частым – контактом в период пребывания в учреждениях пенитенциарной системы – пять случаев (45,5%).

Характеризуя ВИЧ-инфекцию у исследуемых пациентов, необходимо отметить, что во всех случаях микобактериоз был выявлен на поздних стадиях заболевания. Все пациенты находились на 4В стадии заболевания в соответствии с классификацией В.И. Покровского 2006 г. Более чем в половине случаев (51 больной – 54,3%) заражение ВИЧ у больных микобактериозом произошло половым

путем, в 42 случаях (44,7%) – парентеральным при употреблении наркотических веществ. В одном случае путь заражения установлен не был. В 65 (69,1%) случаях микобактериоз диагностировался у пациентов с известным положительным ВИЧ-статусом, в 29 (30,9%) случаев регистрация микобактериоза происходила одновременно с выявлением ВИЧ-инфекции. Подтверждением выраженного иммунодефицита был низкий уровень CD4-лимфоцитов, составивший в среднем $65,1 \pm 12,5$ кл/мкл. Уровень количественной ПЦР ВИЧ (вирусной нагрузки ВИЧ) в крови составил в среднем 13,6 lg. Обращает на себя внимание тот факт, что у 23 из 31 больного (74,2%) с имеющимися данными обследования на оппортунистические инфекции микобактериоз сочетался с манифестной цитомегаловирусной инфекцией, развившейся одновременно.

Только 12 (12,8%) больных на момент развития микобактериоза получали ВААРТ. При этом в 11 случаях длительность антиретровирусной терапии к этому времени составляла не более 2–3 месяцев. Важно отметить, что у 23 (24,5%) больных микобактериоз реализовался как проявление воспалительного синдрома восстановления иммунитета на старте антиретровирусной терапии.

В подавляющем большинстве случаев заболевание выявлялось при обращении за медицинской помощью (88 больных – 93,6%). Пациенты указывали на острое начало заболевания в 34 (37,8%) случаях, постепенное – в 51 (56,7%). Длительность развития симптоматики в среднем составила $1,5 \pm 0,2$ месяца. Проведенный корреляционный анамнез между остротой начала заболевания и уровнем CD4-лимфоцитов не выявил достоверной связи ($r = 0,068$).

Анализ жалоб пациентов с микобактериозом выявил наличие лихорадки в 100% случаев, снижение веса в 89 (95%) случаях. В 86 (91,5%) случаях пациенты обращали внимание на наличие потливости во время сна. Обращает на себя внимание тот факт, что кашель пациенты с микобактериозом отмечали только в 24 (25,5%) случаях. Во всех случаях он был незначительным по интенсивности и непродуктивным. В 53 (56,3%) случаях пациенты предъявляли жалобы на диарею, характеризовавшуюся жидким (от кашицеобразного до водянистого) стулом от трех до восьми раз в сутки без болевого абдоминального синдрома. В 44 (46,8%) случаях пациенты обращали внимание на низкоинтенсивную тупую давящую боль в верхних отделах живота, постоянного характера, усиливающуюся после приема пищи (ощущение быстрой переполняемости желудка). Необходимо отметить, что боль в верхних отделах живота не коррелировала с наличием диарейного синдрома.

При оценке рентгенологической картины органов грудной клетки у всех пациентов с микобактериозом установлено наличие синдрома

внутригрудной лимфаденопатии. В 50% случаев имело место двустороннее увеличение лимфатических узлов средостения. Наиболее часто регистрировался инфильтративный бронхоаденит (57 больных — 60,6%). В 35 (37,2%) случаях имело место опухолевидное поражение лимфатических узлов средостения, в двух (2,1%) — малая форма бронхоаденита. При распределении по группам пораженных лимфатических узлов наиболее часто пораженными (86 больных — 91,5%) оказались лимфатические узлы бронхопульмональной группы, далее по частоте вовлечения в воспалительный процесс следовали парааортальные лимфатические узлы (79 больных — 84,0%), трахеобронхиальные (66 больных — 70,2%) и паратрахеальные лимфатические узлы (3 больных — 3,2%).

Обращает на себя внимание низкая частота поражения легочной ткани. Очаги поражения легких были выявлены только в 41 (43,6%) случае микобактериоза. Изменения в легочной ткани были представлены фокусами инфильтрации и очагами диссеминации. Фокусы инфильтрации в легочной ткани встречались только у десяти (10,6%) больных микобактериозом. Более часто поражение легочной ткани проявлялось синдромом диссеминации, встречавшейся у 41 больного (43,6%). Наиболее часто она была ограниченной по распространенности и имела лимфогенный характер (33 больных — 80,5%), располагаясь с двух сторон в среднем легочном поле, наиболее густо распределяясь в прикорневом пространстве. Очаги преимущественно гематогенного характера были выявлены только у 6 (14,6%) больных микобактериозом. Очаги бронхогенной диссеминации регистрировались наиболее редко, лишь у трех пациентов (7,3%). Наиболее частым проявлением поражения легочной ткани, встречавшимся у 89 (94,7%) больных микобактериозом, было двустороннее усиление прикорневого легочного рисунка, располагавшееся в средних легочных зонах в виде «бабочки» лимфангоита, радиально расходящегося от корней легких (рис. 2, 3).

Обращает на себя внимание тот факт, что полости деструкции в легочной ткани у больных микобактериозом с поражением органов грудной клетки регистрировали с низкой частотой, только в 8 (8,5%) случаях. Наиболее часто размер окна деструкции не превышал 10 мм (5 больных — 62,5%). Выпот в плевральной полости у больных микобактериозом также встречался редко, только в 4 (4,3%) случаях и носил односторонний характер.

У 60 (63,8%) больных микобактериоз носил характер генерализованного процесса, включавшего поражение органов грудной клетки в сочетании с внелегочными локализациями. Чаще регистрировали одну внелегочную локализацию микобактериоза (24 — 40,0% больных). Наиболее



Рис. 2. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента X с микобактериозом, вызванным *M. avium*

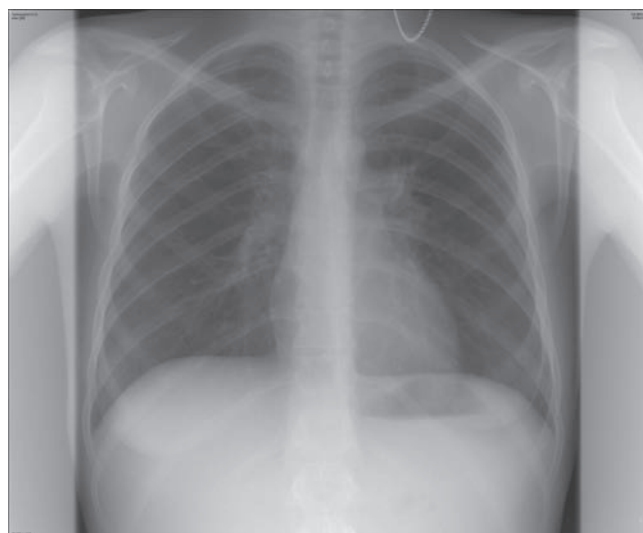


Рис. 3. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки пациента Y с микобактериозом, вызванным *M. avium*

частой локализацией в этом случае было поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, регистрировавшееся у 16 (66,7%) из 24 больных. Две внелегочные локализации были выявлены у 16 (26,7%) больных, три локализации — у аналогичного числа пациентов. 4 внелегочных локализации встречались у 3 (5,0%) пациентов и 5 локализаций микобактериоза было обнаружено только у 1 пациента. Проведенный корреляционный анализ не обнаружил зависимости между уровнем CD4-лимфоцитов и наличием генерализации микобактериоза ($r = -0,16$). Также отсутствовала статистическая связь между количеством вовлеченных органов и уровнем CD4-лимфоцитов ($r = -0,17$).

В структуре внелегочных локализаций микобактериоза преобладало поражение органов лимфатической системы, регистрировавшемся у 91,7% (55 из 60) больных с генерализованным микобактериозом. У 50 (53,2%) больных было выявлено поражение внутрибрюшных и забрюшинных лимфатических узлов, в 19 (20,2%) случаях было диагностировано специфическое поражение периферических лимфатических узлов. Селезенка имела признаки микобактериального поражения у 15 (16,0%) больных.

С высокой частотой (15 случаев — 16,0%) нетуберкулезные микобактерии выделялись из кала, свидетельствуя о специфическом поражении кишечника. Поражение органов с преимущественно гематогенным путем распространения регистрировали относительно редко: микобактериоз почек установлен в 7 (7,5%) случаях, микобактериоз печени — в 3 (3,2%) случаях. Картина микобактериоза с поражением ЦНС встречалась только у 4 (4,3%) больных. В 6 случаях (6,4%) было выявлено микобактериальное поражение красного костного мозга.

При анализе изменений в клиническом анализе крови обращала на себя внимание анемия, регистрировавшаяся у 83,0% больных микобактериозом со снижением уровня гемоглобина в среднем до $96,9 \pm 2,4$ г/л (колебания от 49 до 142 г/л). Средний уровень эритроцитов составил $3,2 \pm 0,07 \times 10^{12}/л$ с колебаниями от 1,5 до $5,1 \times 10^{12}/л$. Уровень гематокрита составил $27,6 \pm 9,5\%$, MCV (средний объем эритроцита) — $91,7 \pm 8,9$ фл, MCH — $30,0 \pm 3,6$ пг. Таким образом, анемия при микобактериозе носила микроцитарный гипохромный характер.

Изменений в количестве тромбоцитов у больных микобактериозом отмечено не было, средний уровень тромбоцитов составил $258,9 \times 10^9/л$. Также не было выявлено изменений уровня лейкоцитов, средний уровень которых составил $5,8 \times 10^9/л$.

При анализе биохимических маркеров установлено повышение уровня щелочной фосфатазы крови, составившей $195,7 \pm 28,5$ Ед/л. Уровень гамма-глутамилтранспептидазы также был значительно повышенным ($211,8 \pm 28,3$ Ед/л).

ВИЧ-инфицированные пациенты с микобактериозом представляют собой социально-сохранную группу с низкой распространенностью наркомании, без истории пребывания в пенитенциарной системе. Даже при наличии наркологического анамнеза частота активного наркопотребления в исследуемой группе крайне низка. Основным путем заражения ВИЧ-инфекцией у пациентов с микобактериозом был половой, зарегистрированный более чем в половине случаев. Важным моментом, позволяющим провести дифференциальную диагностику туберкулеза и микобактериоза, является низкая частота контактов с больными туберкулезом, а также редкость пенитенциарного анамнеза у больных с микобактериозом. Данные факты существенно отличают

пациентов с микобактериозом от больных туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией, среди которых основная масса пациентов является социально-дезадаптированными активными наркопотребителями, заражающимися ВИЧ гемоконтактным путем.

Наиболее часто микобактериоз регистрируется у лиц с поздними стадиями ВИЧ-инфекции. Во многих клинических наблюдениях отмечается высокая частота одновременной регистрации микобактериоза в сочетании с другими оппортунистическими заболеваниями. Исследованная нами группа пациентов характеризовалась выраженной иммуносупрессией со снижением уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мкл. В группе пациентов клинические проявления микобактериоза развивались у пациентов с выраженной иммуносупрессией, не получавших ВААРТ. Дополнительным показателем выраженного снижения уровня CD4-лимфоцитов являлась ассоциация между микобактериозом и ЦМВ-инфекцией.

Исключением являлся лишь один случай микобактериоза, вызванный *M. fortuitum*, который существенно выделялся из общего ряда случаев ВИЧ-ассоциированного микобактериоза. Он был зарегистрирован у пациентки с высоким уровнем CD4-лимфоцитов (31,0% — 1036 кл/мкл, максимальное значение CD4-лимфоцитов в исследуемой группе больных), принимавшей ВААРТ ко времени выявления заболевания уже в течение двух лет и страдавшей бронхоэктатической болезнью (рост НТМБ получен в операционном материале оперированного легкого). Таким образом, данный случай является проявлением «типичного» микобактериоза, развивающегося в популяции лиц без иммунодефицита в условиях существования хронического воспаления в легочной ткани.

Клиническая симптоматика микобактериоза, с одной стороны, носит неспецифические черты, проявляющиеся резко выраженными симптомами интоксикации, но, с другой стороны, имеются и проявления, весьма характерные именно для этого заболевания. Это диарейный и болевой абдоминальный синдромы, с высокой частотой присутствовавшие у больных микобактериозом.

Картина поражения органов грудной клетки при микобактериозе имела черты специфичности. Они заключались в преимущественном поражении лимфатических узлов средостения, носившего ограниченный характер при скудности картины изменений в легочной паренхиме или её полного отсутствия. Данная рентгенологическая картина существенно отличается от проявлений легочного туберкулеза на фоне иммунодефицита, при котором также отмечается вовлечение в воспалительный процесс лимфатических узлов средостения, однако обычно имеющего характер опухолевого бронхоаденита с одновременным поражением легочной паренхимы.

При рассмотрении клинической картины микобактериоза многие авторы указывают на наличие некоторых специфических черт данного заболевания, одним из которых является анемия. Её развитие у ВИЧ-инфицированных пациентов с микобактериозом связывают с селективной супрессией клеток-предшественников эритропоэза в красном костном мозге. По данным P. Gascon et al., мононуклеарные клетки красного костного мозга у больных микобактериозом продуцировали меньше эритроидных колоний предшественников, чем у пациентов без МАК-инфекции [8]. Само специфическое поражение красного костного мозга при развитии МАК-инфекции встречается с высокой частотой. Так, у 125 из 2628 больных ВИЧ-инфекцией с лихорадкой, анемией, лейкопенией проведено исследование красного костного мозга на наличие микобактериальной инфекции. МАК выделена у 18,4%. Результаты нашего исследования также продемонстрировали высокую частоту анемии при микобактериозе, что является одним из отличительных признаков этого заболевания.

Выводы

1. В последние годы отмечено нарастание частоты микобактериоза в структуре вторичных заболеваний у больных ВИЧ-инфекцией.
2. Характеристики клинической и лабораторно-инструментальной картины микобактериоза имеют свои отличительные особенности и позволяют проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями у больных ВИЧ-инфекцией.

Литература

1. Sheu L.C., Tran T.M., Jarlsberg L.G. et al. Non-tuberculous mycobacterial infections at San Francisco General Hospital Clin. Respir. J. 2014(10):436-42.
2. Chayakulkeeree M., Naksanguan T.J. Epidemiology and clinical characteristic of mycobacterial infections in human immunodeficiency virus-infected patients in Siriraj Hospital. Med. Assoc. Thai. 2015, 98 (3) :238-44.
3. Barreto J.A., Palaci M., Ferrazoli L. et al. Isolation of Mycobacterium avium complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. J. Infect. Dis. 1993,168 (3):777 -79.

Авторский коллектив:

Пантелеев Александр Михайлович — заведующий отделением туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2, профессор кафедры социально-значимых инфекций Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)576-38-21, e-mail: alpanteev@gmail.com

Драчева Мария Сергеевна — врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2; тел.: 8(812)576-38-21, e-mail: drachevamc@mail.ru

Никулина Ольга Викторовна — врач-инфекционист отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2; тел.: 8(812)576-38-21, e-mail: olgniku@mail.ru

Соколова Ольга Сергеевна — врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2; тел.: 8(812)576-38-21, e-mail: helgaaster@mail.ru

Зонова Анастасия Владимировна — врач-фтизиатр отделения туберкулеза и ВИЧ-инфекции Городской туберкулезной больницы № 2; тел.: 8(812)576-38-21, e-mail: nasty2208@gmail.com

4. Оттен, Т.Ф. Микобактериоз. / Т.Ф. Оттен, А.В. Васильев — СПб.: Медицинская пресса, 2005. — 224 с.

5. Фоменкова, Н.В. Атипичный микобактериоз — оппортунистическое заболевание у больных с ВИЧ-инфекцией / Н.В. Фоменкова, О.Н. Леонова, Т.Н. Виноградова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2011. — № 3. — С. 52-57.

6. Михайлова, Н.Р. Редкие оппортунистические заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов: атипичный микобактериоз / Н.Р. Михайлова, Т.Н. Калинина, Е.И. Лосин // Вестник Оренбургского государственного университета. — 2015. — № 3 (178). — С. 212—217.

7. Alvarez-Uria G, Falco V, Martin-Casabona N, et al. Non-tuberculous mycobacteria in the sputum of HIV-infected patients: infection or colonization? Int. J. STD AIDS. 2009, 20(3):193-95.

8. Gascon P., Sathe S.S., Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated Mycobacterium avium complex. Am. J. Med. 1993, 94(1):41-48.

References

1. Sheu L.C., Tran T.M., Jarlsberg L.G. et al. Non-tuberculous mycobacterial infections at San Francisco General Hospital Clin. Respir. J. 2014(10):436-42.
2. Chayakulkeeree M., Naksanguan T.J. Epidemiology and clinical characteristic of mycobacterial infections in human immunodeficiency virus-infected patients in Siriraj Hospital. Med. Assoc. Thai. 2015, 98 (3) :238-44.
3. Barreto J.A., Palaci M., Ferrazoli L. et al. Isolation of Mycobacterium avium complex from bone marrow aspirates of AIDS patients in Brazil. J. Infect. Dis. 1993,168 (3):777 -79.
4. Otten, T.F. Mikobakterioz. / T.F. Otten, A.V. Vasil'ev — SPb.: Medicinskaja pressa, 2005. — 224 s.
5. Fomenkova, N.V. Atipichnyj mikobakterioz — oppor-tunisticheskoe zabolevanie u bol'nyh s VICH-infekciej / N.V. Fomenkova, O.N. Leonova, T.N. Vinogradova // Mediko-biologicheskie i social'no-psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. — 2011. — № 3. — С. 52-57.
6. Mihajlova, N.R. Redkie opportunisticheskie zabolevaniya u VICH-inficirovannyh pacientov: atipichnyj mikobakterioz / N.R. Mihajlova, T.N. Kalinina, E.I. Losin // Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta. — 2015. — № 3 (178). — С.212-217.
7. Alvarez-Uria G, Falco V, Martin-Casabona N, et al. Non-tuberculous mycobacteria in the sputum of HIV-infected patients: infection or colonization? Int. J. STD AIDS. 2009, 20(3):193-95.
8. Gascon P., Sathe S.S., Rameshwar P. Impaired erythropoiesis in the acquired immunodeficiency syndrome with disseminated Mycobacterium avium complex. Am. J. Med. 1993, 94(1):41-48.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОРЬЮ

В.Н. Тимченко¹, Н.М. Калинина², Е.Б. Павлова¹, О.В. Булина¹, Т.А. Каплина¹,
О.А. Леоничева¹, Е.Н. Выжлова³

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

²Всесоюзный центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург, Россия

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

Clinical and immunological efficacy of combination therapy of children with measles

V.N. Timchenko¹, N.M. Kalinina², E.B. Pavlova¹, O.V. Bulina¹, T.A. Kaplina¹, O.A. Leonicheva¹, E.N. Vyzhlova³

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

²All-Union Center of Emergency and Radiation Medicine named after A.M. Nikiforov, Saint-Petersburg, Russia

³Federal Science Research Centre of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamalei, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования — оценка клинико-иммунологической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b. Проведено обследование 34 детей в возрасте от 1 года до 7 лет, переносивших среднетяжелую степень кори. Все пациенты против кори не привитые. В терапии 18 человек (группа сравнения) применяли только базисную терапию (патогенетическая, симптоматическая), у 16 человек (основная группа) применяли комбинированную терапию (базисная + Виферон). В качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства использовали препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в виде ректальных суппозиторий — Виферон (ООО «ФЕРОН», Россия). Иммунологическое обследование пациентов проводили в динамике заболевания — в периоде разгара (на 1–6-е сут высыпания) и в периоде реконвалесценции (на 10–16-е сут высыпания).

Показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD3+CD(16+56)+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56), CD19+, CD25+, CD3+HLA DR+, CD(16+56)+ HLA DR+, HLA DR+, CD95+) оценивались методом проточной цитометрии. Для оценки продукции IFN-α и IFN-γ образцы периферической крови культивировали в CO₂ инкубаторе в течение 18 ч при 37° С и 4 % CO₂. Супернатанты клеточной культуры исследовались с целью изучения спонтанной и индуцированной продукции интерферона альфа и гамма. Концентрации IFNα, IFNγ в сыворотке крови, а также уровни спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов клетками крови больных детей определяли иммуноферментным методом. У всех детей в периоде разгара болезни установлено резкое угнетение показателей клеточного иммунитета и продукции цитокинов, что согласуется с принятым в научной литературе понятием «коревая анэргия». В периоде реконвалесценции угнетение показателей иммунитета сохранялось, однако было менее выражено в группе

Abstract

The aim of the study was to assess the clinical and immunological efficacy of recombinant interferon Alfa-2b. Examined 34 children aged from 1 year to 7 years carrying medium to heavy degree of measles. All patients were not vaccinated against measles. In the treatment of 18 people (Control group) were used only basic therapy (pathogenic, symptomatic). At 16 people (Study group) used a combination therapy (basic + Viferon). As an antiviral agent used and immunotropic preparation of human recombinant interferon alfa-2b in the form of rectal suppositories — Viferon (OOO «Feron», Russia). Immunological patient survey was conducted in the dynamics of the disease — during the height (in 1-6 days the rash) and in convalescence period (10-16 days rash).

Indicators of cellular immunity (leukocytes, lymphocytes, CD3 +, CD3 + CD (16 + 56) +, CD3 + CD4 +, CD3 + CD8 +, CD4 + CD8 +, CD3-CD8 +, CD3-CD (16 + 56), CD19 +, CD25 +, CD3 + HLA DR +, CD (16 + 56) + HLA DR +, HLA DR +, CD95 +) were evaluated by flow cytometry. To assess the production of IFN-α and IFN-γ in the samples of peripheral blood were cultured in the CO₂ incubator for 18 hours at 37 °C and 4 % CO₂. The supernatants of cell culture were investigated with the purpose of studying spontaneous and induced production of interferon alpha and gamma. The concentrations of interferon α and γ (IFNα, IFNγ) in the blood serum, as well as levels of spontaneous and induced cytokine production data of blood cells of sick children was determined by ELISA. All the children at the peak of the disease found a dramatic inhibition of cellular immunity and the production of cytokines, which is consistent with the concept of «measles anergy» accepted in the scientific literature. The period of convalescence oppression immunity indices remained, but it was less pronounced in the group of children treated with the drug of human recombinant interferon alfa-2b -Viferon. Clinical efficacy of Viferon in the treatment of patients with measles children characterized by rapid positive dynamics of symptoms of acute period (normalization of body tempera-

детей, получавших препарат Виферон. Клиническая эффективность применения Виферона в комплексной терапии больных корью детей характеризовалась быстрой положительной динамикой симптомов острого периода (нормализация температуры тела, снижение интоксикации, выраженности катарального синдрома и синдрома экзантемы). Установлено также снижение частоты развития осложнений, сокращение среднего койко-дня и гладкое течение периода поздней реконвалесценции.

Ключевые слова: корь, дети, иммуносупрессия, клеточный иммунитет, цитокины, Виферон.

Введение

Корь до настоящего времени представляет серьезную угрозу для здоровья и жизни детей любого возраста (особенно для новорожденных и детей первых лет жизни), а также взрослого населения различных социальных и профессиональных групп [1, 2]. Корь опасна возможностью быстрого развития крупных вспышек, эпидемий, тяжелым клиническим течением с развитием угрожающих жизни осложнений (пневмонии, ларингиты, энцефалиты), серьезной патологией со стороны ЛОР-органов и других систем организма [3, 4]. До настоящего времени корь для детей раннего возраста является основной причиной смертности. В 2010 г. в мире от кори умирало 380 человек в день, или 15 человек в час [5]. Кроме того, имеется связь между перенесенной корью и развитием хронических прогрессирующих заболеваний ЦНС у детей [6].

Проводимая специфическая вакцинопрофилактика кори является эффективной, однако постоянно имеется определенное количество неиммунных против данной инфекции лиц. В Санкт-Петербурге в 2014 г. непривитыми в возрасте до 6 лет были 208 чел. (0,5%), в возрасте 7–14 лет — 870 чел. (0,3%), при этом более 80% детей не привиты против кори из-за отказа родителей от проведения вакцинации [7, 8]. Постоянно имеется неиммунная прослойка населения, состоящая из людей, по каким-то причинам не ответивших на вакцинацию (первичная вакцинальная неудача) или утративших защитный уровень противокоревых антител (вторичная вакцинальная неудача) [9]. По данным Роспотребнадзора [10], в Санкт-Петербурге в 2000–2011 гг. среди жителей города регистрировались единичные случаи кори, которые были квалифицированы как «импортированные» из других стран. Это явилось основанием для Национальной инфекционной комиссии определить город как территорию, готовую к международной сертификации в качестве свободной от местных случаев кори. Однако в начале 2012 г. эпидемиологическая обстановка по кори существенно осложнилась — отмечалась вспышка данной инфекции.

ture, reducing intoxication, catarrhal symptoms and severity of the syndrome exanthema). It was also found reduction in the incidence of complications, reduction in the average bed-day and smooth during the period of convalescence later.

Key words: measles, children, immunosuppression, cell-mediated immunity, cytokines, Viferon.

Зарегистрировано 137 случаев кори с лабораторно подтвержденным диагнозом, в том числе 94 случая, связанных с очагом инфекции в Детской городской больнице. Возрастной состав заболевших в очаге: дети до 2 лет — 57 чел. (60,6%), 3–14 лет — 15 чел. (16%), 15–17 лет — 2 чел. (2,1%); взрослые — 20 чел. (21,3%), в том числе медперсонал — 8 чел. (40%), родители — 12 чел. (60%). В 2013 г. корью заболело 15 чел. (показатель на 100 тыс. чел. — 0,30). В 2014 г. заболело 39 чел. (показатель на 100 тыс. чел. — 0,78). Непривитые против кори составили 32 чел. (82%). Среди заболевших дети от 0 до 17 лет — 20 чел. (51,2%, показатель 2,80), непривитые — 16 чел. (80%). Взрослых заболело корью — 19 чел. (48,8%), из них непривитые — 16 чел. (84,1%). В 2015 г. корью заболело 3 чел. (взрослые, завозные случаи) — показатель на 100 тыс. чел. составил 0,06.

Вирус кори обладает выраженной иммуносупрессивной активностью: способствует синтезу и продукции Th-2-цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13), ингибирует синтез и продукцию IL-12 [11,12]. Он также индуцирует продукцию растворимых медиаторов, которые конкурируют с интерферонами первого типа, вызывают снижение продукции цитокинов, определяющих ответ по Th-1 типу и переключающих иммунный ответ на Th-2 тип, который является неэффективным при борьбе с вирусными инфекциями [13–16].

Цель исследования — изучить клинико-иммунологическую эффективность различных видов терапии детей, больных корью.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в 2012–2015 гг. на базе Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова и инфекционных отделений №1 — № 2 Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета. Под нашим наблюдением находилось 34 ребенка в возрасте от 1 года до 7 лет с диагнозом: «Корь, среднетяжелая степень тяжести». Все дети с учетом проводимой терапии были раз-

делены на две группы. Группу сравнения составили 18 чел. (52,9%), которые получали только базисную терапию (патогенетическую, симптоматическую). В основную группу вошли 16 чел. (47,1%), которые получали комбинированную терапию (базисная + Виферон). Виферон (ООО «ФЕРОН», Россия) — комбинированный противовирусный и иммуностропный препарат человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Виферон разработан и внедрен в педиатрическую практику профессором В.В. Малиновской и зарегистрирован на территории России в 1996 г. [17]. Препарат вводили *per rectum* в свечах в течение 5 сут. подряд по 150 000 МЕ 2 раза в день. Все пациенты хорошо перенесли терапию препаратом Виферон; побочных эффектов не выявлено. В обеих наблюдаемых группах дети были сопоставимы по возрасту, степени тяжести и характеру течения кори. Иммунологическое обследование пациентов (больных и здоровых) осуществлялось в Научно-исследовательской лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России. Показатели клеточного звена иммунитета (лейкоциты, лимфоциты, CD3+, CD3+CD(16+56)+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD8+, CD3-CD8+, CD3-CD(16+56), CD19+, CD25+, CD3+HLA DR+, CD(16+56)+ HLA DR+, HLA DR+, CD95+) определяли методом проточной цитометрии. Концентрации интерферонов α и γ (IFN α , IFN γ) в сыворотке крови, а также уровни спонтанной и индуцированной продукции данных цитокинов клетками крови больных детей определяли имму-

ноферментным методом с помощью тест-систем производства ООО «Протеиновый контур» (IFN α) и ООО «Цитокин» (IFN γ) (Санкт-Петербург). Продукцию IFN γ индуцировали фитогемагглютинином (ФГА), продукцию IFN α — добавлением в культуру клеток крови вируса болезни Ньюкасла (NDV). Чувствительность ИФА метода составляла 5–30 пг/мл. Полученные в результате проведенного исследования данные подвергали стандартной статистической обработке на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003, StatXact-v.4.01. В случае большого объема выборки и близкого к нормальному распределению варианта рассчитывали выборочное среднее значение (M), стандартную ошибку ($\pm m$); данные в таблицах представляли в виде $M \pm m$. Оценку различий средних значений проводили параметрическими методами с использованием *t*-критерия Стьюдента. Оценку различий данных, полученных при анализе выборок малого объема, проводили непараметрическим методом с использованием критерия Вилкоксона — Манна — Уитни. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Иммунологическое обследование пациентов, больных корью, в динамике болезни выявило особенности параметров клеточного звена иммунитета, подтверждающие наличие выраженной иммуносупрессии (табл. 1).

Из таблицы 1 видно, что в периоде разгара кори отмечается снижение абсолютного числа лейкоцитов и лимфоцитов ниже референтных значений.

Таблица 1

Показатели субпопуляционного состава лимфоцитов у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, больных корью при разных видах терапии ($M \pm m$, кл/мкл)

Референтные значения показателей (кл/мкл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
Лейкоциты (6000 – 10000)	5250 $\pm$ 480	6644 $\pm$ 898	7458 $\pm$ 665	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
Лимфоциты (2900 – 5100)	2173 $\pm$ 290	3537 $\pm$ 510	4496 $\pm$ 848	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+ (1800 – 3000)	1581 $\pm$ 237	2585 $\pm$ 350	3303 $\pm$ 385	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+CD(16+56)+ (3 – 408)	46 $\pm$ 5	53 $\pm$ 8	29 $\pm$ 4	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05
CD3+CD4+ (900 – 2091)	846 $\pm$ 116	1822 $\pm$ 270	2114 $\pm$ 292	p1,2 $\geq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $>$ 0,05

Окончание таблицы 1

Референтные значения показателей (кл/мкл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
CD3 + CD8 + (667 – 2040)	592 ± 78	673 ± 77	1006 ± 110	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD4 + CD8 + (3 – 77)	7 ± 1	10 ± 1	17 ± 2	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 – CD8 + (44 – 36)	20 ± 2	83 ± 12	56 ± 7	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 – CD(16 + 56) (232 – 765)	108 ± 7	327 ± 34	249 ± 23	p1,2 ≤ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD19 + (348 – 1428)	451 ± 37	593 ± 66	877 ± 103	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD25 + (43 – 306)	142 ± 16	180 ± 18	286 ± 27	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
HLA DR + (348 – 1530)	549 ± 42	653 ± 97	1036 ± 107	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD3 + HLA DR + (0 – 140)	84 ± 9	54 ± 7	127 ± 11	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD(16 + 56) + HLA DR + (0 – 41)	20 ± 2	18 ± 2	14 ± 1	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≤ 0,05 p2,3 > 0,05
CD95 (58 – 255)	87 ± 11	177 ± 22	154 ± 12	p1,2 ≥ 0,05 p1,3 ≥ 0,05 p2,3 > 0,05

Одновременно выявлено достоверное снижение числа Т-лимфоцитов. При этом клетки-эффекторы (NK, TNK, Т-клетки), на которые падает основная защита при вирусных инфекциях, находились либо на нижней границе референтного диапазона, либо выходили за их пределы. Лимфоциты с поздними активационными маркерами HLD R + и CD 95 + находились в пределах нормальных значений, что отражает супрессию активации клеток иммунной системы.

В периоде реконвалесценции отмечалось восстановление числа лейкоцитов и лимфоцитов в обеих анализируемых группах. Количество Т-клеток также соответствовало нормальным значениям. Число Т-хелперов восстанавливалось в группе сравнения и основной группе, однако значения оказались выше у детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном. При этом после базисной терапии число цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3 + CD8 +), осуществляющих противоинфекционную специфическую защиту, не изменялось, а в основной группе детей

их количество было достоверно повышено, что является отражением адекватного противовирусного ответа. В то же время численность TNK (CD3 + CD(16 + 56) +)-клеток по-прежнему оставалась сниженной, как в группе сравнения, так и в основной группе детей. Установлено, что число активированных NK-клеток в группе сравнения оказалось высоким, что связано, по-видимому, с незавершенностью элиминации вируса у этих детей. В основной группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, эти показатели также были повышенными. Количество В-лимфоцитов-предшественников плазматических клеток-антителопродуцентов было достоверно выше в группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, что позволяет предположить более эффективный гуморальный иммунный ответ на переносимую вирусную инфекцию. У пациентов, больных корью, также выявлены изменения параметров цитокинового звена (табл. 2).

Таблица 2

**Цитокиновый профиль у детей в возрасте от 1 года до 7 лет, больных корью,
при разных видах терапии ($M \pm m$, пг/мл)**

Референтные значения показателей (пг/мл)	В периоде разгара болезни (n = 34) (1)	В периоде реконвалесценции		Достоверность, p
		После базисной терапии (n = 18) (2)	После комбинированной терапии (базисная + виферон) (n = 16) (3)	
IFN- α спонт. (0 – 50)	27 $\pm$ 2	2 $\pm$ 0,1	9 $\pm$ 0,8	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN- α индуц. (100 – 500)	30 $\pm$ 3	97 $\pm$ 9	458 $\pm$ 47	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN- α сыв. (0 – 50)	2 $\pm$ 0,1	82 $\pm$ 8	78 $\pm$ 0,7	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 > 0,05
IFN- γ спонт. (0 – 50)	21 $\pm$ 2	2 $\pm$ 0,1	2 $\pm$ 0,1	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 $\geq$ 0,05
IFN- γ индуц. (1000 – 5000)	59 $\pm$ 6	303 $\pm$ 27	1655 $\pm$ 197	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 < 0,01
IFN- γ сыв. (0 – 50)	126 $\pm$ 14	44 $\pm$ 0,4	32 $\pm$ 0,7	p1,2 $\leq$ 0,05 p1,3 $\leq$ 0,05 p2,3 > 0,05

В периоде разгара болезни отмечается подавление функции клеток-продуцентов цитокинов (см. табл. 2). Выявленные изменения являются отражением тотальной супрессии иммунного ответа при кори у детей. В периоде разгара заболевания функциональная активность клеток иммунной системы продуцировать интерферон- α в ответ на стандартный вирус подавлена, как и индуцированная продукция интерферона- γ . В периоде реконвалесценции уровень сывороточного интерферона- α повышен, что в случае использования базисной терапии обусловлено нарушениями иммунитета, связанными с продолжающейся циркуляцией вируса. У детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, отмечено полноценное вос-

становление функции клеток, продуцирующих интерферон- α , что является крайне важным для состояния здоровья пациента после перенесенной кори. Достоверное повышение уровня индуцированной продукции γ -интерферона в группе детей, получавших комбинированную терапию с Вифероном, способствовало поддержанию иммунного ответа по Th-1 типу, максимально эффективному в предупреждении развития интеркуррентных вирусных и бактериальных инфекций.

Динамика восстановления иммунологических показателей после базисной терапии и комбинированной терапии с использованием Виферона обуславливала особенности клинического течения коревой инфекции (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая эффективность комбинированной терапии с Вифероном детей, больных корью

Симптомы/показатели	Продолжительность клинических симптомов / динамика показателей		
	После базисной терапии	После комбинированной терапии (базисная терапия + ВИФЕРОН®)	Достоверность, p
Лихорадка, сут	6,9 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,3	p $\leq$ 0,01
Интоксикация, сут	6,9 $\pm$ 0,3	4,4 $\pm$ 0,2	p $\leq$ 0,01
Кашель, сут	6,8 $\pm$ 0,4	5,3 $\pm$ 0,3	p $\leq$ 0,05
Конъюнктивит, сут	6,5 $\pm$ 0,3	5,1 $\pm$ 0,2	p $\leq$ 0,05
Ринит, сут	6,5 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,4	p $\leq$ 0,05
Экзантемы, сут	6,6 $\pm$ 0,2	4,6 $\pm$ 0,3	p $\leq$ 0,05
Осложнения, %	27,3	14	p $\leq$ 0,01
Наслоение ОРВИ, %	22,2	0	p $\leq$ 0,001
Средний койко-день, дни	7,25 $\pm$ 0,4	5,2 $\pm$ 0,3	p $\leq$ 0,01

Как видно из таблицы 3, у 100% больных корью детей, получавших комбинированную терапию (базисная + Виферон), по сравнению с пациентами, получавшими только базисную терапию, выявлена существенная положительная динамика длительности основных клинических симптомов болезни. Так, у детей основной группы лихорадка составила $4,5 \pm 0,3$ сут, интоксикация — $4,4 \pm 0,2$ сут, а у детей группы сравнения — $6,9 \pm 0,4$ сут и $6,9 \pm 0,3$ сут соответственно ($p \leq 0,01$). После комбинированной терапии с Вифероном отмечено также снижение длительности катарального синдрома и экзантемы ($p \leq 0,05$). У больных корью детей негладкое течение за счет развития осложнений в группе сравнения встречалось почти в 2 раза чаще, средний койко-день существенно увеличивался ($p \leq 0,01$). Катамнестическое наблюдение, проведенное в течение 1,5 мес. после выписки детей из стационара, показало, что в основной группе период поздней реконвалесценции протекал гладко, а в группе сравнения у 4 чел. (22,2%) наблюдалось наложение ОРВИ.

Заключение

Таким образом, использование препарата Виферон в комбинированной терапии детей, больных корью, обуславливает более быстрое клиническое выздоровление (способствует регрессу лихорадки, интоксикации, катарального синдрома, экзантемы), существенно уменьшает частоту развития осложнений и предупреждает наложение интеркуррентных вирусных инфекций в периоде катамнестического наблюдения. Уменьшение длительности стационарного лечения детей основной группы на 2 суток определяет экономическую значимость включения интерферона альфа-2b в терапию. Установлено позитивное воздействие Виферона на показатели субпопуляционного состава лимфоцитов, а также цитокиновый профиль (уровни спонтанной и индуцированной продукции, содержание в сыворотке крови IFN α , IFN γ). У всех обследованных больных детей в периоде ранней реконвалесценции иммунологические показатели не достигли референтных значений, что является отражением выраженной иммуносупрессии, вызванной вирусом кори, и обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования иммуотропной терапии.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Клинико-лабораторная диагностика инфекционных болезней : руководство для врачей / Ю.В. Лобзин. — СПб.: Фолиант, 2001. — С. 384—385.
2. Лобзин, Ю.В. Справочник по инфекционным болезням у детей / Ю.В. Лобзин — СПб.: СпецЛит, 2013. — С. 254—258.
3. Тимченко, В.Н. Клинико-эпидемиологическая эволюция и современная терапия кори у детей / В.Н. Тимченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 39—46.

др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 39—46.

4. Тимченко, В.Н. Корь у детей в современных условиях / В.Н. Тимченко [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2012. — Т. 9, № 6. — С. 12—15.

5. Информационный бюллетень ВОЗ № 286. Апрель 2012 г. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/index.html>

6. Тимченко, В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей / В.Н. Тимченко. — СПб.: СпецЛит, 2007. — 644с.

7. Тимченко, В.Н. Корь у детей раннего возраста / В.Н. Тимченко [и др.] // Детские инфекции. — 2015. — Т. 14, № 2. — С. 52—58.

8. Топтыгина, А.П. Особенности специфического гуморального иммунного ответа против вируса кори / А.П. Топтыгина, Т.А. Мамаева, В.А. Алешкин // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 3. — С. 243—250.

9. Hickman, C.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C.J. Hickman, T.B. Hyde, S.B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, et al. // J. Infect. Dis. — 2011. — V. 204. — Suppl 1. — P. 549—558.

10. Об эпидемиологической обстановке в Санкт-Петербурге. URL: <http://www.78.rospotrebnadzor.ru/>

11. Goodbourn, S., Randall, R.E. The regulation of type I interferon production by paramyxoviruses / S. Goodbourn, R.E. Randall // J. Interferon Cytokine Res. — 2009. V. 29. — P. 539—547.

12. Rory D. de Vries Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game? / Rory D. de Vries, Rik L. de Swart // PLOS Pathogens. — 2014. — V. 10. — Issue 12. — e1004482 — P. 1-4.

13. Sato H., Yonder M., Honda T., Kai C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection / H. Sato, M. Yonder, T. Honda, C. Kai // Frontiers in Microbiology. — 2012. — V. 3. — Article 75. — P. 1-9.

14. Yu, X.L. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4+ CD25+ regulatory T cells. / Yu X.L., Y.M. Cheng, B.S. Shi, F.X. Qian, F.B. Wang, [et al] // J. Immunol. — 2008. — V. 181. — P. 7356—7366.

15. Caignard G. Measles virus V protein blocks Jak1-mediated phosphorylation of STAT1 to escape IFN-alpha/beta signaling. / G. Caignard, M. Guerbois, J.L. Labernardiere, Y. Jacob, [et al] // Virology. — 2007. — V. 3 — 368. — P. 351—362.

16. Chinnakannan S. K. Morbillivirus V Proteins Exhibit Multiple Mechanisms to Block Type 1 and Type 2 Interferon Signalling Pathways / S. K. Chinnakannan, S. K. Nanda, M. D. Baron // PLOS ONE. — 2013. — V. 8. — Issue 2. — e57063. — P. 1-14.

17. Малиновская, В.В. Новый отечественный комплексный препарат Виферон и его применение в перинатологии и педиатрии при инфекционной патологии / В.В. Малиновская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, № 3. — С. 36—43.

References

1. Lobzin Ju.V. Kliniko-laboratornaja diagnostika infekcionnyh boleznej: rukovodstvo dlja vrachej / Ju.V. Lobzin. — SPb.: Foliant. — 2001. — 384-385 s.
2. Lobzin Ju.V. Spravochnik po infekcionnym boleznyam u detej / Ju.V. Lobzin — SPb.: SpecLit. — 2013. — 254-258s.
3. Timchenko V.N. Kliniko-jepidemiologicheskaja jevoljucija i sovremennaja terapija kori u detej / V.N. Timchenko, E.B. Pavlov, O.V. Bulina, A.N. Nazarova, A.N. Leonicheva, E.V. Timofeeva // Zhurnal Infektologii. — 2015. — T.7, №1. — S. 39-46.

4. Timchenko V.N. Kor' u detej v sovremennyh usloviyah / V.N. Timchenko, E.B. Pavlova, O.O. Fedjuchek, R.A. Ivanova, N.V. Pavlova, S.I. Minchenko // *Pediatriceskaja farmakologija*. — 2012. — T. 9, №6. — S.12-15.
5. Informacionnyj bjulleten' VOZN № 286. Aprel' 2012 g. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/ru/index.html>
6. Timchenko V.N. Vozdushno-kapel'nye infekcii v praktike pediatra i semejnogo vracha: rukovodstvo dlja vrachej vseh special'nostej / V.N. Timchenko. — SPb.: SpecLit, 2007. — 644s.
7. Timchenko V.N. Kor' u detej rannego vozrasta / V.N. Timchenko, T.M. Chernova, O.V. Bulina, E.B. Pavlova, A.N. Nazarova, A.N. Leonicheva, E.V. Timofeeva // *Detskie infekcii*. — 2015. T. 14, №2. — S. 52-58.
8. Toptygina A.P. Osobennosti specificheskogo ghumoral'nogo immunnogo otveta protiv virusa kori / A.P. Toptygina, T.A. Mamaeva, V.A. Aleshkin // *Infekcija i immunitet*. — 2013. — T.3, №3. — S. 243—250.
9. Hickman, C.J. Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals / C.J. Hickman, T.B. Hyde, S.B. Sowers, S. Mercader, M. McGrew, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2011. — V. 204. — Suppl 1. — P. 549—558.
10. Ob jepidemiologicheskoj obstanovke v Sankt-Peterburge. URL: <http://www.78.rospotrebnadzor.ru/>
11. Goodbourn, S., Randall, R.E. The regulation of type I interferon production by paramyxoviruses / S. Goodbourn, R.E. Randall // *J. Interferon Cytokine Res.* — 2009. V. 29. — R. 539—547.
12. Rory D. de Vries Measles Immune Suppression: Functional Impairment or Numbers Game? / Rory D. de Vries, Rik L. de Swart // *PLOS Pathogens*. — 2014. — V.10. — Issue 12. — e1004482 — P.1-4.
13. Sato H., Yonder M., Honda T., Kai C. Morbillivirus receptors and tropism: multiple pathways for infection / H. Sato, M. Yonder, T. Honda, C. Kai // *Frontiers in Microbiology*. — 2012. — V. 3. — Article 75. — P.1-9.
14. Yu, X.L. Measles virus infection in adults induces production of IL-10 and is associated with increased CD4+ CD25+ regulatory T cells. / Yu X.L., Y.M. Cheng, B.S. Shi, F.X. Qian, F.B. Wang, [et al] // *J. Immunol.* — 2008. — V. 181. — R. 7356—7366.
15. Caignard G. Measles virus V protein blocks Jak1-mediated phosphorylation of STAT1 to escape IFN-alpha/beta signaling. / G. Caignard, M. Guerbois, J.L. Labernardiere, Y. Jacob, [et al] // *Virology*. — 2007. — V. 3 — 368. — R.351—362.
16. Chinnakannan S. K. Morbillivirus V Proteins Exhibit Multiple Mechanisms to Block Type 1 and Type 2 Interferon Signalling Pathways / S. K. Chinnakannan, S. K. Nanda, M. D. Baron // *PLOS ONE*. — 2013. — V. 8. — Issue 2. — e57063. — R. 1-14.
17. Malinovskaja V.V. Novyj otechestvennyj kompleksnyj preparat Viferon i ego primenenie v perinatologii i pediatrii pri infekcionnoj patologii / V.V. Malinovskaja // *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii*. — 1999. — T. 44, № 3. — S.36-43.

Авторский коллектив:

Тимченко Владимир Николаевич — заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-909-71-52, e-mail: timchenko220853@yandex.ru;

Калинина Наталия Михайловна — главный научный сотрудник отдела лабораторной диагностики Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-992-65-61, e-mail: doctkalin@mail.ru

Павлова Елена Борисовна — доцент кафедры офтальмологии с курсом клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-306-34-50, e-mail: infarm@bk.ru

Булина Оксана Владимировна — доцент кафедры реабилитологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-421-85-11, e-mail: detinfection@mail.ru

Каплина Татьяна Анатольевна — доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-909-586-20-14, e-mail: detinfection@mail.ru

Леоничева Ольга Алексеевна — ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей имени профессора М.Г. Данилевича Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-904-511-81-30, e-mail: recka2007@rambler.ru

Выжлова Евгения Николаевна — научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, к.б.н.; тел.: +7-916-150-34-30, e-mail: Evizhlova@yandex.ru

АКУСТИЧЕСКИЕ СТВОЛОВЫЕ ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ НАРУШЕННЫХ ФУНКЦИЙ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО МЕНИНГИТА У ДЕТЕЙ

В.Б. Войтенков, А.А. Вильниц, Н.В. Скрипченко, С.Г. Григорьев, А.В. Климкин, А.И. Аксенова
Научно-исследовательский институт детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия

Brainstem auditory evoked potentials as the prognostic tool of the functional recovery in children after acute bacterial meningitis

V.B. Voitenkov, A.A. Vilnits, N.V. Skripchenko, S.G. Grigoriev, A.V. Klimkin, A.I. Aksenova
Science Research Institute of Children's Infections, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью работы явилось изучение значимости акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) для прогнозирования течения реконвалесценции после перенесенного бактериального гнойного менингита у детей.

Материалы и методы. В 2010–2016 гг. в ОРИТ НИИДИ обследованы с помощью акустических стволовых вызванных потенциалов (АСВП) 65 пациентов детского возраста (средний возраст 3 года) на 2–3-е сутки течения острого бактериального менингита и 20 неврологически здоровых детей. АСВП проводилось по стандартной методике с оценкой межпиковых интервалов I–III, III–V, I–V и амплитуды III, V пиков и соотношения I/III и III/V. Впоследствии осуществлялось катамнестическое наблюдение в течение 1–6 лет с оценкой характера течения периода восстановления. Выраженная атаксия, развитие двигательного дефицита (парезы), симптоматическая эпилепсия, интеллектуально-мнестические и речевые нарушения в периоде восстановления расценивались как признаки наличия психоневрологического дефицита.

Результаты. Группы достоверно отличались по показателям продолжительности интервала I–V и по амплитуде III и V пиков. По данным ROC-анализа выявлено, что удлинение интервала I–III и интервала I–V, снижение амплитуды III и V пиков обладало достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенного острого гнойного менингита. Выявление у детей в остром периоде бактериального менингита этих признаков может указывать на развитие психоневрологических нарушений в периоде восстановления.

Ключевые слова: акустические стволовые вызванные потенциалы, бактериальный менингит, дети, прогнозирование.

Abstract

Aim of our work was to evaluate the prognostic value of brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) for the recovery period outcomes in children with acute bacterial meningitis.

Methods. 65 patients with acute bacterial meningitis (average age 3 years, range 3 months-17 years) and 20 healthy controls of comparable age were evaluated with BAEPs. I-V and III-V intervals, amplitudes of the III and V peaks were registered and analyzed. During the recovery period prolonged neurologic observation was performed for the period of 1-6 years. Severe ataxia, pareses, symptomatic epilepsy, speech disturbances and intellectual impairments were regarded as signs of psycho neurologic deficit. ROC-analysis was performed to evaluate sensitivity and specificity of BAEPs parameters in predicting the occurrence of these signs.

Results. There were statistically significant difference between the groups on the parameters of I-V interpeak interval and amplitudes of III and V peaks. ROC-analysis revealed that I-III, I-V interpeak intervals and amplitudes of III and V peaks were sensitive and specific in the predicting of the psycho neurologic deficit in the recovery period. Thus, these parameters may be used as a prognostic tool for predicting of such outcomes in acute meningitis in children.

Key words: Brainstem auditory evoked potentials, bacterial meningitis, children, prognostic tools

Введение

Неинвазивная оценка состояния проводящих путей ЦНС является важным компонентом обследования пациентов с гнойными менингитами, позволяющим определять тактику лечения [1].

Чаще всего в клинической практике применяется электроэнцефалография (ЭЭГ). При ее проведении могут регистрироваться общие неспецифические нарушения биоэлектрической активности головного мозга, а также очаговые изменения, носящие органический или эпилептиформный характер. Этой методике присущи определенные недостатки: так, затруднительна трактовка результатов ЭЭГ у пациентов, находящихся в медикаментозной коме. Кроме того, при ее анализе оценивается суммарная активность головного мозга, а исследование проведения по отдельным проводящим путям с ее помощью невозможно [2].

Методиками, позволяющими получить информацию о проведении импульса по конкретным путям ЦНС, являются вызванные потенциалы. Чаще всего в клинике применяются акустические стволовые вызванные потенциалы (АСВП), зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), соматосенсорные вызванные потенциалы (ССВП). Эти методы, а также методика диагностической транскраниальной магнитной стимуляции используются при различных формах воспалительного поражения центральной нервной системы у детей [3].

На практике при нейроинфекциях у детей АСВП чаще всего используются при гнойных менингитах как метод объективной оценки слуха [4]. Так, повышение порогов появления пиков АСВП, а также отсутствие пиков у пациентов с менингитом достоверно коррелируют с развитием сенсоневральной тугоухости [5]. При проведении АСВП у пациентов с бактериальным гнойным менингитом, не имеющих нарушения слуха, в 20–29% случаев описываются нарушения — снижение амплитуд основных пиков и удлинение интервала I–V [6]. Другие авторы находят отклонения со стороны АСВП у 34% детей с бактериальным менингитом [7]. АСВП при гнойных менингитах является ценной методикой контроля функционального состояния стволовых структур мозга. Так, показано, что в динамике инфекционного процесса происходит улучшение их параметров. Это может свидетельствовать о том, что возникающие нарушения проводимости по стволу мозга носят преходящий характер [2]. В доступной нам литературе мы не обнаружили указаний на то, что АСВП применялись в качестве инструмента прогнозирования развития неврологического дефицита после перенесенного гнойного менингита у детей.

Цель исследования — явилось изучение значимости акустических стволовых вызванных по-

тенциалов (АСВП) для прогнозирования течения реконвалесценции после перенесенного бактериального гнойного менингита у детей.

Материалы и методы

За период наблюдений 2010–2016 гг. в ОРИТ ФГБУ НИИДИ ФМБА России АСВП проводилось 65 пациентам с бактериальными менингитами: менингококковыми — $n=30(46,2\%)$, гемофильными — $n=18(27,7\%)$, пневмококковыми — $n=4(6,1\%)$, неуточненной этиологии — $n=13(20,0\%)$. Обследовались пациенты от 3 месяцев до 17 лет, средний возраст составил $3,18 \pm 3,64$; 36 девочек, 29 мальчиков). Сроки проведения исследования составляли 2–3-е сутки после поступления в стационар. Группу сравнения составили неврологически здоровые дети, проходившие скрининговое обследование, средний возраст $3,25 \pm 3,71$, 20 детей — 12 девочек и 8 мальчиков.

По тяжести состояния на момент поступления все больные с БГМ госпитализировались в ОРИТ. У всех пациентов общеинфекционные проявления сочетались с общемозговой симптоматикой, в 60% случаев четко выявлялись менингеальные симптомы. Нарушения сознания от легкого оглушения (13–14 б ШКГ) до глубокой комы (6–9б) диагностировались в 92,2% случаев, в 7,7% — общемозговая симптоматика выражалась в психомоторном возбуждении (все — в случаях смешанной формы менингококковой инфекции, осложненной развитием септического шока). Тяжесть состояния у 20 детей (30,8%) была обусловлена развитием отека головного мозга, сопровождавшегося судорожным статусом у 5 детей (25% от числа пациентов с ОГМ; 7,7% от общего числа обследованных). В 6 случаях (9,2%) у пациентов с менингококковой инфекцией на момент поступления в клинику критическое состояние было обусловлено развитием септического шока, ДВС синдрома. В 60% случаев ($n=39$) дети госпитализировались для интенсивного наблюдения с сочетанной клиникой общеинфекционного синдрома, проявлениями синдрома системного воспаления, внутричерепной гипертензии. Очаговая неврологическая симптоматика в дебюте заболевания в виде различной степени выраженности парезов, симптомов со стороны черепных нервов отмечалась у трети пациентов ($n=23$), однако у большинства из них она носила преходящий характер. Все больные получали терапию в полном объеме в зависимости от этиологии менингита и ведущего патологического синдрома. В 40% случаев при ОГМ, декомпенсированном септическом шоке — с поступления в ОРИТ дети переводились на ИВЛ до стабилизации состояния.

Всем пациентам проводилось исследование АСВП по стандартной методике с оценкой наиболее устойчивой и поддающейся точной интерпре-

тации величины — межпиковых интервалов I—III, III—V, I—V. Также оценивались амплитуды III, V пиков и соотношения амплитуд I/III и III/V [8].

Впоследствии за пациентами осуществлялось катamnестическое наблюдение в течение 1—6 лет с оценкой характера течения периода восстановления. Выраженная атаксия, развитие двигательного дефицита (парезы), симптоматическая эпилепсия, интеллектуально-мнестические и речевые нарушения в периоде восстановления расценивались как признаки наличия психоневрологического дефицита.

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. Величина $p < 0,05$ расценивалась как статистически достоверная. Для оценки чувствительности и специфичности исследовавшихся параметров АСВП применялся ROC-анализ на основе модели бинарной логистической регрессии.

Результаты и обсуждение

Наблюдение за 65 детьми, перенесшими БГМ, показало, что к моменту выписки из стационара в половине случаев ($n=32$) выявлялись различные проявления психо-неврологического дефицита. Наиболее часто — в 30,8% случаев ($n=20$) двигательные нарушения проявлялись атактическим синдромом (в форме лобно-мозжечковой атаксии либо связанной с вестибулярными нарушениями); легкий гемипарез выявлялся у 12,4% ($n=8$) детей; грубый двигательный дефицит, связанный с развитием спастических парезов, в 6,2% ($n=4$), симптоматическая эпилепсия — в 3,1% ($n=2$) случаев.

Катamnестическое наблюдение, осуществлявшееся в течение 1—6 лет после перенесенного заболевания, выявило, что атактический синдром регрессировал полностью у всех пациентов в течение первого года после менингита. Значимых двигательных нарушений у детей с легкими гемипарезами не сформировалось, отмечалась легкая асимметрия мышечного тонуса с незначительной анизорефлексией.

Наиболее часто в рассматриваемой группе детей выявлялись проблемы развития речи от темповой задержки (43,1%) и общего недоразвития до тяжелой сенсо-моторной алалии.

У 20 детей (30,1%) отмечался дефицит внимания, сочетающийся у 5 (9,2%) с гиперактивностью.

В случаях пациентов с грубыми спастическими парезами на фоне курсов реабилитации отмечалась положительная динамика, нарастание объема выполняемых движений без полного восстановления двигательных функций к моменту написания работы.

По данным АСВП выявлено, что в группе пациентов с бактериальными менингитами по сравнению с контрольной наблюдались достоверные ($p < 0,01$) отличия по показателю продолжительности интервала I—V (4,34—4,37 и 3,89—3,91 мс соответственно). Продолжительность интервала I—III составила в среднем 2,34 мс, III—V — 2,16 мс (отличия недостоверны). Показатели АСВП в группе пациентов с бактериальными гнойными менингитами представлены в таблице 1.

Пример замедления проведения по стволовым слуховым путям без признаков нарушения функции периферического участка слухового анализатора отражен на рисунке 1.

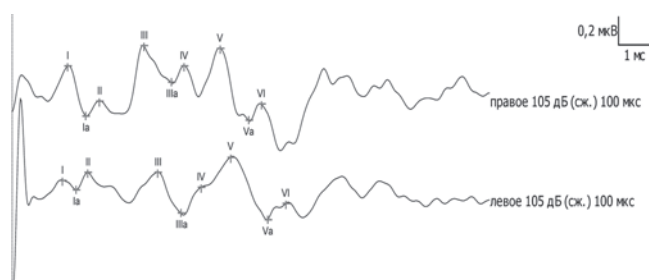


Рис. 1. Признаки замедления проведения по слуховым путям без существенного снижения функциональной активности нейронов стволовых слуховых путей у мальчика 6 лет с острым гнойным менингитом

По показателям амплитуды основных пиков в группах детей с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения наблюдались изменения, представленные в таблице 2.

Таблица 1

Показатели проведения по слуховым путям у пациентов с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения

Группа	Интервал I—V, мс, слева	Интервал I—V, мс, справа	Интервал I—III, мс, слева	Интервал I—III, мс, справа	Интервал III—V, мс, слева	Интервал III—V, мс, справа
Контроль	3,91±0,17	3,89±0,18	1,9±0,19	1,9±0,11	2,1±0,14	1,8±0,19
Гнойный менингит	4,34±0,31*	4,37±0,32*	2,41±0,35	2,44±0,32	2,19±0,45	2,21±0,31

* — различие достоверно по сравнению с группой контроля, $p < 0,01$.

Таблица 2

Показатели амплитуды основных пиков акустических стволовых вызванных потенциалов у пациентов с острым гнойным менингитом и детей группы сравнения

Группа	Амплитуда III пика, мкВ	Амплитуда V пика, мкВ	Соотношение I – III	Соотношение I – V
Контроль	0,35±0,14	0,71±0,23	1,32±0,87	0,66±0,34
Гнойный менингит	0,21±0,11*	0,44±0,21*	2,38±0,65*	0,57±0,42

* - $p < 0,01$.

Как можно видеть, амплитуды III и V пиков АСВП у пациентов с острым гнойным менингитом были достоверно ниже, чем у детей группы сравнения.

При анализе каждого конкретного случая выявлено, что у 43,5% больных показатели АСВП не отличались от нормы. Снижение амплитуды, исчезновение I пика или повышение его латентности более 2 мс указывали на поражение периферического отдела слухового анализатора, что предполагало наличие невropатии слухового нерва или поражение рецепторного аппарата (Кортиева органа). Эти больные составили также 43,5%. Пациенты с признаками поражения периферического отдела слухового анализатора не включались в группу оценки нарушения проведения по стволовым слуховым путям и оценивались отдельно.

Для оценки чувствительности и специфичности параметров АСВП в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенных бактериальных менингитов применялся ROC-анализ.

Выявлено, что удлинение интервала I – III (проведение на медулло-понтинном уровне) и интервала I – V (общее время проведения по стволовым слуховым путям), снижение амплитуды III и V пиков АСВП обладало достаточной чувствительностью и специфичностью в прогнозировании неблагоприятного течения периода реконвалесценции после перенесенного острого гнойного менингита.

Данные ROC-анализа представлены в таблице 3 и на рисунке 2.

Таблица 3

Данные ROC-анализа у пациентов в остром периоде гнойного менингита

Параметр	AUC	95% ДИ
Ампл. 3 п	0,650	0,386 - 0,860
Ампл. 5 п	0,736	0,471 - 0,915
I – III	0,721	0,456 - 0,907
I – V	0,736	0,471 - 0,915

AUC – область под кривой, ампл. 3 п – амплитуда III пика АСВП, ампл. 5 п – амплитуда V пика АСВП, I – III – продолжительность интервала I – III, I – V – продолжительность интервала I – V.

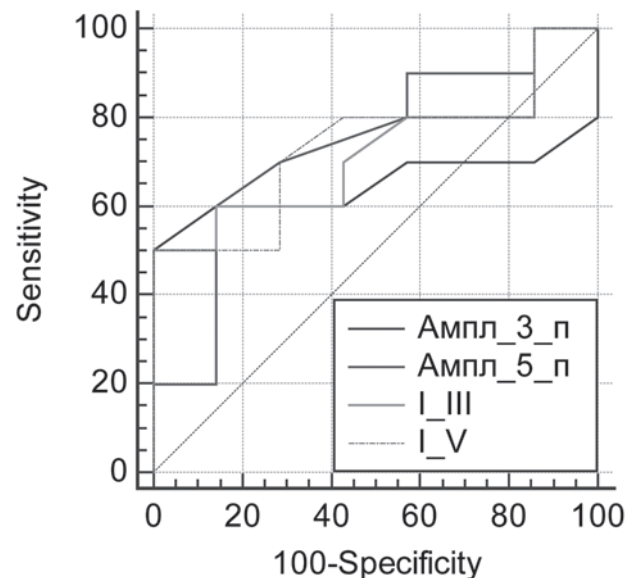


Рис. 2. Данные ROC-анализа параметров АСВП у пациентов в остром периоде гнойного менингита. Ампл. 3 п – амплитуда III пика АСВП, ампл. 5 п. – амплитуда V пика АСВП, I – III – продолжительность интервала I – III, I – V – продолжительность интервала I – V.

Как показало наше исследование, выявленное замедление проведения по стволовым структурам головного мозга в условиях нашего исследования, таким образом, носило диффузный и неспецифический характер. При выявлении нарушения проведения на периферическом участке слухового пути (до I пика АСВП) можно предполагать наличие слуховых нарушений. Тем не менее, необходимо применение в таких случаях также методик отоакустической эмиссии и прочих методов оценки слуха [9], специализированное обследование аудиологом.

О развитии психоневрологических осложнений в периоде восстановления после перенесенного бактериального менингита у детей известно из ряда публикаций. В частности, непосредственно после выписки у детей первого года, перенесших бактериальный менингит, неврологические нарушения регистрировались в 36% случаев [10]. В периоде последующего восстановления у детей сообщается о достоверно более высокой частоте развития когнитивных, депрессивных и тревожных расстройств,

поведенческих и психотических нарушений [11]. Катамнестическое наблюдение, проведенное нами за 142 детьми, перенесшими БГМ в младенческом возрасте, показало, что к моменту поступления в школу (6–7 лет) различные проблемы психоневрологического профиля отмечались в 21,1% случаев у детей, перенесших БГМ в возрасте от 1 до 3 лет, и в 38,5% случаев при заболевании на 1-м году жизни. Тяжелые речевые расстройства диагностировались в 2,1%, превышая в 20 раз их частоту в общей популяции детей 5–7 лет (0,1%) [1]. Раннее прогнозирование возможных осложнений позволяет выделять группы диспансерного наблюдения среди переболевших БГМ для своевременного проведения реабилитационных и коррекционных мероприятий, уменьшающих выраженность психоневрологического дефицита, речевых нарушений, способствуя улучшению социальной адаптации детей [1].

Проведенное нами исследование установило, что замедление проведения по стволовым слуховым путям и падение функциональной активности нейронов ядер этого пути в остром периоде гнойного менингита обладает достаточной чувствительностью и специфичностью при прогнозировании развития психоневрологических нарушений у детей. Можно предполагать, что эти нарушения в остром периоде являются индикатором выраженности поражения ЦНС при бактериальном менингите. Снижение амплитуды III и V пиков АСВП, согласно традиционным представлениям, может отражать угнетение активности верхнего оливарного комплекса и нижнего бугра четверохолмия соответственно [8]. Таким образом, выраженность этого угнетения может служить прогностическим критерием развития психоневрологических осложнений у детей с острым гнойным менингитом.

Заключение

Выявление замедления проведения по стволовым слуховым путям с удлинением продолжительности интервала I–III и I–V и снижение функциональной активности нейронов ядер стволового пути со снижением амплитуд III и V пиков при исследовании АСВП может применяться для прогнозирования характера течения периода восстановления у детей после перенесенного острого гнойного менингита.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.]. — СПб.: Тактик-Студио, 2016. — 856 с.
2. Команцев, В.Н. Вызванные потенциалы головного мозга при нейроинфекциях у детей / В.Н. Команцев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 55–62.
3. Войтенков, В.Б. Состояние центральных моторных путей при рассеянном склерозе у детей / В.Б. Войтенков [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 11. — С. 34–37.
4. Baley, J. E. Gonzalez B. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia, Saunders. 2015. 833 p.
5. Martínez-Cruz CF, Poblano A, Fernández-Carrocera LA. Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City). Arch Med Res. 2008 Oct;39(7):686-94.
6. Ferber-Viart C., Duclaux R., Dubreuil C., Sevin F., Collet L., Berthier J.C. Otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials in children with neurological afflictions. Brain Dev. 1994; 16(3):213-8.
7. Bao X., Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis // Pediatr. Neurol. — 1998; 19(2); 109-112.
8. Гнездицкий, В.В. Нейрофизиология комы и нарушения сознания / В.В. Гнездицкий, М.А. Пирадов. — Иваново: ПресСто, 2015. — 528 с.
9. Núñez-Batalla F., Trinidad-Ramos G., Sequí-Canet J.M., Alzina De Aguilar V., Jádenes-Casabón C. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children. Acta Otorrinolaringológica Española, 2012; 63(5): 382-390.
10. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH. Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes. PLoS One. 2014;9(11):e105294.
11. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, Lewis G, Jones PB. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis. Ann Epidemiol. 2015;25(4):236-42.

References

1. Skripchenko N.V. et al. Neuroinfections in children. Saint-Petersburg, 2016. Taktik-studio. 856 p. [In Russian].
2. Komantsev V.N., Skripchenko N.V., Voitenkov V.B., Savina M.V., Ivanova G.P. Evoked potentials in neuroinfections in children. Zhurnal Infektologii. 2013; 5(2): 55-62. [In Russian].
3. Voitenkov VB, Komantsev VN, Skripchenko NV, Ivanova GP, Surovtseva AV, Klimkin AV. Central motor pathways in children with multiple sclerosis. Vestn Ross Akad Med Nauk. 2013;(11):34-7. [In Russian].
4. Baley, J. E. Gonzalez B. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia, Saunders. 2015. 833 p.
5. Martínez-Cruz CF, Poblano A, Fernández-Carrocera LA. Risk factors associated with sensorineural hearing loss in infants at the neonatal intensive care unit: 15-year experience at the National Institute of Perinatology (Mexico City). Arch Med Res. 2008 Oct;39(7):686-94.
6. Ferber-Viart C., Duclaux R., Dubreuil C., Sevin F., Collet L., Berthier J.C. Otoacoustic emissions and brainstem auditory evoked potentials in children with neurological afflictions. Brain Dev. 1994; 16(3):213-8.
7. Bao X., Wong V. Brainstem auditory-evoked potential evaluation in children with meningitis // Pediatr. Neurol. — 1998; 19(2); 109-112.
8. Gnezdicky V.V., Piradov M.A. Neurophysiology of coma and consciousness disturbances. Ivanovo: PresSto. 528 p. [In Russian].
9. Núñez-Batalla F., Trinidad-Ramos G., Sequí-Canet J.M., Alzina De Aguilar V., Jádenes-Casabón C. Risk Factors for Sensorineural Hearing Loss in Children. Acta Otorrinolaringológica Española, 2012; 63(5): 382-390.
10. Chu SM, Hsu JF, Lee CW, Lien R, Huang HR, Chiang MC, Fu RH, Tsai MH. Neurological complications after neonatal bacteremia: the clinical characteristics, risk factors, and outcomes. PLoS One. 2014;9(11):e105294.
11. Khandaker GM, Stochl J, Zammit S, Lewis G, Jones PB. A population-based prospective birth cohort study of childhood neurocognitive and psychological functioning in healthy survivors of early life meningitis. Ann Epidemiol. 2015;25(4):236-42.

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

Вильниц Алла Ароновна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органического поражения ЦНС Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: vilnitz@mail.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.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

Аксенова Анастасия Игоревна — лаборант-исследователь отдела функциональных и лучевых методов диагностики Научно-исследовательского института детских инфекций; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: ofd@niidi.ru

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ У ДЕТЕЙ ПРИ ЭНТЕРОВИРУСНОМ МЕНИНГИТЕ

А.У. Сабитов¹, Ю.Б. Хаманова¹, О.А. Чеснакова¹, А.О. Овчинникова², С.В. Беляева³

¹Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

²Городская клиническая больница № 40, Екатеринбург, Россия

³Клинико-диагностический центр, Екатеринбург, Россия

Hormonal profile in children with enteroviral meningitis

A.U. Sabitov¹, Yu.B. Khamanova¹, O.A. Chesnakova¹, A.O. Ovchinnikova², S.V. Belyaeva³

¹Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²City Clinical Hospital № 40, Ekaterinburg, Russia

³Clinical and Diagnostic Center, Ekaterinburg, Russia

Резюме

Участие гормонов в сохранении иммунного гомеостаза — процесс сложный, так как гормоны могут оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффект. Изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при заболеваниях могут проявляться низким уровнем трийодтиронина, и в настоящее время обсуждается вопрос о развитии состояний, характеризующихся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови при отсутствии патологии самой щитовидной железы. В литературе встречается термин — «синдром нетиреоидных заболеваний» (nonthyroidal illness syndrome). Один из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся патогенеза синдрома нетиреоидных заболеваний, — это роль провоспалительных цитокинов в нарушении секреторной деятельности щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в целом. Однако точные механизмы снижения трийодтиронина в сыворотке крови остаются до конца не изученными, в том числе и взаимосвязь тиреоидного статуса с объективными критериями системного воспаления у детей, особенно при вирусной инфекции.

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2009–2012 гг. Под наблюдением находился 71 ребенок с энтеровирусным менингитом в возрасте от 3 до 14 лет. Исследовали уровни тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина и внутриклеточный синтез цитокинов лимфоцитов крови. Характер сдвигов в гормональном статусе у детей при энтеровирусном менингите можно трактовать как синдром нетиреоидных заболеваний. Низкий уровень трийодтиронина коррелирует со сроками санации ликвора и показателями контрольного плеоцитоза, более длительная санация ликвора наблюдается у детей с низким стартовым уровнем трийодтиронина, отношение шансов (OR=7,3, 95 % CI 0,9; 6,7). Данный синдром вторичен и возникает как результат воздействия цитокиновой системы на щитовидную железу.

Ключевые слова: дети, энтеровирусная инфекция, менингит, трийодтиронин.

Abstract

Participation of hormones in maintaining immune homeostasis is a complicated process as the hormones can have both immunomodulatory and immunosuppressive effect. Changes in the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in diseases may appear low triiodothyronine, and is currently being discussed the issue of the state of development, characterized by a decrease in blood levels of thyroid hormone in the absence of pathology of the thyroid gland. In the literature there is the term - (nonthyroidal illness syndrome) «netireoidnyh disease syndrome.» One of the most debated issues related to the pathogenesis of diseases netireoidnyh syndrome - this is the role of proinflammatory cytokines in violation of the secretory activity of the thyroid gland and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in general. However, the exact mechanisms for reducing serum triiodothyronine remain poorly studied, including thyroid status and relationship with objective criteria systemic inflammation in children, especially during viral infection.

The paper presents the materials and the results of an open prospective study conducted in the city of Yekaterinburg in 2009-2012. We observed 71 children with enteroviral meningitis at the age of three to fourteen. We studied the levels of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine and intracellular cytokine synthesis in blood lymphocytes. The nature of changes in hormonal status in children with enteroviral meningitis can be treated as a syndrome netireoidnyh diseases. Low level of triiodothyronine correlates with the time of CSF readjustment and control pleocytosis indicators, more long-term liquor rehabilitation is mentioned in children with low initial level of triiodothyronine, the odds ratio (OR = 7,3, 95 % CI 0,9; 6,7). This syndrome is secondary and occurs as the result of cytokine system on the thyroid gland exposure.

Key words: children, enterovirus infection, meningitis, triiodothyronine.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают поражение респираторной, нервной, сердечно-сосудистой и других систем [2, 4, 5].

Участие гормонов в сохранении иммунного гомеостаза — процесс сложный, так как гормоны могут оказывать как иммуномодулирующий, так и иммуносупрессивный эффект [3, 9]. Изменения со стороны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси при заболеваниях, как правило, проявляются низким уровнем общего трийодтиронина (Т3), и в настоящее время обсуждается вопрос о развитии состояний, характеризующихся снижением уровня тиреоидных гормонов в крови при отсутствии патологии самой щитовидной железы. В литературе встречаются несколько терминов — «синдром нетиреоидных заболеваний» (nonthyroidal illness syndrome), «эутиреоидный патологический синдром», «синдром низкого Т3», «синдром эутиреоидной слабости» (euthyroid sick syndrome), «синдром псевдодисфункции щитовидной железы» [10]. Наиболее предпочтительным является обозначение данного состояния как синдрома нетиреоидных заболеваний (СНТЗ, NTIS) [7]. Данный синдром — не проявление или признак гипотиреоза. Характер сдвигов в гормональном статусе вторичен и определяется не природой заболевания, а его тяжестью или длительностью. Существенную роль в формировании СНТЗ отводят цитокинам, имеется ряд работ, где показано формирование данной патологии щитовидной железы в ответ на липосахаридные антигены [1, 6, 8]. Один из наиболее дискуссионных вопросов, касающихся патогенеза СНТЗ, — это роль провоспалительных цитокинов в нарушении секреторной деятельности щитовидной железы и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси в целом [6]. Однако точные механизмы снижения Т3 в сыворотке крови остаются до конца не изученными.

На настоящем этапе недостаточно изучена взаимосвязь тиреоидного статуса с объективными критериями системного воспаления у детей, особенно при вирусной инфекции. Связь щитовидной железы с органами иммунной системы, роль ее гормонов в реакциях врожденного и адаптивного иммунитета представляют значительный интерес для исследователей, поскольку открывают новые пути изучения молекулярных основ общепатологических процессов [6].

Цель исследования — уточнить влияние факторов врожденного и адаптивного иммунитета у детей на нейроэндокринную систему при вирусной нейроинфекции.

Материалы и методы

В работе представлены материалы и результаты открытого проспективного исследования, проведенного в г. Екатеринбурге в 2009 — 2012 гг. Под наблюдением находился 71 ребенок с энтеровирусным менингитом (ЭМ) в возрасте от 3 до 14 лет, госпитализированных в отделение нейроинфекций Городской клинической больницы № 40. Был проведен комплекс лабораторно-диагностических мероприятий, который включал вирусологическое исследование фекальных проб и носоглоточных смывов, парные сыворотки, ПЦР ликвора, общий анализ крови, ликвора. Исследования проводились на базе Клинико-диагностического центра (главный врач д.м.н. профессор Я.Б. Бейкин). Для оценки иммунного статуса содержание лейкоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов определялось с помощью гематологического анализатора Cobas Minos Stex (ABX). Фенотипирование лимфоцитов осуществлялось методом прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител производства ООО «Сорбент» (г. Москва). Регистрация результатов проводилась методом лазерной проточной цитометрии на цитофлуоретре FACScan (Becton Dickinson). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путем выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α Т-лимфоцитами оценивали по истечении 4 ч инкубации в присутствии брeфельдина А при 37 °C, в атмосфере 5 % CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали PMA («Sigma», 50ng/ml) плюс иономицин («Sigma», 1 μ g/ml). Иммунофенотипирование проводили с использованием ФИТЦ-меченых анти-CD3-моноклональных антител (ООО «Сорбент», г. Москва) PE-конъюгированных анти-ИЛ2, ИЛ4, ИФН- γ и ФНО- α -антител (Caltag). Для оценки внутриклеточного киллинга (бактерицидной активности лейкоцитов) и поглотительной активности нейтрофилов и моноцитов использовался метод, разработанный в лаборатории клинической иммунологии Института иммунологии Минздрава РФ. Функционирование НАДФ-оксидазной системы нейтрофилов оценивали при помощи спонтанного НСТ-теста.

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (СТ3), свободного тироксина (сТ4) и кортизола в сыворотке крови определяли на автоматическом хемилюминесцентном анализаторе «ADVIA Centaur» фирмы Siemens на реагентах той же фирмы. Содержание в сыворотке крови гормонов передней доли гипофиза (ТТГ, референсный интервал

0,2–2,9 мМЕ/л), щитовидной железы (сТЗ), референсный интервал 3,5–7,5 пмоль/л, сТ4, референсный интервал 11,0–23,0 пмоль/л) и надпочечников (кортизола, референсный интервал 200,0–650,0 нмоль/л).

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере при помощи пакета прикладных программ «Statistica 6.0» и «AtteStat», описание количественных признаков проводилось с использованием параметрических и непараметрических методов.

Результаты и обсуждение

В остром периоде энтеровирусной инфекции (ЭВИ) наблюдались инфекционные симптомы (лихорадка, вялость, снижение аппетита), умеренное развитие полиаденита, поражение различных органов и систем. Клиническая картина энтеровирусного менингита характеризовалась общемозговыми симптомами у 99% детей, менингеальными симптомами – у 98%, общеинфекционными – у 98%, сыпью и герпангиной – у 6,8%, катаральным синдромом – у 59% детей.

Исследование спинномозговой жидкости у больных с ЭМ показало, что медиана плеоцитаза ликвора составила 123×10^6 /л, минимальное значение – 11×10^6 /л, максимальное – 1706×10^6 /л. Преимущественно нейтрофильный плеоцитоз наблюдался у 64,7%, лимфоцитарный – у 35,3% пациентов.

Как видно из таблицы 1, содержание тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина у дошкольников в острый период ЭМ превышало показатели здоровых детей этого же возраста при сниженном уровне свободного тироксина ($p < 0,05$).

Уровень кортизола не превышал показатели нормы ($p > 0,05$), с колебаниями в этот период от 178,56 до 995,77 нмоль/л.

В период санации ликвора уровни ТТГ и сТ4 не претерпевали изменений, превышая нормативные значения, уровень сТЗ возрастал ($p = 0,003$), но не достиг уровня здоровых детей ($p < 0,05$). Содержание кортизола в динамике болезни нормализовалось, размах составил 438,96 нмоль/л.

Как показали исследования (табл. 2), у школьников, заболевших менингеальной формой ЭВИ, содержание изучаемых гормонов соответствовало уровню здоровых детей, за исключением сТЗ, который был снижен в 1,4 раза ($p < 0,05$). В период реконвалесценции возрастал уровень ТТГ в 1,4 раза ($p = 0,01$) и превышал показатели нормы. Содержание сТЗ также увеличивалось в динамике болезни, но оставалось сниженным по сравнению со здоровыми детьми. Уровень кортизола изменялся незначительно ($p > 0,05$).

Гормоны оказывают либо иммуностимулирующий, либо иммунодепрессивный эффект на клеточные функции: пролиферацию, синтез белка, репликацию нуклеиновых кислот, экспрессию ге-

Таблица 1

Показатели гормонального профиля при энтеровирусном менингите у детей от 3 до 7 лет, n=23 (Ме [Q25-Q75])

Показатель	Острый период		Период реконвалесценции		Р
ТТГ мМЕ/л	2,16↑*	[1,33–2,88]	2,25↑*	[1,90–3,43]	Р = 0,003
сТЗ пмоль/л	5,22↓*	[4,54–6,19]	6,15↓	[5,81–6,65]	
сТ4 пмоль/л	15,84↑*	[14,25–16,86]	15,46↑*	[13,79–16,25]	
Кортизол, нмоль/л	514,67	[262,13–583,85]	419,26	[335,34–546,06]	

Значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p < 0,05$; р – значимые различия между группами в динамике.

Таблица 2

Характеристика гормонального профиля при энтеровирусном менингите у детей от 7 до 14 лет, n=44 (Ме [Q25-Q75])

	Острый период		Период реконвалесценции		Р
ТТГ	1,89	[1,41–2,43]	2,69↑*	[1,70–3,48]	Р = 0,01
сТЗ пмоль/л	4,90↓*	[3,97–5,51]	5,49↓*	[5,11–5,97]	Р = 0,001
сТ4 пмоль/л	15,28	[13,70–17,13]	14,56	[12,64–16,07]	
Кортизол нмоль/л	469,75	[357,62–590,94]	495,28	[414,91–569,79]	

Значимость различий при сравнении показателей: * – с группой здоровых детей, $p < 0,05$; р – значимые различия между группами в динамике.

нов, изменения в клеточных мембранах. Поскольку иммунные процессы модулируются эндокринной системой, мы выделили две группы пациентов (с высокими и низкими уровнями гормонов в сыворотке) — первая группа (высокие уровни кортизола и ТТГ) и вторая группа (низкие уровни кортизола и ТТГ) (табл. 3).

При менингеальной форме ЭВИ у дошкольников с повышенным стартовым уровнем ТТГ имелись различия (преимущественно в стадию реконвалесценции) в клеточном звене иммунитета. В первой группе пациентов (высокие показатели ТТГ) наблюдалась выраженная Т-лимфопения на фоне высоких значений индекса поляризации и $CD3^+IFN-\gamma$ как свидетель-

ство активации Т-хелперов 1 типа в стадию реконвалесценции.

При менингеальной форме ЭВИ у дошкольников с повышенным стартовым уровнем кортизола изменения врожденного иммунитета характеризовались нейтрофильным лейкоцитозом, моноцитозом; со стороны адаптивного иммунитета — повышением функциональной способности $CD3^+$ лимфоцитов, синтезирующих провоспалительный цитокин — $TNF\alpha$ по сравнению с детьми второй группы ($p < 0,05$) (табл. 4). Существовало различие в клинической картине: длительность фебрильной лихорадки в первой группе составила $2,67 \pm 1,20$ против $0,90 \pm 0,28$ дня во второй группе ($p = 0,01$).

Таблица 3

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у дошкольников с высоким и низким уровнями ТТГ, ($M \pm m$)

Показатель	I группа (высокий уровень ТТГ), n = 6		II группа (низкий уровень ТТГ), n = 14	
	M	m	M	m
ТТГ	3,07	0,15	1,82	0,16
TNK, %	6,54	3,75	0,97	0,27
$CD3, \times 10^9/\text{л}$ (реконвалесценция)	1,34	0,30	2,69	0,23
$CD4, \times 10^9/\text{л}$ (реконвалесценция)	0,66	0,13	1,35	0,12
$CD8, \times 10^9/\text{л}$ (реконвалесценция)	0,56	0,10	1,09	0,10
$CD3 + IFN\gamma + / \text{сп}, \%$ (реконвалесценция)	0,65	0,05	0,26	0,05
ИП (реконвалесценция)	2,25	0,25	0,25	0,31

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p < 0,05$.

Таблица 4

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у дошкольников с высоким и низким уровнями кортизола, ($M \pm m$)

Показатель	I группа, n = 8 (высокий уровень кортизола)		II группа, n = 15 (низкий уровень кортизола)	
	M	m	M	m
Кортизол, Нмоль/л	760,47	74,60	380,21	39,60
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	12,70	2,87	8,35	0,23
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	7,33	2,78	4,15	0,40
Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$	0,55	0,10	0,37	0,03
Ig M (реконвалесценция)	2,33	0,27	1,43	0,10
ЦИК (реконвалесценция)	85,00	31,53	43,00	6,09
$CD3 + TNF-\alpha \text{ ст.}, \%$ (реконвалесценция)	27,05	0,75	16,11	1,54
$CD3 + IL-2 \text{ ст.}, \%$ (реконвалесценция)	16,00	0,30	8,43	1,19

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p < 0,05$.

Анализ показателей адаптивного иммунитета в динамике болезни у пациентов I группы (с высоким стартовым уровнем кортизола) выявил увеличение уровня иммуноглобулинов М ($p=0,001$) и циркулирующих иммунных комплексов ($p=0,01$). В ответ на антигенное воздействие под влиянием кортизола возрастало число $CD3^+$ лимфоцитов, содержащих TNF α и IL2 ($p=0,01$), увеличивался их функциональный резерв, медианы индексов стимуляции равны 166,25 [69,50 – 263,00] и 94,8 [32,60 – 157,00] против 55,00 [42,00 – 78,88] и 27 [16 – 42,67] во второй группе, $p<0,05$ соответственно.

На фоне высокого уровня ТТГ у школьников при энтеровирусном менингите (табл. 5), в отличие от II группы (со сниженным уровнем ТТГ) больных, в острую стадию заболевания отмечались лимфоцитоз за счет CD20, CD3, CD4 ($p<0,05$), возрастание спонтанного НСТ-теста ($p=0,01$). При этом в первой группе длительность менингеальных симптомов была в 1,5 раза короче, чем во второй ($2,6\pm 0,17$

против $4\pm 0,3$ дня, $p=0,01$). В период реконвалесценции в I группе увеличилось число стимулированных $CD3^+$ TNF α -лимфоцитов, способствующих активации кислородзависимого киллинга и доминированию клеточного иммунитета над гуморальным (возросло соотношение Th1/Th2, $p<0,05$).

Изменения иммунного статуса у школьников I группы (с высоким стартовым уровнем кортизола) в основном, касались периода реконвалесценции и проявлялись ростом цитокинсинтезирующего резерва TNF α , IL2-содержащих Т-лимфоцитов, регулирующих клеточный иммунитет. Высокий уровень кортизола способствовал активности моноцитарного фагоцитоза (табл. 6). Следует отметить, что у пациентов I группы медиана плеоцитоза составила $79 [53 – 165]\times 10^6/\text{л}$, во II группе – $124 [62 – 253]\times 10^6/\text{л}$ ($p=0,07$), но при этом в первой группе преобладали нейтрофилы ($77\pm 11\%$), а во второй группе нейтрофилы составили $48\pm 5\%$ ($p=0,001$).

Таблица 5

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у школьников с высоким и низким уровнями ТТГ, ($M\pm m$)

Показатель	I группа, n = 10 (высокий уровень ТТГ)		II группа, n = 31 (низкий уровень ТТГ)	
	M	m	M	m
ТТГ	3,26	0,20	1,63	0,10
CD 20, $\times 10^9/\text{л}$	0,39	0,03	0,29	0,02
CD 3, $\times 10^9/\text{л}$	1,88	0,24	1,28	0,08
CD 4, $\times 10^9/\text{л}$	0,95	0,10	0,62	0,04
НСТ сп., %	14,50	2,22	9,39	0,98
НСТст., % (реконвалесценция)	24,88	3,81	15,03	2,17
CD3 + TNF- α ст., % (реконвалесценция)	0,80	0,17	0,48	0,06
Th1/Th2 (реконвалесценция)	30,06	1,48	16,12	2,14

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p<0,05$.

Таблица 6

Показатели иммунного статуса при энтеровирусном менингите у школьников с высоким и низким уровнями кортизола, ($M\pm m$)

Показатель	I группа, n = 11		II группа, n = 33	
	M	m	M	m
Кортизол	683,01	21,69	412,71	20,28
Аф. Мон., $\times 10^9/\text{л}$ (реконвалесценция)	0,36	0,04	0,28	0,02
Кэф/стим TNF- α , (реконвалесценция)	145,01	39,20	47,04	6,17
Кэф/стим IL-2, (реконвалесценция)	93,44	26,40	36,16	5,25

В таблице приведены только значимые различия между двумя группами, $p<0,05$.

Таким образом, при энтеровирусном менингите у дошкольников (в острый период) имелись более выраженные изменения гормонального профиля, характеризующиеся высоким уровнем ТТГ и сТ4 на фоне сниженного трийодтиронина, что привело к изменению адаптивного иммунитета в виде выраженной Т-лимфопении в стадию реконвалесценции, активация Т-хелперов 1 типа в этот момент служила компенсаторным механизмом. Повышенный уровень кортизола стимулировал преимущественно врожденное звено иммунитета, чему способствовала субпопуляция регуляторных CD3⁺ лимфоцитов, синтезирующих TNF α и IL2.

Исследования эндокринного статуса детей 7–14 лет, заболевших менингеальной формой ЭВИ, выявило снижение уровня трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Уровень кортизола изменялся незначительно. При более детальном анализе показано, что на фоне увеличения уровня тиреотропного гормона у пациентов этого возраста регистрировались повышенные показатели клеточного звена иммунитета с дальнейшей стимуляцией CD3⁺TNF α ⁺. Изменения иммунного статуса детей 7–14 лет с высоким стартовым уровнем кортизола, в основном, касались периода реконвалесценции и проявлялись ростом цитокинсинтезирующего резерва TNF α , IL2-содержащих Т-лимфоцитов, увеличением активности моноцитарного фагоцитоза.

Независимо от возраста выявлена общая закономерность: низкий уровень трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный стартовый уровень ТТГ инициирует адаптивный иммунитет, кортизол — врожденный иммунитет.

Представленные данные по изучению системного иммунитета и эндокринной системы отражают изменения гомеостаза на фоне антигенной нагрузки.

Таким образом, при менингеальной форме ЭВИ у дошкольников (в острый период) наблюдались высокие показатели ТТГ и сТ4 на фоне сниженного трийодтиронина, что приводило к изменению адаптивного иммунитета в виде выраженной Т-лимфопении в стадию реконвалесценции, активация Т-хелперов 1 типа в этот момент, возможно, являлась компенсаторным механизмом. Повышенный уровень кортизола стимулировал преимущественно врожденное звено иммунитета, чему способствовала субпопуляция регуляторных CD3⁺ лимфоцитов, синтезирующих TNF α и IL2.

Эндокринный статус у детей 7–14 лет, заболевших менингеальной формой ЭВИ, характеризовался сниженным уровнем трийодтиронина в течение всего периода болезни и увеличением ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный уровень тиреотропного гормона у пациентов это-

го возраста способствовал повышенным показателям клеточного компонента адаптивного иммунитета с дальнейшей стимуляцией CD3⁺TNF α ⁺. Высокий стартовый уровень кортизола увеличивал цитокинсинтезирующий резерв TNF α , IL2-содержащих Т-лимфоцитов в периоде реконвалесценции. Независимо от возраста выявлена общая закономерность: низкий уровень трийодтиронина и увеличение ТТГ в период реконвалесценции. Повышенный стартовый уровень ТТГ инициирует адаптивный иммунитет, кортизол — врожденный иммунитет.

Заключение

Характер сдвигов в гормональном статусе у детей при менингеальной форме энтеровирусной инфекции можно трактовать как синдром нетиреоидных заболеваний (СНТЗ). Установлено, что низкий уровень сТЗ коррелирует со сроками санации ликвора ($r=0,4$, $p=0,04$) и показателями контрольного плеоцитоза ($r=0,6$, $p=0,03$), более длительная санация ликвора наблюдается у детей с низким стартовым уровнем сТЗ, отношение шансов (OR=7,3, 95% CI 0,9;67). Данный синдром вторичен и возникает как результат воздействия цитокиновой системы на щитовидную железу: фактора некроза опухоли- α и цитокинсодержащих субпопуляций CD3-лимфоцитов. Выявлено подавляющее влияние функционально активных CD3⁺TNF- α и CD3⁺IL-2 ($r=-0,4$, $p=0,03$) и секретированного TNF- α периферической крови ($r=-0,6$, $p=0,04$) на уровень трийодтиронина, что ведет к дисбалансу в нейрогуморальной регуляции адаптивного иммунитета в стадию реконвалесценции. Учитывая вышеописанное, необходимо включение осмотра врача-эндокринолога в план диспансерного наблюдения за реконвалесцентами серозных менингитов.

Литература

1. Аникеева Н. А. Динамика функции щитовидной железы при менингитах у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Аникеева. — Воронеж, 2011. — 24 с.
2. Ворошилова М. К. Энтеровирусные инфекции человека / М. К. Ворошилова. — М.: Медицина, 1979. — 358 с.
3. Фомин В. В. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей / Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А. — Свердловск.: Изд-во Уральского ун-та, 1991. — 240 с.
4. Хаманова Ю. Б. Энтеровирусные менингиты / Ю. Б. Хаманова, О. А. Чеснакова, Л. Г. Беседина // Избранные лекции по неврологии детского возраста / Под ред. О. П. Ковтун, О. А. Львовой. — Екатеринбург: Изд-во УГМА, 2009. — С. 347-360.
5. Энтеровирусная инфекция: Новые аспекты / Бочаров Е. Ф. [и др.]. — Новосибирск: Наука. Сиб. Отделение РАМН, 1990. — 224 с.
6. Яглова Н. В. Синдром нетиреоидных заболеваний при остром бактериальном эндотоксикозе: патогенетические

механизмы и методы коррекции / Н.В. Яглова // Вестник Российской Академии медицинских наук. — 2013. — № 3. — С.24-32.

7. De Groot L.J. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 Jan; 84 (1): 151-164.

8. Joosten K., de Kleijn E., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000 Sep; 85(10):3746–53.

9. Kapcala L. P. The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1995 Dec;771:419-37.

10. Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. Eur J Clin Invest 2011; 41 (2): 212–220.

References

1. Anikeeva N.A. Dinamika funktsii schitovidnoi zhelezy pri meningitach u detei [Dynamics of thyroid function with meningitis in children] [avtoreferat dissertatsii] Voronezh (Russia); 2011. 24 p. (in Russian).

2. Voroshilova M.K. Enterovirus infection of human. Moscow: 1979. (in Russian).

3. Fomin V.V., Kozlova S.N., Knyazev Y.A. Hypothalamic-pituitary system, and the immune response in infectious-communicable diseases in children. Sverdlovsk: 1991. (in Russian).

4. Khamanova Y. B., Chesnakova O. A., Besedina L.G. Enteroviral meningitis // Selected lectures in pediatric neurology. Ekaterinburg: 2009. (in Russian).

5. Enterovirus infection: New Aspects / Bocharov E.F. [et al.]. — Novosibirsk. 1990. (in Russian).

6. Yaglova N.V. Netireoidnyh Syndrome disease in acute bacterial endointoxication: pathogenetic mechanisms and methods of correction. Vestnik Rossiiskoi akademii nauk. 2013. № 3. - S.24-32.

7. De Groot L.J. Dangerous dogmas in medicine: the nonthyroidal illness syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999 Jan; 84 (1): 151-164.

8. Joosten K., de Kleijn E., Westerterp M., et al. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000 Sep; 85(10):3746–53.

9. Kapcala L. P. The protective role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis against lethality produced by immune, infectious, and inflammatory stress. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1995 Dec;771:419-37.

10. Pappa T. A. The nonthyroidal illness syndrome in the non-critically ill patient. Eur J Clin Invest 2011; 41 (2): 212–220.

Авторский коллектив:

Сабитов Алебай Усманович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Свердловской области по инфекционным болезням у детей; тел.: 8(343)214-86-69, e-mail: postdiplom@usma.ru.

Хаманова Юлия Борисовна — доцент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: yngi@inbox.ru

Чеснакова Ольга Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней и клинической иммунологии Уральского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: yngi@inbox.ru

Овчинникова Анна Оганесовна — врач инфекционного отделения № 6 Городской клинической больницы № 40; тел.: 8 (343)266-95-37, e-mail: infek2014@gmail.com

Беляева Светлана Владимировна — заведующая лабораторией биохимии Клинико-диагностического центра, к.б.н.; тел.: 8 (343)205-82-61, e-mail: BSV@kdc-lab.ru.

ТУЛЯРЕМИЯ У ДЕТЕЙ В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

Т.Н. Углева¹, В.А. Пахотина¹, В.Г. Шаляпин², А.Ю. Курганская²

¹ Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

² Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Россия

Tularaemia in children in Khanty-Mansiysk autonomous District-Ugra

T.N. Ugleva¹, V.A. Pahotina¹, B.G. Shalagin², A.Yu. Kurganskaja²

¹ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

² Regional Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

Резюме

Целью наших исследований явился анализ заболеваемости и клинического течения туляремии у детей в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) за период 2007–2015 гг. Наиболее высокий уровень заболеваемости туляремией в ХМАО отмечен в 2013 г. в г. Ханты-Мансийске (1036,6 ‰), преимущественно городских жителей (91 %). Среди заболевших (1005 человек) доля детей (157 человек) составила 16 %. Доминирующей клинической формой туляремии (98 %) диагностирована язвенно-бубонная (ульцерогландулярная), легкой (18 %) и средней степени тяжести (82 %). Рассмотрены клинические проявления туляремии у 62 детей в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, госпитализированных в детское инфекционное отделение за период с 19 августа по 3 сентября 2013 г. Основными клиническими проявлениями туляремии у детей была триада симптомов: изъязвления кожи, лихорадка и лимфаденит. Преобладали бедренные и паховые лимфадениты (55 %), реже – в области головы и шеи (29 %), затем подмышечные (16 %). Ультразвуковое исследование лимфатических узлов с цветовым доплеровским картированием позволяло оценить динамику процесса и выявить наличие абсцедирования (5 %). У 77 % заболевших отмечалась фебрильная лихорадка (4,0 ± 0,28 суток), сопровождающаяся ознобом, болями в мышцах, суставах и костях, вялостью, снижением аппетита (26 %), сыпью по всей поверхности тела (24 %), развитием анемии (35 %). У 18 % пациентов наблюдалась умеренная протеинурия (до 1 г/л), наличие кетоновых тел и ацетона в моче. У 94 % детей с туляремией выявлены воспалительные изменения крови в виде умеренного лейкоцитоза, повышение СОЭ, увеличение уровня С-реактивного белка. Показана высокая эффективность лечения туляремии у детей антибиотиком из группы аминогликозидов – амикацином. Приводятся 2 клинических наблюдения.

Ключевые слова: туляремия, дети, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение.

Введение

Туляремия (Tularemia) – острая инфекционная болезнь, характеризующаяся лихорадкой, общей интоксикацией, поражением лимфатического ап-

Abstract

The aim of our study was the analysis of morbidity and clinical course of tularemia in Khanty-Mansiysk autonomous District – Ugra for the period 2007–2015 timeframe. The highest incidence of tularemia in the Khanty-Mansiysk noted in the year 2013 (1036.6 ‰/0000), mainly urban residents (91 %). The proportion of children among the sick (1005 people) accounted for 16 %. Reviewed the clinical manifestations of tularemia among hospitalized children in 62 children's infection Department for the period from 19 August to September 3, 2013 year ranging in age from 2 months to 18 years. The dominant clinical form of tularemia (98 %) diagnosed ulceroglandular, easy (18 %) and moderate (82 %). The main clinical manifestations of tularemia in children was a triad of symptoms: ulcer of skin, fever, and lymphadenitis. Dominated femoral and inguinal lymphadenitis (55 %), and in the head and neck region (29 %), somewhat less frequently axillary (16 %). Ultrasonography of lymph nodes with color Doppler mapping (Colour Doppler Imaging – CDI) allows you to assess the dynamics of the process and identify the presence of absceding (5 % of cases). 77 % of cases have highlighted the febrile fever (39-40 °C), lasting an average of 4.0 ± 0.28 days. 26 % of children noted chills, pain in muscles, joints and bones, weakness, loss of appetite, 24 % there was a rash all over the body surface, 35 % of patients have appeared anemia, 18 % of patients have proteinuria was observed (up to 1 g/l), the presence of acetone and ketone bodies in the urine. At 94 % of children with tularemia detected blood inflammatory changes in the form of moderate Leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate, an increase in the level of c-reactive protein. Shows the high efficiency of treatment with an antibiotic in children of tularemia aminoglycoside-amikacin. Are 2 clinical observation.

Key words: tularemia, children, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment.

парата, кожи, слизистых оболочек, а при аэрогенном инфицировании – легких и относится к зоонозам с природной очаговостью. Восприимчивость к туляремии людей почти 100%. Туляремия отли-

чается многообразием ворот инфекции. Клинические формы болезни тесно связаны с воротами инфекции [1]. Туляремия регистрируется среди всех возрастных групп населения, независимо от пола и расовой принадлежности. Примерно 20% среди заболевших туляремией людей в США — это дети [2]. Широкое распространение туляремии во всем мире определяет внимание специалистов к этой проблеме. Туляремия эндемична или потенциально эндемична в 47 странах. Природные очаги туляремии существуют в Северной Америке, Европе, Австралии и в значительной части Азии [3, 4]. Исследователи отмечают рост зоонозных бактериальных инфекций у людей в последние годы, в частности в 2015 г. В течение 2001–2010 гг. в США зарегистрировано 1208 случаев туляремии человека, в том числе в течение 11 месяцев 2015 г. — 235 случаев, 1 смертельный исход [5]. В Российской Федерации в последние десятилетия прослеживается четкая направленность к расширению территорий, где регистрируется активность природных очагов туляремии и заболеваемость среди населения. В 1993–1998 гг. вспышки туляремии трансмиссивного характера зарегистрированы среди населения в Ростовской области и Республике Башкортостан, водного — в Смоленской области, промышленного — в Оренбургской области, пищевого (молочного) — в г. Москве [6]. В 2013 г. в Ханты-Мансийске и Ханты-Мансийском районе произошла крупная вспышка туляремии с трансмиссивным механизмом передачи с числом пострадавших 1005 человек [7]. В 2015 г. на территории РФ зарегистрирован 71 случай заболевания людей туляремией [8].

Особенностью заболеваемости туляремией в настоящее время является преобладание среди заболевших (более 70%) городских жителей, не привитых против этой инфекции, и возрастание числа заболевших детей в возрасте до 14 лет [9]. В последние десятилетия природные экосистемы подвергаются возрастающему антропогенному прессу. В результате изменения экосистем увеличилась интенсивность распространения природно-очаговых заболеваний [10]. Интенсивность антропогенного воздействия на ландшафтные комплексы приводит к изменению эпизоотологической и эпидемиологической значимости носителей и переносчиков туляремии. Расширяется ареал возбудителя туляремии, что способствует увеличению инфицированности городского населения [11]. В условиях добровольной реализации иммунопрофилактики имеются значительное число непривитых лиц в эндемичных районах, а также лица, рефрактерные к вакцинации, поэтому существует реальная угроза возникновения новой эпидемии. Постоянно существует группа людей, восприимчивых к туляремии с высоким риском развития тяжелых форм болезни. Территория Ханты-Мансийского автономного округа — Югры

(ХМАО), занимающего бассейн среднего течения Оби и нижнего течения Иртыша, характеризуется наличием стойких природных очагов туляремии пойменно-болотного типа. Анализ многолетней заболеваемости свидетельствует о высокой активности и стойкости очагов туляремии. В период 1930–1950 гг. вспышечная заболеваемость туляремией регистрировалась на всей территории округа [12, 13]. Значительная вспышка была отмечена в 1983–1985 гг. в Кондинском, Ханты-Мансийском, Октябрьском районах и г. Ханты-Мансийске с показателями заболеваемости в пределах от 326,2 до 453,7 на 100 тыс. населения [14]. В период 1990–2012 гг. в ХМАО было зарегистрировано 40 случаев туляремии, а в период 2013–2015 гг. — 1035. Только за два месяца (с 19 августа по 15 октября) 2013 г. диагностировано 1005 случаев туляремии, в том числе 157 среди детей. В 2014 г. на территории ХМАО зарегистрировано 19 случаев заболеваемости в Березовском районе (66,29 на 100 тыс. населения), из них 5 случаев среди детей (26,3%) [7]. Наблюдение и оценка состояния здоровья населения позволяют обеспечить комплексный подход в диагностике, лечении и профилактике туляремии у детей.

Цель исследования — анализ заболеваемости, эпидемиологические и клинические особенности течения туляремии у детей на территории ХМАО на современном этапе.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ статистической отчетности за период 2007–2015 гг. о состоянии иммунопрофилактики детского населения против туляремии на основе официальных информационных материалов управления Роспотребнадзора по ХМАО. Проведено клинико-эпидемиологическое исследование 150 случаев туляремии у детей г. Ханты-Мансийска и анализ 62 историй болезни (ф.№ 003/у) за период с августа по сентябрь 2013 г. Проводился сбор необходимой эпидемиологической информации у больных (подозреваемых) туляремией в виде анкетирования. Клиническое обследование пациентов включало: общий анализ крови, анализ мочи, биохимический анализ крови, определение С-реактивного белка, ультразвуковое исследование лимфатических узлов с цветовым доплеровским картированием (ЦДК). Диагноз туляремии был установлен на основании эпидемиологического анализа и характерной клинической картины, а также подтвержден лабораторными исследованиями с помощью туляремийного диагностикума методом реакции агглютинации с сывороткой крови (ФГУП «НПО Микроген»). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ Statistica, Excel. Достоверность различий сравниваемых показателей проводили с

помощью критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2007 – 2015 гг. на три административные территории ХМАО (г. Ханты-Мансийск, Ханты-Мансийский, Березовский районы) приходилось более 98,5% случаев туляремии ($p < 0,05$). Наиболее высокий уровень заболеваемости туляремией за анализируемый период был зарегистрирован в 2013 г. с вовлечением в эпидемический процесс детей до 18 лет – 157 (15,6%) из 1005 заболевших туляремией. По данным Центра гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе, Роспотребнадзора, регистрируемая заболеваемость туляремией в г. Ханты-Мансийске в 2013 г. ($1036,6 \text{ ‰}_{0000}$) характеризовалась превышением окружного ($63,4 \text{ ‰}_{0000}$) и федерального ($0,74 \text{ ‰}_{0000}$) показателей в 16 – 1400 раз соответственно. Случаи туляремии регистрировались среди детей до 1 года (3 случая) и в возрастных группах от 1 года до 18 лет, в том числе в допрививочном возрасте (до 7 лет) – 56 детей ($616,2 \text{ ‰}_{0000}$). Заболеваемость школьников составила $1028,1 \text{ ‰}_{0000}$. Заболеваемость взрослого населения составила $69,3 \text{ ‰}_{0000}$. В структуре заболевших туляремией дети, не привитые против этой инфекции, составили $80,4 \pm 10,5\%$. Особенностью эпидемической ситуации за период 2013 – 2015 гг. является доминирующая регистрация случаев туляремии среди жителей г. Ханты-Мансийска, включая детское население (91%).

По анамнестической информации среди заболевших туляремией детей, нами не установлено присасывание клещей, употребление воды из случайных водисточников, дикоросов в природе, наличие грызунов в жилых помещениях. У всех детей, обратившихся за медицинской помощью, отмечены как единичные, так и множественные укусы насекомыми. Известно, что в природных очагах пойменно-болотного типа, приуроченных к пойменным лугам, к долинам рек и озер, в поддержании эпизоотий среди грызунов и заражении людей участвуют клещи, комары, слепни, мошки, мокрецы и кровососущие мухи при кровососании или втирании их испражнений в кожу или слизистые оболочки, обуславливая

формирование эпидемического процесса туляремией трансмиссивного происхождения [15]. Разновременность выходов различных видов двукрылых кровососущих обеспечивает трансмиссивный перенос инфекции в течение всего летне-осеннего периода. Лёт мошек в пойме регистрируют с конца мая до первой декады июля с пиком в июне. Наличие слепней отмечено с мая по август, с двумя пиками в мае и июле. Комары рода *Aedes* отмечены с конца мая по сентябрь. Особенно часто в очагах пойменно-болотного типа возбудитель туляремии передается кровососущими комарами различных родов *Aedes* [16]. Сезон массового лёта этих комаров полностью совпадает с периодом трансмиссивной вспышки туляремии в г. Ханты-Мансийске в 2013 г.

Активизация эпизоотического процесса в природных очагах туляремии приводит к увеличению риска возникновения заболеваемости этой инфекцией. Часто предвестником осложнения эпизоотической ситуации служит увеличение численности мелких млекопитающих. В 2012 – 2013 гг. отмечена высокая эпизоотическая активность очагов туляремии в ХМАО, совпадающая с высокой численностью и активностью кровососущих насекомых, представляющих эпидемическую опасность для населения. Инфицированность мелких мышевидных грызунов (ММ) *F. tularensis* в 2012 и 2013 гг. в г. Ханты-Мансийске составила $50,0 \pm 3,4\%$ и $84,2 \pm 7,8\%$ соответственно. От мелких млекопитающих в ХМАО выделено три культуры возбудителя туляремии, получено 4,3% положительных пробы при исследовании кровососущих членистоногих [17].

При клинко-эпидемиологическом исследовании больных туляремией нами выявлены факторы, определяющие трансмиссивный характер эпидемической вспышки у детей в ХМАО, с участием неспецифического переносчика (комара): локализация входных ворот инфекции (место внедрения возбудителя) и образование первичного поражения (язвочки) преимущественно на открытых участках тела ($97,3 \pm 7,3\%$) (табл. 1).

Дети, больные туляремией, обращались в детское инфекционное отделение (ДИО) Окружной

Таблица 1

Локализация первичного поражения у детей, больных туляремией, в эпидемический сезон 2013 г. (n=150)

Открытые участки тела (Первичное поражение)	Количество детей		Закрытые участки тела (Первичное поражение)	Количество детей	
	Абс.	Отн. (%)		Абс.	Отн. (%)
Шея, лицо, голова	22	14,6	Ягодица	0	0
Кисть, предплечье	52	34,7	Туловище	0	0
Голень	28	18,7	Прочие	4	2,7
Стопа	20	13,3			
Бедро	24	16,0			
Итого:	146	97,3	Итого:	4	2,7

клинической больницы (ОКБ) ХМАО с 19 августа по 3 сентября 2013 г. Среди госпитализированных детей с туляремией ($n=62$) преобладали мальчики — 40 из 62 (64,5%). Возраст детей составил от 2 месяцев до 17 лет ($8,1 \pm 0,6$). При направлении в стационар у 56 (90,3%) детей был выставлен диагноз туляремии. Остальные пациенты госпитализировались с клиническими диагнозами: «Острый паховый лимфаденит», «Острый тонзиллит», «Острый подчелюстной лимфаденит», «ОРЗ, фарингит, гипертермический синдром», «Инфекционный мононуклеоз», «Острый подмышечный лимфаденит», «Острый лимфаденит лица, головы и шеи», «Острая кишечная инфекция». Поступили в стационар на 1–3-е сутки от начала заболевания 40 (64,5%) больных детей, 13 (21%) — на 3–5-е сутки и 9 (14,5%) — на 5–18-е сутки от момента заболевания ($4,0 \pm 0,4$). Длительность госпитализации составила от 1 до 18 дней ($9,0 \pm 0,4$). Сопутствующая патология отмечена у 4,8% пациентов (у 2 — бронхиальная астма, у 1 — тромбоцитопеническая пурпура).

Доминирующей клинической формой туляремии (98,3%) у госпитализированных детей г. Ханты-Мансийска диагностирована ulceroglandularная (язвенно-бубонная) и в 1 случае — ангинозно-бубонная. В изучаемый период у лиц в возрасте до 18 лет наблюдались две формы туляремии по степени тяжести: легкая (17,7%) и среднетяжелая форма (82,3%), тяжелых случаев и летальных исходов зафиксировано не было. По длительности течения заболевания преобладало острое течение (98,3%). Осложненное течение туляремии отмечено у 3 (4,8%) госпитализированных больных, обусловленное наличием вялотекущих лимфаденитов с абсцедированием, потребовавшим хирургического вмешательства.

Нами установлено типичное клиническое течение всех случаев заболевания. У всех больных заболевание имело острое начало. Ряд больных отмечали время появления первых клинических симптомов

болезни, связывая с укусом насекомого, в течение 1–5 дней после укуса. Основными клиническими проявлениями туляремии у детей была триада симптомов: изъязвления кожи, лихорадка и лимфаденит. В четверти случаев заболевания туляремией дети отмечали озноб, боли в мышцах, суставах, ломоту, вялость, снижение аппетита, а также со 2–3-х суток от начала заболевания — наличие сыпи (пятнисто-папулезной, пятнисто-везикулярной), распространяющейся по всей поверхности тела, независимо от места первичного аффекта (табл. 2).

Другие авторы также отмечают наличие сыпи у больных туляремией в 20% случаев [18]. По нашим данным, у 48 (77,4%) заболевших отмечался выраженный интоксикационный синдром, сопровождающийся повышением температуры тела в течение 1–3 дней после укуса до фебрильных цифр ($39,1 \pm 0,01^\circ\text{C}$) и только у 13 (21%) пациентов температурная реакция была в пределах $37,5$ – $38,5^\circ\text{C}$. У одного ребенка повышение температуры тела при поступлении в стационар зарегистрировано не было. Длительность лихорадки колебалась от 1 до 11 суток ($4,0 \pm 0,3$).

Формирование первичного аффекта у больных детей происходило в месте внедрения возбудителя в виде специфических туляремийных гранул с характерной клинической динамикой последовательно сменяющих друг друга пятен, папул, везикул, пустул с образованием язвы. Это обусловлено размножением возбудителя в месте входных ворот с развитием первичного аффекта на коже. При наблюдении за развитием патологического процесса в участке первичного поражения первоначально, в течение 1–3 дней после укуса, отмечалось появление болезненного и (или) зудящего красного пятна, с последующим образованием в его центре папулы, превращающейся в везикулу (пузырек) с мутным содержимым и пустулу (часто определяемую больными как фурункул) с некрозом в центре. После разрушения пустулы, отторжения некротических

Таблица 2

Характеристика инфекционного процесса туляремии у детей, госпитализированных в ДИО ($n=62$)

Симптом/синдром	Количество детей	
	Абс. ($M \pm m, \%$)	Отн. ($M \pm m, \%$)
Лимфаденит	62	$100,0 \pm 0,0$
Лихорадка	61	$98,4 \pm 1,6$
Первичный аффект	60	$96,8 \pm 2,2$
Анемия	22	$35,5 \pm 6,1$
Озноб, головная боль, боли в мышцах, ломота	16	$25,8 \pm 5,6$
Сыпь	15	$24,2 \pm 5,4$
Протеинурия, кетонурия	11	$17,8 \pm 4,6$
Рвота	5	$8,1 \pm 3,5$
Диарея	1	$1,6 \pm 1,6$

масс, через 3–5 дней и более формировалась язва под корочкой, с гнойным отделяемым, окруженная воспалительными изменениями кожи (отечность, гиперемия, зуд). Размеры первичного аффекта были от 2–3 до 6–8 мм. Заживление аффекта происходило с формированием рубчика у ряда больных уже в условиях стационара.

Болезненность и увеличение регионарных лимфатических узлов отмечено у 100% больных. Регионарный лимфаденит у госпитализированных детей формировался через 1–3 дня в соответствии с локализацией места внедрения возбудителя. Преобладали бедренные и паховые лимфадениты, реже — в области головы и шеи и затем — подмышечные (табл. 3).

Таблица 3

Локализация лимфаденита у детей с туляремией, госпитализированных в ДИО (n=62)

Локализация	Количество детей	
	Абс. (%)	Отн. (%)
Заушный	4	6,5
Подчелюстной	6	9,7
Шейный	8	12,9
Подмышечный	10	16,1
Бедренный и паховый	34	54,8
Всего	62	100,0

Наоборот, исследователи в Турции при обследовании 100 детей с туляремией в возрасте от 3 до 18 лет отметили явное преобладание шейной лимфаденопатии (92%) [19].

По нашим наблюдениям, кожные покровы над увеличенными лимфатическими узлами были неизменными, больные в первые 2–3 дня болезни

ощущали припухлость, болезненность в области пораженных лимфоузлов, усиливающуюся при пальпации. Максимального размера лимфоузлы достигали через 5–7 дней, составляя, по данным УЗИ обследования, от 8,0×6,3 мм до 37,0×18,0 мм (в среднем $22,8 \pm 3,9 \times 11,5 \pm 1,6$ мм), создавая конгломераты до 7–8 см и более. По результатам УЗИ лимфатических узлов с ЦДК, контуры лимфоузлов определялись отчетливо, структура была гипоехогенной, кровоток был повышен, в окружающих тканях отмечались эхо-признаки инфильтративного отека. Обратное развитие лимфаденитов происходило медленно, в течение 2–3 и более недель после выписки пациентов. Рецидив лимфаденита наблюдался у 1 (1,6%) ребенка.

На фоне токсикоза у 17,8% наших пациентов наблюдалась умеренная протеинурия (до 1 г/л), наличие кетоновых тел и ацетона в моче. Изменения не сопровождались нарушением функции почек, носили обратимый характер и отражали, по-видимому, реакцию на инфекционный токсикоз. В последующие несколько дней от начала заболевания у 35,5% пациентов наблюдалось снижение содержания гемоглобина и развитие анемии, в основном, в легкой форме (концентрация гемоглобина 95–119 г/л).

У большинства детей (94%) под воздействием *Francisella tularensis* регистрировались воспалительные изменения крови, вне зависимости от локализации очага воспаления. Воспалительные изменения в гемограмме проявлялись умеренным лейкоцитозом с нейтрофильным сдвигом влево, ускоренным СОЭ, увеличением С-реактивного белка (более 5 мг/л). По другим лабораторным показателям существенных отклонений не наблюдалось (табл. 4).

У большинства (74,2%) пациентов лейкоцитоз был умеренным (до 12×10^9 /л), СОЭ было выше возрастной нормы у 93,5% пациентов, уровень

Таблица 4

Лабораторные показатели инфекционного процесса туляремии у детей, госпитализированных в ДИО (n=62)

Показатель	M±m	min	max
Максимальное количество лейкоцитов, 10^9 /л	$9,8 \pm 0,5$	4,5	26,1
СРБ, мг/л	$26,0 \pm 24,8$	0,5	100,3
СОЭ, мм/ч	$21,8 \pm 1,1$	5	38
Общий белок, г/л	$67,5 \pm 1,1$	62,7	70,7
Альбумины, г/л	$39,9 \pm 0,8$	37,3	42,1
Общий билирубин, мкмоль/л	$5,8 \pm 0,5$	3,2	8,0
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), U/L	$20,6 \pm 3,8$	6,3	44
Аспартаминотрансфераза (АСТ), U/L	$33,4 \pm 3,4$	20,9	51,5
Мочевина, ммоль/л	$4,6 \pm 0,6$	3,1	7,0
Креатинин крови, мкмоль/л	$56,4 \pm 7,9$	38,1	91,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	$5,3 \pm 0,3$	4,6	6,6

СРБ у ряда пациентов достигал высоких значений (100 мг/л). При сравнении клинико-лабораторных данных заболевших детей дошкольного и школьного возраста обнаружено у детей до 7 лет достоверно более длительный период госпитализации и выше частота развития анемического синдрома, чем в старшей возрастной группе (табл. 5).

Лабораторное подтверждение диагноза туляремии проводили при наличии титра антител 1:100 при исследовании первой сыворотки, а также при четырехкратном нарастании титра антител в парных сыворотках в реакции РА. Диагноз туляремии лабораторно подтвержден у 40% обследованных детей. Реакция становилась положительной со 2-й недели болезни. Последними исследованиями показана возможность ранней лабораторной диагностики туляремии с помощью полимеразной цепной реакции [20].

Эффективность лечения и исход клинического проявления инфекции определяются своевременностью обеспечения этиотропной терапии. Для лечения туляремии у детей рекомендуют использовать левомицетин, гентамицин, эритромицин, цефалоспорины 3-го поколения в обычных дозах в течение 7–10 дней [21]. Нами отмечена высокая эффективность терапии туляремии у детей антибиотиком группы аминогликозидов – амикацином (amikacin) в 98% случаев, парентеральным путем введения из расчета 10–15 мг/кг/сут, при условии своевременного раннего применения с первых дней заболевания. На амбулаторном этапе у ряда детей применяли левомицетин или ципрофлоксацин внутрь. Продолжительность курса антибактериальной терапии составила 10–14 дней. Этиотропную терапию сочетали с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При выраженном интоксикационном синдроме применяли дезинтоксикационную терапию (внутривенное введение глюкозы, изотонического раствора хлорида натрия) у 14 (22,6%) детей. Опе-

ративное лечение абсцедирующих лимфаденитов проводилось у 6% больных детей.

В дальнейшем штаммы туляремийного микроба, выделенные в Ханты-Мансийске, оказались устойчивыми к эритромицину, ампициллину и цефалоспорином, но чувствительными к амикацину, тетрациклину, доксициклину и гентамицину [22].

Приводим примеры из наших наблюдений.

Клинический случай 1. Пациент А., 4 года 6 мес., проживает в г. Ханты-Мансийске, посещает детский сад, находился на стационарном лечении в ДИО ОКБ с 02.09.2013 по 19.09.2013 (18 дней) с основным диагнозом: туляремия, ульцерогландулярная форма, средней тяжести. Осложнение: острый гнойный подчелюстной лимфаденит слева. Иммунизация против туляремии не проводилась. Болен с 18.08.2013 г., когда появилось покраснение, отечность и болезненность в области левой щеки в месте укуса насекомого, подъем температуры тела до 39°C, вялость, снижение аппетита. Амбулаторно лечился у детского хирурга с диагнозом «абсцесс левой щеки, регионарный лимфаденит», в лечении получил курс флемоксина, сумамеда. При поступлении в ДИО на 16-й день заболевания первичный аффект располагался в области левой щеки, увеличенные лимфоузлы пальпировались в области шеи слева по передней поверхности m. sternocleidomastoideus диаметром 4–5 см, в подчелюстной области слева размером до 2 см, плотной консистенции, болезненные при пальпации, гиперемии кожи над ними не отмечалось. Температура тела при поступлении – 36,5°C, ЧСС – 114 уд/мин, ЧД – 22 в минуту. Анализ мочи общий: цвет желтый, прозрачная, реакция щелочная (pH 8,5), удельный вес 1010, реакции на белок, сахар, билирубин, ацетон качественно – отрицательные, эритроциты неизмененные – 3–5, лейкоциты в поле зрения – 0–1, клетки эпителия – 3–2 в поле зрения. Биохимический анализ крови: АЛТ – 12,9 U/L, АСТ – 31,4 U/L, альбумины – 40,1 г/л, креатинин – 40,9 мкмоль/л, мочевины – 3,1 ммоль/л, общий билирубин – 4,3 мкмоль/л,

Таблица 5

Клинико-лабораторная характеристика туляремии у детей различных возрастных групп, госпитализированных в ДИО (n=62)

Критерии	M±m		
	Дети до 7 лет, n = 25	Дети с 7 до 18 лет, n = 37	p
Возраст, лет	3,5±0,4	11,2±0,5	p<0,05
Госпитализация, день заболевания	4,1±0,7	4,3±0,4	p>0,05
Длительность госпитализации, дни	10,6±0,7	7,9±0,4	p<0,05
Длительность лихорадки, дни	3,4±0,4	4,4±0,4	p>0,05
Максимальный подъем температуры тела, °C	39,0±0,1	39,1±0,1	p>0,05
Максимальное количество лейкоцитов, 10 ⁹ /л	10,9±1,0	9,0±0,5	p>0,05
СОЭ, мм/ч	22,6±1,5	21,2±1,5	p>0,05
Анемия, %	64,0±9,6	16,2±6,1	p<0,05

прямой билирубин — 0,7 мкмоль/л. Реакция агглютинации с туляремийным диагностикумом положительная в высоких титрах от 06.09.2013 (20-й день болезни): 1:25 + + + +, 1:50 + + + +, 1:100 + + + +, 1:200 + + + +, 1:400 + +. Описание ультразвуковой картины увеличенных лимфатических узлов с цветовым доплеровским картированием от 03.09.2013 (осмотр на аппарате Acuson Sequoia 512, Siemens, США): в подчелюстной, шейной областях слева лоцируются гипозоногенные лимфоузлы размером до 23×12,5 мм, кровоток повышен. В проекции угла нижней челюсти слева лоцируется гипоанэхогенный конгломерат, общим размером 20,5×10 мм, контур неровный, четкий, при ЦДК сосудистые локусы преимущественно с одной стороны. Результаты общего анализа крови пациента А. приведены в таблице 6.

Проведенное лечение: амикацин в течение 10 дней, НПВС (ибупрофен), инфузионная терапия. После выписки из ДИО находился под наблюдением детского хирурга, 25.09.2013 г. было проведено вскрытие и дренирование левого подчелюстного лимфоузла в условиях хирургического стационара по поводу абсцедирования. Пациент был выписан домой 30.09.2013 г. Абсцедирование лимфоузла связано, вероятно, с поздним назначением амикацина (на 16-й день заболевания).

Клинический случай 2. Пациент Р., 14 лет, житель г. Ханты-Мансийска, учащийся средней школы, находился на стационарном лечении в ДИО ОКБ с 23.08.2013 по 30.08.2013 (8 дней) с основным диагнозом: туляремия, ульцерогландулярная форма, средней тяжести. Проживает в частном секторе. Вакцинирован от туляремии 17.03.2006. За несколько дней до заболевания был на рыбалке, отмечал множественные укусы комарами. Заболевание началось остро, 09.08.2013, с подъема тем-

пературы тела до 40°C, в области левой голени на месте укуса насекомого образовалась папула, появилась болезненность и увеличение лимфатических узлов в левой паховой области. Длительность лихорадки — 9 сут. Был переведен из хирургического отделения, где находился на лечении с диагнозом «острый паховый лимфаденит слева». Получил курс цефабола и сульфасина. Поступил в ДИО на 14-й день заболевания с жалобами на фурункул в области левой голени, выраженную болезненность в левой паховой области. При поступлении температура тела — 37°C, PS — 78, ЧД — 18, АД — 110/70 мм рт. ст. На задней поверхности средней трети левой голени определялась язва диаметром 4—5 мм с гнойным отделяемым, пальпировался конгломерат увеличенных паховых лимфоузлов слева, размером до 7—8 см, резко болезненный, кожа над ним не была изменена. Гемограмма: RBC $5,0 \times 10^{12}/л$, HGB 140 г/л, PLT $221 \times 10^9/л$, WBC $7,76 \times 10^9/л$, П 7%, NE 60,9%, LYM 22,2%, MON 8,9%, EO 3,5%, BA 1%, СОЭ 19 мм/ч. Анализ мочи общий: цвет желтый, прозрачная, pH 5,5, удельный вес 1020, реакции на белок, сахар, билирубин, ацетон качественно — отрицательные, эритроциты — 0, лейкоциты — 0 в поле зрения. Реакция агглютинации с туляремийным диагностикумом положительная в высоких титрах от 24.08.2013 (15-й день болезни): 1:25 + + + +, 1:50 + + + +, 1:100 + + + +, 1:200 + + + +, 1:400 + + + +, 1:800 + +. Описание ультразвуковой картины увеличенных лимфатических узлов с цветовым доплеровским картированием от 15.08.2013 (осмотр на аппарате Acuson Sequoia 512, Siemens, США): в паховой области слева лоцируется цепочка увеличенных гипозоногенных лимфоузлов, неправильной формы, максимальным размером до 29×12 мм, кровоток повышен, вокруг лимфоузлов лоци-

Таблица 6

Анализ крови общий пациента А., возраст — 4 года 6 мес., диагноз — туляремия

Наименование	Ед. изм.	03.09.2013	18.09.2013
Гемоглобин	г/л	113	114
СОЭ	мм/ч	19,0	10,0
Лейкоциты	$10^9/л$	6,9	6,4
Эритроциты	$10^{12}/л$	4,53	4,70
Тромбоциты	$10^9/л$	453	265
Гематокрит	%	34,8	36,5
Палочкоядерные нейтрофилы	%	1,0	0
Сегментоядерные нейтрофилы	%	36,0	46,0
Лимфоциты	%	51,0	37,0
Моноциты	%	8,0	15,0
Эозинофилы	%	4,0	2,0

руются ткани с признаками инфильтративного отека, справа лоцируются лимфоузлы до 14×4 мм типичной структуры и кровотока. В области инфильтрации в верхней трети левого бедра (от 19.08. 2013) лоцируется лимфоузел пониженной эхогенности, овоидной формы, размером 37×18 мм, с ровным четким контуром, с перегородкой, с характерным кровотоком. Через неделю (26.08.2013) размеры лимфоузлов уменьшились, контуры их четкие, неровные, кровоток был повышен, дифференцировка на слои прослеживалась. Гемограмма при выписке: RBC $4,78 \times 10^{12}/л$, HGB 138 г/л, PLT $201 \times 10^9/л$, WBC $8,0 \times 10^9/л$, П 3%, NE 50%, MON 8,0%, EO 9%, BA 0%, СОЭ 11 мм/ч. Проведенное лечение: амикацин, ибупрофен. Выписан с признаками клинического выздоровления, в месте внедрения *F. tularensis* сформировался рубчик 4 мм.

Заключение

Таким образом, за анализируемый период (2007–2015 гг.) на территории ХМАО наиболее высокий уровень заболеваемости туляремией был зарегистрирован в 2013 г., с вовлечением в эпизоотический процесс детей до 18 лет (16%), в том числе до 7 лет (36% из числа заболевших), с преобладанием городских жителей (91%), не привитых против этой инфекции ($80,4 \pm 10,5\%$). Клинико-эпидемиологическое исследование больных туляремией детей свидетельствовало о трансмиссивном характере эпидемической вспышки у детей в ХМАО, с участием неспецифического переносчика — комаров различных родов *Aedes*, в сезон их массового лета, при этом источником инфекции являются мелкие мышевидные грызуны. Доминирующей клинической формой туляремии у госпитализированных детей установлена ulceroglandularная (98%), легкой (18%) и средней степени тяжести (82%), с преимущественной локализацией места укуса в нижние конечности и развитием у 55% заболевших бедренного и пахового лимфаденита. Особенностью клинического течения туляремии у детей являются выраженный интоксикационный синдром, проявляющийся фебрильной лихорадкой (77%), ознобом с мышечными и суставными болями (26%), формирование первичного аффекта с образованием язвы (98%) и регионарного лимфаденита к месту внедрения возбудителя (100%). Реже наблюдалось наличие сыпи (24%) и развитие анемии на фоне инфекционного процесса (35%), чаще у детей в возрасте до 7 лет (64%). Симптомы обычно проявляются в течение 1–5 дней после укуса. Воспалительная реакция крови характерна для большинства (94%) детей с туляремией в виде умеренного лейкоцитоза, ускоренного СОЭ ($21,8 \pm 1,1$ мм/ч), повышением С-реактивного белка. Ультразвуковое исследование лимфатических узлов с ЦДК позволяет оценить динамику процес-

са и выявить наличие абсцедирования (5%). Показана высокая эффективность ранней этиотропной терапии туляремии антибиотиком группы аминогликозидов — амикацином.

Считаем, что для обеспечения раннего активного выявления больных туляремией необходимо детей всех возрастных групп в эпидемический сезон (с июля по сентябрь) при обращении за медицинской помощью со стойкой фебрильной лихорадкой, формированием лимфаденита и наличием в анамнезе укусов насекомыми обследовать на туляремию. Существует необходимость совершенствования ранней лабораторной диагностики туляремии у детей.

Литература

1. Руководство по инфекционным болезням / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. — 3-е изд., доп. и перераб. — СПб.: «Издательство ФОЛИАНТ», 2003. — 1040 с.
2. Марри, Д. Инфекционные болезни у детей / Д. Марри; пер. с англ. — М.: Практика, 2006. — С. 435–439.
3. Инфекционные болезни : национальное руководство + CD / ред. Н.Д. Ющук, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1056 с.
4. Shazia Karmali, Andrew Amato-Gauci, Andrew Ammon, Martin McKee. Инфекционные заболевания в Европе и Центральной Азии // Система здравоохранения и проблемы инфекционных заболеваний. Опыт Европы и Латинской Америки: Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения. — 2009. — С. 92–93.
5. Tularemia in the US: Increase in cases, different states hardest hit. Posted by R.Herriman, December 4, 2015 [cited 01 Feb 2016]. Available from: <http://www.theglobaldispatch.com/tularemia-in-the-us-increase-in-cases-different-states-hardest-hit-12828/>.
6. Инфекционные болезни и эпидемиология : учебник / В.И. Покровский [и др.]. — 3-е изд., испр. и доп. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2013. — 1008 с.
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре в 2014 году: Государственный доклад. — П.: Управление Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу-Югре, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе-Югре», 2015.
8. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотическая и эпидемическая ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.]. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — Вып.1. — С. 28–32.
9. Мещерякова, И.С. Трансмиссивные эпидемические вспышки (групповые заболевания) туляремии в России в XXI веке. / И.С. Мещерякова [и др.]. // Дальневосточный журн. инф. патол. — 2014. — № 25. — С. 53–55.
10. Корабельников, И.В. Влияние антропогенной деятельности на распространение природноочаговых заболеваний в Республике Коми / И.В.Корабельников, Ю.И. Егорова // Дезинфекционное дело. — 2009. — № 4 — С. 36–38.
11. Арутюнов, Ю.И. Перспективы изучения природных очагов туляремии в Южном федеральном округе / Ю. И. Арутюнов, Б. Н. Мишанькин, И. Л. Пичурина // Эпидем инф болезни. — 2011. — № 1. — С. 51–55.
12. Мац, А.С., Бурганский Б.Х., Копит З.М.// Сборник науч. работ по природной очаговости и кишечным инфекциям на Урале.- Свердловск, 1957. — С. 90 — 93.
13. Мерлин, В.А.// Материалы юбил. конф. Уральской противочумной станции 1914 -1964 годы.- Уральск, 1964. — С. 326 — 348.

14. Простотина, Н.В. // Межобластная науч. практ конф. по природно-очаговым инфекциям. — Тюмень, 1961. С. 176-177.

15. Тарасов, В.В. Эпидемиология трансмиссивных болезней. / В.В. Тарасов. — М.: Изд-во МГУ, 2002. — 336 с.

16. Петров, В.Г. Фауна. Распространение и сезонная численность кровососущих членистоногих Волго — Актыбинской поймы / В.Г. Петров [и др.]. // Краевая эпидемиология и природная очаговость: тезисы докладов науч. сессии МЗ СССР, АМН СССР и ИЭиМ им. Гамалеи АМН СССР. — М., 1954. — С. 78-80.

17. Косилко, С.А. Эпидемиологическая ситуация по зоонозным, природно-очаговым инфекционным болезням в Сибири и на Дальнем востоке в 2013 г. и прогноз на 2014 г. / С.А. Косилко [и др.]. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2014. — Вып. 2 — С.53-57.

18. Tarnvik A. & Chu.C. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann N Y Acad Sci. 2007. 1105: 378 — 404.

19. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, et al. Tularemia in Children, Turkey, September 2009 — November 2012. Emerging Infect. Dis. — January 1, 2015; 21 (1); 1-7.

20. Кормилицына, М.И. Полимеразная цепная реакция в реальном времени в лабораторной диагностике туляремии / М.И. Кормилицына [и др.]. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии — 2015.- № 3 — С. 59 — 63.

21. Учайкин, В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. / Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамсиев О.В. — М.: ГЕОТАР-Медиа, 2011. — 688с.

22. Павлов, В.М. Характеристика штаммов туляремии микроба, выделенных от больных людей и мелких грызунов во время эпидемии туляремии в Ханты-Мансийске в 2013 г. / В.М Павлов [и др.]. // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — Вып. 2 — С. 58-62.

References

1. Lobzin, U.V. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam / Lobzin U.V. — Spb: FOLIO Publishing, 2003 (in Russian).

2. Murray, D. Infectious diseases in children. /Edited by Murray D. TRANS. from English. — M:Practice, 2006. — P. 435 — 439 (in Russian).

3. Yushchuk, N.D. Infekcionnye bolezni: nacionalnoe rukovodstvo / Yushchuk N.D, Vengerov J.I. — M.: GEOTAR-Media, 2010 (in Russian).

4. Shazia Karmali, Andrew Amato-Gauci, Andrew Ammon, Martin McKee. Infectious diseases in Europe and Central Asia// the health care System and problems of infectious diseases. The experience of Europe and Latin America: the European Observatory on systems and policies of zdravookhraneniya. 2009: 92-3.

5. Tularemia in the US: Increase in cases, different states hardest hit. Posted by R.Herriman, December 4, 2015 [cited 01 Feb 2016]. Available from: <http://www.theglobaldispatch.com/tularemia-in-the-us-increase-in-cases-different-states-hardest-hit-12828/>.

6. Pokrovskij, V.I. Infekcionnye bolezni i ehpidemiologiya: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2013(in Russian).

7. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Hanty-Mansijskom avtonomnom okrugue-YUgre v 2014 godu: Gosudarstvennyj doklad.— P.: Upravlenie Rospotrebnadzora po Hanty-Mansijskomu avtonomnomu okrugue-YUgre, FBUZ «Centr gigieny i ehpidemiologii v Hanty-Mansijskom avtonomnom okrugue-YUgre». 2015 (in Russian). .

8. Kudryavceva, T.YU. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2016;1: 28-32 (in Russian).

9. Meshcheryakova, I.S. Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. 2014; 25: 53-5 (in Russian).

10. Korabel'nikov, I.V. Dezinfekcionnoe delo. 2009; 4:36-8 (in Russian).

11. Arutyunov, YU. I. EHpidemiologiya i infekcionnye bolezni. 2011;1: 51-5 (in Russian).

12. Mac, A.S. Sbornik nauchnyh rabot po prirodnoj ochagovosti i kishechnym infekcijam na Urale. [Collection of scientific works on natural foci and intestinal infections in the Urals]. Sverdlovsk; 1957: 90-3 (in Russian).

13. Merlin, V.A. Materialy yubilejnoj konferencii Ural'skoj protivochumnoj stancii 1914 -1964 gody [Proceedings of the anniversary conference of the Ural anti-plague station 1914 -1964 years]. Ural'sk; 1964: 326-348 (in Russian). .

14. Prostotina, N.V. Mezhhoblastnaya nauchno- prakticheskaya konferenciya po prirodno-ochagovym infekcijam [Inter-regional scientific — practical conference of natural focal infections]. Tyumen'; 1961:176-7 (in Russian).

15. Tarasov, V.V. Ehpidemiologiya transmissivnyh boleznej. Moskva: Izd-vo MGU; 2002 (in Russian).

16. Petrov, V.G. Fauna. Rasprostraneniye i sezonnaya chislennost' krovososushchih chlenistonogih Volgo — Aktyubinskoj pojmy [Distribution and seasonal abundance of blood-sucking arthropods of the Volga — Aktyubinsk floodplain]. In: tezis dokladov nauchnoj sessii MZ SSSR, AMN SSSR i IEHiM im. Gamalei AMN SSSR: Kraevaya ehpidemiologiya i prirod-naya ochagovost' [Scientific session Ministry of health of the USSR, AMS USSR and Iaim them. Gamalei of medical Sciences of the USSR, the Regional epidemiology and natural focality]. Moscow; 1954. P. 78-80 (in Russian).

17. Kosilko, S.A. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2014;2:53-57 (in Russian).

18. Tarnvik A. & Chu.C. New approaches to diagnosis and therapy of tularemia. Ann N Y Acad Sci. 2007. 1105: 378 — 404.

19. Tezer H, Ozkaya-Parlakay A, Aykan H, et al. Tularemia in Children, Turkey, September 2009 — November 2012. Emerging Infect. Dis. — January 1, 2015; 21 (1); 1-7.

20. Kormilicyna, M.I. ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. 2015; 3:59-63 (in Russian).

21. Uchajkin, V.F. Infekcionnye bolezni u detej. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).

22. Pavlov, V.M. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2015;2:58-62 (in Russian).

Авторский коллектив:

Углева Татьяна Николаевна — доцент кафедры педиатрии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3467)304-115, + 7-950-500-62-83, e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

Пахотина Валентина Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

Шалыпин Владимир Григорьевич — заместитель главного врача по медицинской части Окружной клинической больницы, д.м.н.; тел.: 8(3467)390-002

Курганская Алена Юрьевна — заведующая детским инфекционным отделением Окружной клинической больницы; тел.: 8(3467)304-127, + 7-908-880-02-99, e-mail: kurganskayaau@okbhmao.ru

МУКОРМИКОЗ У ДЕТЕЙ С ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ И ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

Н.Н. Климко¹, С.Н. Хостелиди¹, Э.Г. Бойченко², А.С. Колбин², А.Г. Волкова³, М.О. Попова³, Т.С. Богомолова¹, Л.С. Зубаровская³, М.Б. Белогурова⁴, Н.В. Медведева⁴, Б.В. Афанасьев³

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

² Детская городская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴ Городская больница № 31, Санкт-Петербург, Россия

Mucormycosis in children with hematological and oncological diseases in saint-petersburg

N.N. Klimko¹, S.N. Khostelidi¹, E.G. Boychenko², A.S. Kolbin², A.G. Volkova³, M.O. Popova³, T.S. Bogomolova¹, L.S. Zuborovskaya³, M.B. Belogurova⁴, N.V. Medvedeva⁴, B.V. Afanasyev³

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

² Pediatric City Hospital № 1, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴ City Hospital № 31, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В проспективное многоцентровое исследование включили 20 детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями, осложнившимися мукормикозом. Возраст — от 3 до 17 лет (медиана — 11 лет), девочки — 60 %. Диагноз мукормикоза был установлен согласно критериям EORTC/MSG, 2008 (post mortem — 25 %). Установлено, что мукормикоз развивается преимущественно у больных острым лейкозом (70 %), на фоне длительного агранулоцитоза (медиана — 31 день) и лимфоцитопении (медиана — 33 дня) после интенсивной цитостатической и/или иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Возбудители: *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp. Заболевание начинается с поражения легких (65 %) и придаточных пазух носа (30 %), диссеминацию выявили у 45 % пациентов. Антимикотическую терапию (липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол, каспофунгин, амфотерицин В) проводили 75 % больных, хирургическое лечение — 30 %. Общая летальность в течение 12 недель составила 70 %.

Ключевые слова: мукормикоз, острый лейкоз, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, липидный комплекс амфотерицина В, позаконазол.

Введение

Мукормикоз — тяжелое осложнение, которое развивается преимущественно у иммунокомпрометированных больных, наиболее часто — в отделениях гематологии и трансплантации [1]. Количество публикаций о мукормикозе у детей в отечественной и зарубежной литературе невелико. Мы представляем описание случая успешного лечения мукормикоза легких у ребенка с апластической

Abstract

In prospective multicenter study were included 20 pediatric oncohematologic patients with mucormycosis. Age: 3 — 17 yy (median — 11), females — 60 %. The diagnosis was made according to EORTC/MSG 2008 criteria (post mortem — 25 %). The main underlying disease was acute leukemia (70 %), risk factors — prolong severe neutropenia (median — 31 d) and lymphocytopenia (median — 33 d) after cytostatic chemotherapy or hematopoietic stem cells transplantation. Etiology agents were *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus* spp. and *Rhizomucor* spp. Main sites of infection were lungs (65 %) and paranasal synuses (30 %), dissemination — 45 %. Antifungal therapy (amphotericin B lipid complex, posaconazole, caspofungin, amphotericin B) was used in 75 % patients, surgery — 30 %. Overall mortality in 12 weeks was 70 %.

Key words: mucormycosis, acute leukemia, *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus*, *Rhizomucor*, amphotericin B lipid complex, posaconazole.

анемией, а также результаты проспективного многоцентрового исследования мукормикоза у детей с гематологическими заболеваниями в Санкт-Петербурге (2004 — 2015 гг.).

Описание клинического случая

Пациент 11 лет поступил в отделение гематологии, онкологии и химиотерапии Детской городской больницы № 1 Санкт-Петербурга 01.09.2011 г.

с жалобами на бледность кожных покровов, кожный геморрагический синдром, рецидивирующие лакунарные ангины (2 эпизода за предшествующие 3 месяца). При поступлении в анализе крови — панцитопения, агранулоцитоз. На основании клинико-гематологических данных был установлен диагноз сверхтяжелой формы апластической анемии. Через неделю у ребенка на фоне агранулоцитоза развились фебрильная лихорадка и тяжелая некротическая ангина, потребовавшая массивной антибактериальной терапии (меропенем, амикацин, ванкомицин). После стабилизации инфекционного процесса был начат курс иммуносупрессивной терапии (ИСТ) антитимоцитарным иммуноглобулином (ATGAM), циклоспорином и глюкокортикостероидами. С учетом высокого риска развития инвазивного микоза (агранулоцитоз более 14 дней, применение иммуносупрессоров и

глюкокортикостероидов) проводили первичную профилактику вориконазолом в дозе 400 мг/сут.

Через 2 недели от начала ИСТ развился сухой малопродуктивный кашель, лихорадка, периодические боли в правой половине грудной клетки. Признаков дыхательной недостаточности и кровохарканья не было. При аускультации — ослабление дыхания и влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах правого легкого. На КТ грудной клетки — тотальная инфильтрация правого легкого смешанного характера (интерстициальная с элементами альвеолярной), симптом «булыжной мостовой», участок уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» на фоне выраженного усиления и отека междолькового интерстиция, а также выраженная прикорневая инфильтрация и увеличение бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 1).

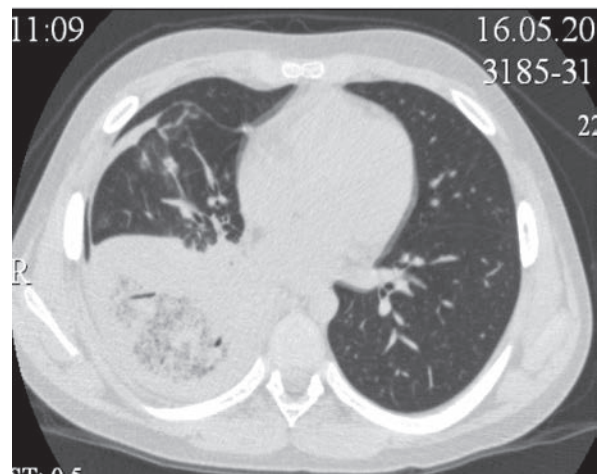
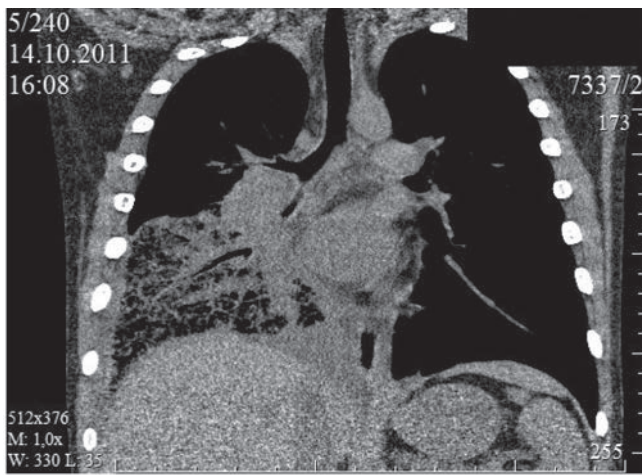


Рис. 1. КТ грудной клетки. Тотальная инфильтрация правого легкого смешанного характера

Выполнили фибробронхоскопию и чрезбронхиальную биопсию. При микроскопии биоптата ткани легкого и при посеве БАЛ был обнаружен обильный несептированный мицелий, ветвящийся под прямым углом (рис. 2). При посеве бронхоальвеолярного лаважа получили рост *Lichtheimia corymbifera*.

Был установлен диагноз «мукомикоз легких», в связи с чем прекратили иммуносупрессивную терапию и начали лечение липидным комплексом амфотерицина В (ЛКАмВ, 5 мг/кг/сут), которое продолжали, несмотря на умеренно выраженные изменения лабораторных показателей функции почек (гипокалиемия $K = 2,7 - 3,2$ ммоль/л, мочевины до 88,8 мг%, креатинин до 1,1 мг%).

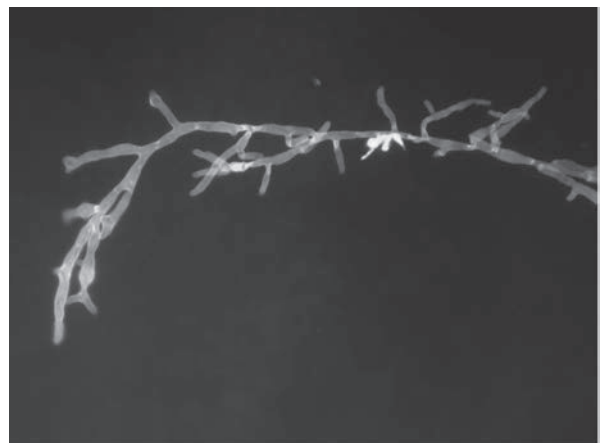


Рис. 2. Микроскопия БАЛ. Ув. $\times 400$

Наряду с этим, проводили стимуляцию милопоза колоние-стимулирующим фактором (G-CSF), и через 3 недели после начала курса ИСТ уровень гранулоцитов достиг 500 кл/мкл.

В связи с сохранением фебрильной лихорадки на 15-й день применения ЛКАмВ было принято решение о начале комбинированной антифунгальной терапии (добавили позаконазол по 800 мг/сут). Состояние больного постепенно улучшалось, уменьшилась выраженность инфекционного и легочного синдромов. При повторной фибробронхоскопии через месяц от начала антимикотической терапии была выявлена язва диаметром 2,0×1,0 см в устье промежуточного бронха справа, без признаков кровотечения. При посеве и микроскопии БАЛ грибов не выявили.

Через 2 месяца после начала антимикотической терапии на КТ (рис. 3) определяли субтотальные деструктивные изменения в нижней и средней долях правого легкого с максимальными изменениями в S6 по типу абсцедирования. Умеренное количество плеврального выпота справа с признаками организации. В левом легком очаговых и инфильтративных изменений не выявлено.

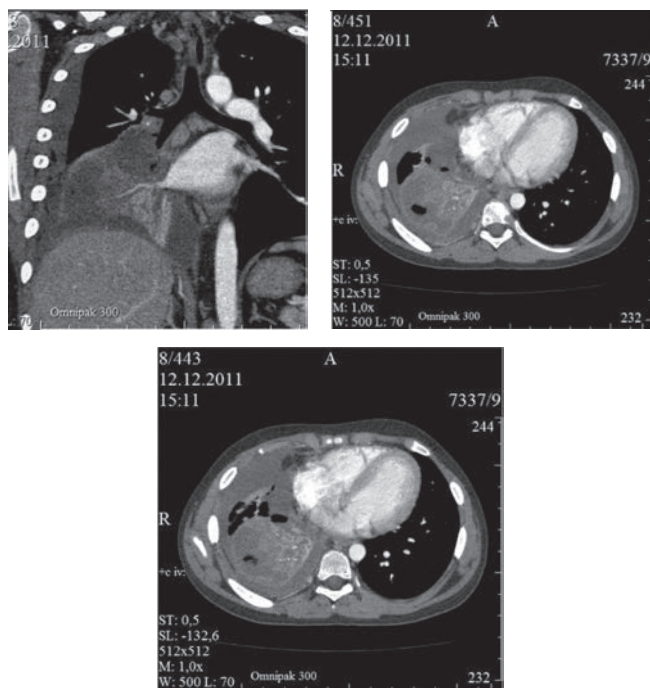


Рис. 3. МСКТ легких в режиме ангиографии через 2 месяца после постановки диагноза ИМ

Клинически состояние пациента оставалось достаточно стабильным, температура тела не повышалась, кашель не нарастал, кровохарканья не было.

С учетом формирования деструкции правого легкого в непосредственной близости к крупным сосудам, у ребенка имелся высокий риск развития угрожающего жизни кровотечения. В связи с этим

повторно обсуждали необходимость оперативного вмешательства, от которого родители пациента неизменно отказывались.

С 20.12.2011 г. по 30.12.2011 г. ребенка наблюдали в отделении торакальной хирургии университетской клиники Гейдельберга (Германия), где было принято решение отказаться от проведения хирургического вмешательства и рекомендовано продолжить антимикотическую терапию в прежнем объеме по месту жительства.

С 31.12.2011 г. продолжали антимикотическую терапию (ЛКАмВ и позаконазол) в ДГБ № 1 Санкт-Петербурга. На фоне проведенного лечения достигли частичной ремиссии апластической анемии и стабилизации мукормикоза. Самочувствие пациента было хорошим, состояние удовлетворительным, кровохарканья и признаков дыхательной недостаточности не было. По данным функциональных дыхательных проб пневматизация правого легкого улучшилась, что было обусловлено восстановлением проходимости промежуточного и среднедолевого бронхов.

На КТ от 17.01.2012 г. (рис. 4) отметили восстановление пневматизации верхней и средней долей правого легкого, с сохранением инфильтрации нижней доли. По данным фибробронхоскопии, язва в устье промежуточного бронха справа в стадии рубцевания, просвет промежуточного бронха был частично обтурирован грануляциями слизистой, но проходимость его восстановилась. При микроскопии БАЛ выявляли гифы мукормицета.

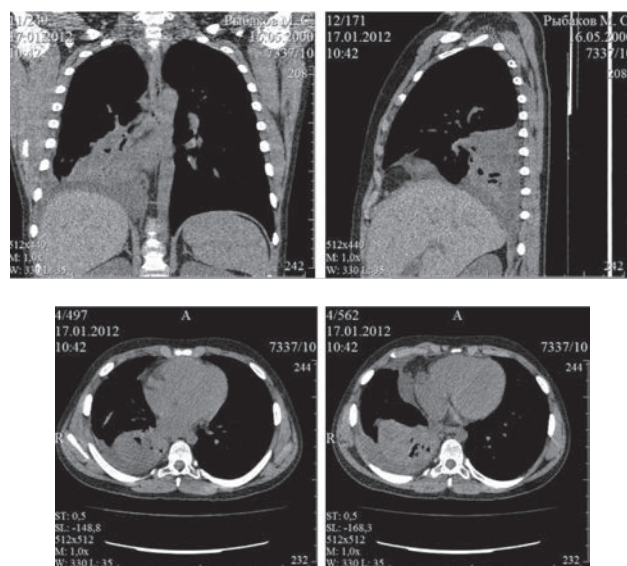


Рис. 4. МСКТ грудной клетки через 4 месяца от начала антифунгальной терапии

С учетом положительной динамики состояния пациента и высоким риском нефротоксичности на фоне планируемого возобновления применения циклоспорина, снизили дозу ЛКАмВ с 5 мг/кг

до 2,5 мг/кг/сут. Возобновили применение циклоспорина в дозе 2,5 мг/кг (50% от расчетной). Через 1,5 месяца комбинированную антимикотическую терапию (АМТ) завершили, продолжили применение позаконазола.

Через 8 месяцев антимикотической терапии функция внешнего дыхания восстановилась полностью. Клинически наблюдали положительную динамику. На КТ от 25.05.2012 г. отметили уменьшение размеров зоны инфильтративных изменений в виде полной регрессии фокуса уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» в средней доле правого легкого, сохранялась картина тотального ателектаза нижней доли на фоне перераздутой верхней доли правого легкого (рис. 5). При бронхоскопии было выявлено уменьшение в объеме грануляций в промежуточном бронхе. При микроскопии и посеве БАЛ мукормицеты не обнаружены.

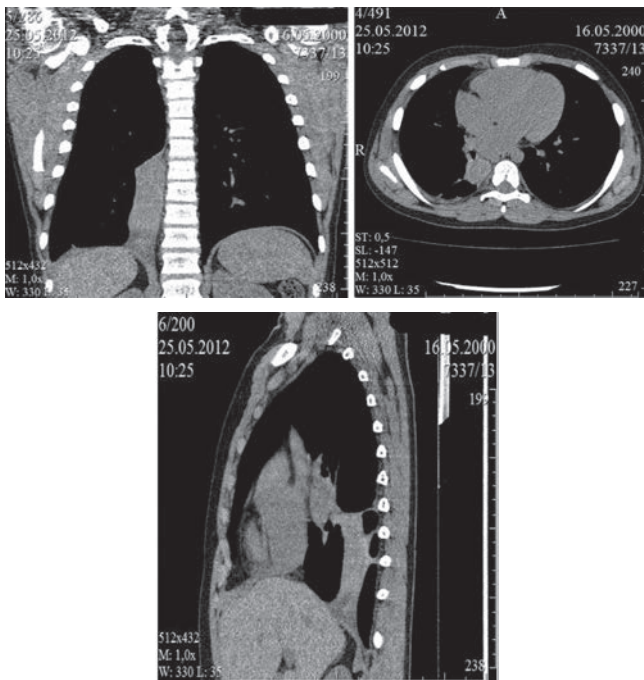


Рис. 5. МСКТ грудной клетки через 8 месяцев от начала заболевания

Общая продолжительность антимикотической терапии составила 243 дня, выраженных нежелательных явлений не было. Пациент получал ЛКАмВ в дозе 5 мг/кг/сут в течение 3 месяцев, еще 1,5 месяца — в дозе 2,5 мг/кг/сут, суммарная доза препарата составила 23 г. Терапию позаконазолом проводили непрерывно в течение 6 месяцев. Продолжительность комбинированной АМТ составила 137 дней. Выраженных побочных эффектов применения противогрибковых ЛС не было. В настоящее время у ребенка сохраняется

ремиссия основного заболевания и мукормикоза легких.

Материалы и методы

Настоящее исследование явилось проспективным, динамическим и обсервационным. Учитывали более 150 показателей, включающих данные об анамнезе основного заболевания, наличие факторов риска развития инвазивных микозов, результаты лабораторного и инструментального обследования, результаты лечения. Диагноз инвазивного мукормикоза был установлен на основании критериев Европейской организации по изучению и лечению рака (EORTC) и группы по изучению микозов (MSG) Национального института аллергологии и инфекционных заболеваний (NIAID) США [2, 3].

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows (версия 10.1). Также авторы провели анализ данных научной литературы за последние 10 лет в базах PubMed (январь 2016 г.), Scopus (январь 2016 г.) и Web of Science (январь 2016 г.). При поиске информации использовали следующие ключевые слова: aplastic anemia, mucormycosis, acute leukemia, children, pediatric patients.

Результаты и обсуждение

В период с 2004 по 2015 г. мы включили в исследование 20 детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями из 3 стационаров Санкт-Петербурга. Возраст — от 3 до 17 лет (медиана — 11 лет), девочек — 60%, мальчиков — 40%. У всех больных мукормикоз развился после длительного нахождения в стационаре (медиана — 40 ± 15 дней).

Установлено, что мукормикоз наиболее часто возникал у больных острым лейкозом — 70% (табл. 1).

Таблица 1

Фоновые заболевания

Нозология МКБ-10	n = 20	%
Острый лимфобластный лейкоз	7	35
Острый миелобластный лейкоз	7	35
Нейробластома	2	10
Миелодиспластический синдром	1	5
Миелоидная саркома	1	5
Анемия Фанкони	1	5
Апластическая анемия	1	5

Следует отметить, что на фоне первичной атаки и рецидива фонового заболевания мукормикоз развился у 80% больных, в периоде ремиссии — 20%.

Изучение факторов риска показало, что мукормикоз развивается на фоне выраженной ятрогенной иммуносупрессии. Все больные получали цитостатическую или иммуносупрессивную терапию, в среднем — 4 курса. Трансплантацию стволовых кроветворных клеток (ТКСК) проводили у 45% пациентов, которые длительно получали такролимус, сиролимус, алемтузумаб и другие иммуносупрессивные препараты для профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Глюкокортикостероиды в высоких дозах (1 мг/кг/сут) более 21 дня получали 40% больных. Длительный агранулоцитоз (медиана — 31 день) и лимфоцитопению (медиана — 33 дня) наблюдали у 90% пациентов.

Таблица 2

Факторы риска и фоновые состояния

Факторы риска и фоновые состояния	n = 20	
	Абс.	%
Цитостатическая или иммуносупрессивная терапия	20	100
Число курсов терапии	Медиана — 4 дня	
Агранулоцитоз	18	90
Длительность агранулоцитоза	Медиана — 31 день	
Лимфоцитопения	18	90
Длительность лимфоцитопении	Медиана — 33 дня	
Глюкокортикостероиды	8	40
Длительность приема глюкокортикостероидов	Медиана — 61 день	
Алло-ТКСК	9	45
РТПХ	9	45

Первичный очаг поражения наиболее часто локализовался в легких (65%) и придаточных пазухах носа (30%) (табл. 3).

Таблица 3

Клинические варианты мукормикоза

Клинические варианты	n = 20	
	Абс.	%
Поражение легких	13	65
Поражение придаточных пазух носа	6	30
Поражение кишечника	1	5

Дальнейшее распространение мукормикоза и вовлечение других органов и систем наблюдали у 45% больных.

Основными клиническими проявлениями были повышение температуры тела выше 38,5°C — 100%, кашель — 85%, локальный болевой синдром — 60%, а также кровохарканье — 35%.

Всем больным проводили инструментальные исследования: компьютерную томографию легких (КТ) и околоносовых придаточных пазух, по показаниям — магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковые исследования.

При мукормикозе легких очагово-инфильтративные изменения при КТ выявляли у 100% пациентов, двусторонние изменения — у 62%, признаки плеврита — у 31%. После выявления первичных изменений в легких прогрессию деструкции ткани легких наблюдали у 46% больных детей (симптом «ореола» у 23%, «обратного ореола» у 23%). КТ придаточных пазух носа выполнили 45% больных. Признаки синусита определяли у половины обследованных пациентов.

С целью идентификации возбудителя проводили забор патологического материала из очагов поражения. Исследовали следующие биосубстраты — промывную жидкость из бронхов, плевральную жидкость, спинномозговую жидкость, промывные воды придаточных пазух носа (ППН), кровь, биоптаты.

Наличие несептированного мицелия, ветвящегося под прямым углом, отмечали у 100% больных (рис. 6). У 60% больных получен рост микромицетов. Возбудителями мукормикоза были *Lichtheimia corymbifera* (42%), *Rhizopus* spp. (33%) и *Rhizomucor* spp. (25%).

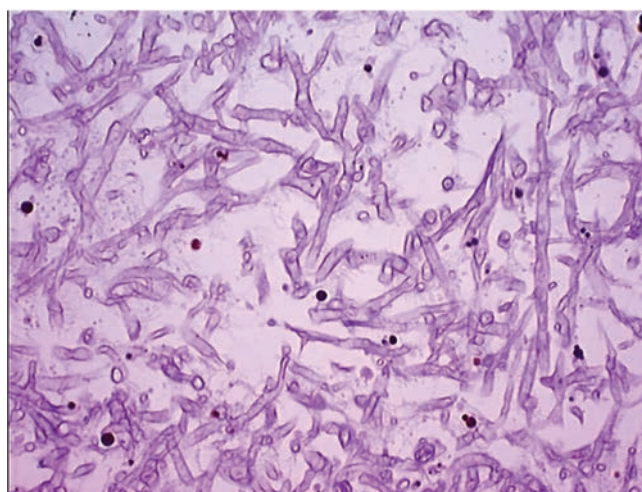


Рис. 6. Гистологическое исследование ткани легкого. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. ×400

Антимикотическую терапию проводили 75% больных (у 25% больных диагноз был установлен посмертно). Липидный комплекс амфотерицина В (3–5 мг/кг/сут) применяли у 80% больных, позаконазол (600–800 мг/сут) — у 60%, каспофунгин — у 47%, амфотерицин В (1–1,5 мг/кг/сутки) — у 13%, липосомальный АмВ — у 7%. У 27% больных развились признаки почечной недостаточности, что потребовало коррекции дозы амфотерицина В (АмВ). Комбинированную терапию получали

80% больных (каспофунгин и АмВ, каспофунгин и липидный комплекс АмВ, каспофунгин и позаконазол). Продолжительность лечения составила от 3 до 230 дней (медиана — 85), а комбинированной антимикотической терапии — 3 — 137 дней (медиана — 20 дней).

У 30% пациентов применение антимикотиков сочетали с хирургическим лечением. Проводили синусотомию, лобэктомию, резекцию ребер, резекцию кишечника, а также некрэктомию кожи и мягких тканей.

Общая выживаемость больных мукоормикозом в течение 3 месяцев составила 30%, в течение 12 месяцев — 25% (рис. 7). Средняя продолжительность жизни больных мукоормикозом составила 9 месяцев.

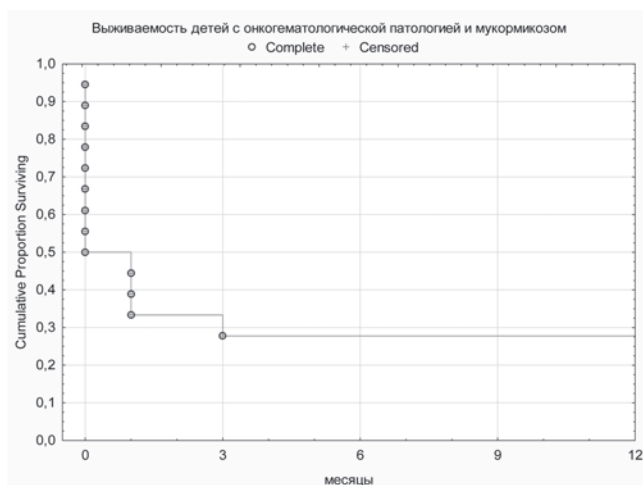


Рис. 7. Выживаемость онкогематологических больных с мукоормикозом в течение 12 месяцев

Мукоормикоз является одной из наиболее агрессивных и быстро прогрессирующих грибковых инфекцией с высокой атрибутивной летальностью [2, 4]. При этом количество публикаций о мукоормикозе у детей ограничено.

Анализ опубликованной литературы по ключевым словам (aplastic anemia, mucormycosis, acute leukemia, children, pediatric patients) показал, что основное число посвященных мукоормикозу у детей публикаций представляют собой описание клинических случаев. Из 106 найденных публикаций только в единичных статьях описаны когорты больных мукоормикозом детей, преимущественно по 10 — 12 пациентов. Только в посвященном мукоормикозу у детей обзоре общее количество включенных пациентов составило 157 (медиана возраста — 5 лет).

По данным литературы, мукоормикоз у детей развивается преимущественно на фоне онкогематологических заболеваний [5]. В европейских исследованиях основным фоновым заболеванием был острый миелоидный лейкоз (45% всех больных),

в аналогичном исследовании, проведенном в США, около 70% — это больные острым лейкозом [6, 7]. В группе наблюдаемых нами детей с мукоормикозом острые лейкозы также были основными фоновыми заболеваниями (ОМЛ — 35%, ОЛЛ — 35%).

Основными факторами риска развития мукоормикоза у детей являются длительный агранулоцитоз, иммуносупрессивная и высокодозная цитостатическая терапия, длительное применение ГКС [6, 7]. В нашем исследовании основными факторами риска были агранулоцитоз, лимфоцитопения и применение ГКС, а также ТКСК.

Известно, что клинические проявления мукоормикоза во всех возрастных категориях неспецифичны и во многом зависят от локализации инфекционного процесса. У детей с онкогематологической патологией наиболее часто выявляли поражение легких [5 — 8]. При этом отмечали лихорадку, кашель, одышку, локальные боли и кровохарканье [9, 10]. Мы выявили поражение легких с пульмональными симптомами у 65% больных, придаточных пазух носа — у 30%, а дальнейшую диссеминацию процесса — у 45%.

Выявление возбудителя требует многократного исследования лабораторного материала из очагов поражения, что часто трудно выполнимо ввиду тяжести состояния пациентов. Посмертно мы диагностировали мукоормикоз у 25% больных. Микроскопические признаки наличия микромицетов в биосубстратах обнаружили у всех больных. Результаты посевов были позитивными у 60% пациентов.

Согласно зарубежным данным, основными возбудителями мукоормикоза у детей с онкогематологической патологией являются *Lichtheimia corymbifera* (40 — 50%) и *Mucor* sp. (30%), реже — *Rhizomucor* spp и *Rhizopus* spp [5 — 7]. В нашей когорте больных возбудителями мукоормикоза были *Lichtheimia corymbifera* (42%), *Rhizopus* spp. (33%) и *Rhizomucor* spp. (25%).

Согласно современным рекомендациям, лечение мукоормикоза у детей должно включать раннюю антимикотическую терапию, хирургическое удаление очагов поражения и снижение уровня иммуносупрессии [11]. Возбудители мукоормикоза полирезистентны, поэтому перечень противогрибковых препаратов для лечения этого заболевания крайне ограничен. Основными ЛС для стартовой терапии являются липидные варианты амфотерицина В, из которых в нашей стране доступен липидный комплекс амфотерицина В (АII), сочетание липидного комплекса амфотерицина В с каспофунгином (СIII), а также позаконазол (СIII). Применение обычного амфотерицина В деоксихолата не рекомендовано (D III). При неэффективности стартовой терапии показано использование позаконазола (АII), а также комбинации липидно-

го комплекса амфотерицина В с каспофунгином (СИ) или позаконазолом (СИ) [11].

Согласно опубликованным данным, липидный амфотерицин В получают 90–100% больных мукормикозом детей [5–10]. До 25% больных получают комбинации липидного амфотерицина В с каспофунгином [5–7]. При этом продолжительность антимикотической терапии в среднем составляла 10–11 месяцев [7, 8].

Наши пациенты также в основном получали липидный комплекс АмВ и позаконазол. В качестве комбинированной терапии также наиболее часто (80%) мы применяли сочетание с каспофунгином с липидным комплексом амфотерицина В, позаконазолом и амфотерицином В. Ранее мы показали, что применение комбинированной терапии является положительным прогностическим фактором [2]. Средняя продолжительность антимикотической терапии у наших больных составила 3 месяца.

Согласно опубликованным данным, хирургическое лечение получали до 75% больных мукормикозом детей. В нашей когорте очаги поражения были удалены только у 30% больных.

Опубликованные данные и наш опыт свидетельствуют, что у детей с гематологическими заболеваниями мукормикоз отличается очень высокой летальностью. По данным обзора, летальность в группе детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет составила 56% [10]. В других исследованиях (группы по 11–12 пациентов) летальность при мукормикозе среди детей с онкогематологической патологией составила 35–50% [6, 7]. У наблюдаемых нами больных, несмотря на интенсивную антимикотическую терапию, летальность в течение 12 недель составила 70%. Столь неутешительные результаты говорят о необходимости разработки методов ранней диагностики, оптимизации терапии и хирургического лечения мукормикоза.

Выводы

1. Мукормикоз у детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями развивается на фоне длительного агранулоцитоза (медиана — 31 день) и лимфоцитопении (медиана — 33 дня) после интенсивной цитостатической и/или иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

2. Возбудители мукормикоза у детей — *Lichtheimia corymbifera*, *Rhizopus* spp. и *Rhizomucor* spp.

3. Заболевание начинается с поражения легких (65%) и придаточных пазух носа (30%), дальнейшее вовлечение других органов и систем выявили у 45% пациентов.

4. Препарат выбора для стартовой терапии — липидный комплекс амфотерицина В в сочетании с каспофунгином, продолжения лечения — позаконазол.

5. Необходимо разработать эффективные методы ранней диагностики мукормикоза.

Литература

1. Kontoyannis D.P., Marr K.A., Park B.J., et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. Clin Infect Dis. — 2010. — V.50(8), P.1091-100.
2. Klimko N., Khostelidi S., Volkova A. et al. Mucormycosis in haematological patients: case report and results of prospective study in Saint Petersburg, Russia. Mycoses, 2014, 57, 91–96.
3. De Pauw B., Walsh T.J., Donnelly J.P., et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer / Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. — 2008. — V.46 (12), P.1813-21.
4. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. Clin Infect Dis.- 2005. — V.41, P.634-53.
5. Prasad P., Vaughan A. and Zaoutis T. Trends in zygomycosis in children. Mycoses. — 2012. — V.55, P.352–356.
6. Dabritz J., Attarbaschi A., Tintelnot K., et al. Mucormycosis in paediatric patients: demographics, risk factors and outcome of 12 contemporary cases Mycoses. — 2011.- V. 54, e785–e788
7. Phulpin-Weibel A., Rivier A., Leblanc T., et al. Focus on invasive mucormycosis in paediatric haematology oncology patients: a series of 11 cases Mycoses, — 2013.- V. 56, P.236–240
8. Petrikos G., Skiada A., Lortholary O., Roilides E., Walsh T.J., Kontoyannis D.P. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis. — 2012. — V.54 Suppl 1:S23-34.
9. Garner D., Machin K. Investigation and management of an outbreak of mucormycosis in a paediatric oncology unit. Journal of Hospital Infection. — 2008. — V.70, P.53e-59.
10. Roilides E., Zaoutis T.E. and Walsh T.J. Invasive zygomycosis in neonates and children. Clinical Microbiology and Infection. — 2009. — V.15, P.50–54.
11. Cornely O., Arian-Akdagli S., Dannaoui E., et al. ESC-MID and EMM joint clinical guidelines for the diagnosis and management of mucormycosis 2013. Clin Microbiol Infect. — 2014. — V.20 Suppl 3, P.5-26.

Авторский коллектив:

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n_klimko@mail.ru

Хостелиди Софья Николаевна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: Sofianic@mail.ru

Бойченко Эльмира Госмановна — заведующая онкологическим отделением Детской городской больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(812)735-49-81, e-mail: boychenko_elmira@dgb.spb.ru

Колбин Алексей Сергеевич — профессор онкологического отделения Детской городской больницы №1, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)417-21-21, e-mail: alex.kolbin1971@gmail.com

Волкова Алиса Георгиевна — пульмонолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-39, e-mail: alisa-md@inbox.ru

Попова Марина Олеговна — гематолог Института детской гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-62-39, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н., доцент; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Зубаровская Людмила Степановна — заместитель директора Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-83-07, e-mail: bmt-meduniversity@peterlink.ru

Белогурова Маргарита Борисовна — заведующая отделением детской онкологии и гематологии Городской больницы № 31, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 925-47-61, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru

Медведева Надежда Вахимовна — заместитель главного врача по медицинской части Городской больницы № 31, к.м.н.; тел.: 8(812)235-11-04, e-mail: b31@zdrav.spb.ru

Афанасьев Борис Владимирович — директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-83-07, e-mail: bvafan@icloud.com

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНТЕРОВИРУСНОГО МЕНИНГИТА В ПЕРИОД СЕЗОННОЙ ВСПЫШКИ 2015 ГОДА

З.А. Хохлова¹, Р.А. Гилёва¹, Т.В. Середа¹, Е.Ю. Паршукова², Е.В. Захарова³,
Л.М. Поволоцкая³, Н.С. Колобова⁴, Н.А. Николаева¹

¹Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, Новокузнецк, Россия

²Городская клиническая детская больница № 4, Новокузнецк, Россия

³Городская клиническая инфекционная больница № 8, Новокузнецк, Россия

⁴Центр гигиены и эпидемиологии в Кемеровской области, Новокузнецк, Россия

Clinical and epidemiological peculiarities of enterovirus meningitis in the period of seasonal outbreak in 2015

Z.A. Khokhlova¹, R.A. Gileva¹, T.V. Sereda¹, E.Yu. Parshukova², E.V. Zakharova³, L.M. Povolotskaya³,
N.S. Kolobova⁴, N.A. Nikolaeva¹

¹Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Education, Novokuznetsk, Russia

²Municipal Clinical Children's Hospital № 4, Novokuznetsk, Russia

³Municipal Clinical Infectious diseases Hospital № 8, Novokuznetsk, Russia

⁴Hygiene and epidemiology Center in Kemerovo region, Novokuznetsk, Russia

Резюме

Цель. Провести анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией (ЭВИ) в крупном промышленном городе Западной Сибири — Новокузнецке и установить клинические особенности энтеровирусного менингита (ЭВМ) в период вспышки 2015 г.

Материалы и методы. Изучены данные официальной статистики за 2006–2015 гг. и клинические проявления ЭВМ у 148 больных, госпитализированных в 2015 г. Исследовали ликвор методом ПЦР на наличие РНК энтеровирусов. Определяли уровень С-реактивного белка (СРБ) методом латекс-теста и прокальцитонина (ПКТ) методом ИФА. Статистическую обработку материала проводили с помощью программы InStat.

Результаты. В 2015 г. зарегистрирован подъем заболеваемости ЭВИ в 3,2 раза по сравнению с 2014 г., в 6,2 раза выше среднего по РФ. В биологическом материале от больных и в сточных водах идентифицированы энтеровирусы ЕСНО 30. В структуре клинических форм ЭВМ составила 92,91 %. Заболеваемость детей в 4,57 раза превысила совокупный показатель. Возрастная структура при ЭВМ: дети 2–6 лет 47,3 %, 7–14 лет — 27,7 %, 15–17 лет — 7,43 %, 18–53 года — 17,57 %. У детей до 7 лет реже регистрировались рвота и головная боль, чаще развивались полный менингеальный синдром и нейтрофильный плеоцитоз в ликворе. В 2015 г. по сравнению с 2005 г. увеличился удельный вес детей до 7 лет и взрослых. Изменение клинической картины касалось полноты выраженности менингеального синдрома и катаральных проявлений. У пациентов с лейкоцитозом крови и нейтрофильным/смешанным характером плеоцитоза ликвора не превышали пороговых значений содержания СРБ в 67,21 %, ПКТ — в 100 %, что позволяло дифференцировать ЭВМ с бактериальным менингитом и исключить применение антибиотиков.

Abstract

The aim. To analyse the morbidity of the enterovirus infection (EI) in Novokuznetsk — the major industrial city of Western Siberia and to determine the clinical peculiarities of enterovirus meningitis (EM) in the outbreak period in 2015.

The materials and methods. There have been analysed the official statistical data in the period of 2006–2015 and the enterovirus meningitis, clinical manifestations in 148 patients, hospitalized in 2015. Liquor was tested by the method of the polymerase chain reaction (PCR) for presence RNA of the enteroviruses. The C-reactive protein value was tested by the method of the latex test and the procalcitonin value was tested by the method of the immunoenzymatic analysis. The statistical material treatment has been done using InStat programme.

The results. There has been registered 3,2 times growth of the enterovirus infection morbidity in 2015, compared to 2014, which 6,2 times exceeds Russia, s average rate. The enteroviruses ECHO 30 have been identified in patients, biological material and in wastewater. In the structure of the clinical forms the share of the enterovirus meningitis makes 92, 91 %. The children, s morbidity 4,57 times exceeds the total burden of disease. The age structure accompanying the enterovirus meningitis: children 2–6 years of age — 47,3 %, 7–14 years of age — 27,7 %, 15–17 years of age — 7,43 %, 18–53 years of age — 17,57 %. Vomiting and headache in children (under the age of 7) are registered rarely, and the full meningeal syndrome and the neutrophil pleocytosis in liquor in children (under the age of 7) are registered more frequently. The rate of children and adults has increased in 2015, compared to 2005. The alteration in clinical picture relates to degree of meningeal syndrome intensity and catarrhal manifestations. The C-reactive protein value (in 67,21 %) and the procalcitonin value (in 100 %) don, t exceed the threshold values in patients with leucocytosis and pleocytosis of liquor with neutrophil/mixed character, which enables to differentiate enterovirus meningitis from bacterial meningitis and to exclude antibiotic treatment.

Заключение. Динамика показателя заболеваемости ЭВИ на изучаемой территории отличается от среднего по России. ЭВМ имеет возрастные и клинические особенности в разные эпидемические сезоны.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, серозный менингит, заболеваемость, клиническая картина, ликвор.

Введение

Энтеровирусная инфекция (ЭВИ) относится к малоконтролируемым инфекциям за счет высокого уровня генотипической изменчивости ЭВ и формирования «новых» эпидемических штаммов, с которыми связаны сезонные подъемы заболеваемости, а также вспышки. Во многих странах мира ежегодно в летне-осенний период регистрируются случаи заболевания людей, но наиболее интенсивные подъемы заболеваемости ЭВИ отмечены в странах Юго-Восточной Азии. Так, сообщается о 2,9 млн случаев заболеваний ЭВИ в 2013 г. в Китае, Японии, Вьетнаме и Сингапуре, где основным этиологическим агентом был ЭВ 71 типа. Описана клиника энтеровирусного менингита (ЭВМ) во Франции (2002 г., 559 случаев), США (2001 г., более 100 заболевших), в Испании (2000 г., 135 случаев), Германии (2001 г., 70 заболевших), Греции [1–6]. Эпидемический подъем заболеваемости, вызванный ЭВ 68 типа, зарегистрирован в США в 2014 г. [7, 8].

В России отмечалось относительно благополучие по ЭВИ в 2006–2012 гг. В 2013 г. показатель заболеваемости по сравнению с предыдущим годом вырос в 3,3 раза; в ряде субъектов РФ регистрировались вспышки этой инфекции [9]. Это связано со сменой доминирующих серотипов ЭВ, а также с появлением на территории европейской части России ЭВ 71. В 2014 г. произошло снижение заболеваемости ЭВИ, но в 33 субъектах показатели заболеваемости превышали средние по стране, из них в 18 субъектах — в 2 и более раз. За период 2006–2013 гг. доля энтеровирусных менингитов в структуре ЭВИ в среднем по РФ составила 46%. В 2013 г. в типовой структуре ЭВ, идентифицированных у больных серозным менингитом, 70% составила доля ЭВ ЕСНО 30. Вирус ЕСНО 30 был выявлен при спорадической и вспышечной заболеваемости на территории 31 субъекта Центрального, Южного, Северо-Западного, Приволжского, Сибирского и Уральского федеральных округов РФ [9].

Клиническая картина заболевания несколько отличается не только в разных регионах [1, 3, 10–13] ввиду многообразия и изменчивости серотипов ЭВ, особенностей экологии, социально-экономической ситуации, но и в одном и том же субъекте РФ в разные эпидемические сезоны [12, 14].

The conclusion. The dynamics of the rate of the enterovirus infection morbidity on the territory under investigation differs from Russia, s average rate. The enterovirus meningitis has got clinical and age peculiarities in different epidemic seasons.

Key words: enterovirus infection, aseptic meningitis, morbidity, clinical picture, liquor.

Наиболее частыми возбудителями серозных вирусных менингитов в последние десятилетия являются энтеровирусы (ЭВ). В то же время серозный менингит — одна из типичных форм ЭВИ. Некоторые ЭВ (Коксаки В5, ЕСНО 6, 9 и 30) вызывают крупные вспышки этого заболевания, другие чаще провоцируют отдельные случаи менингита [1, 2, 5, 11, 14].

Цель исследования — провести анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией в крупном промышленном городе Западной Сибири — Новокузнецке и установить клинические особенности энтеровирусного менингита в период вспышки в 2015 г.

Материалы и методы

Изучали данные официальной статистики по заболеваемости ЭВИ за период 2006–2015 гг. (форма №2) и клинические проявления ЭВМ у больных, госпитализированных в 2015 г. Наблюдали 186 больных в возрасте от 2 до 53 лет, поступивших в инфекционные отделения с подозрением на серозный менингит (сплошная выборка). Диагноз ЭВИ установлен у 161 пациента (86,6%) на основании обнаружения РНК ЭВ в ликворе, у 148 из них (79,6%) диагностирован менингит, в 13 случаях (8,8%) менингит был исключен, состояние расценено как менингизм.

Из исследования были исключены 17 пациентов с серозным менингитом, так как энтеровирусная этиология заболевания не была подтверждена, другие возбудители также не были идентифицированы.

Комплексное лабораторное обследование включало общий анализ крови и мочи, исследование ликвора (давление, количественный и качественный состав клеток, содержание белка, глюкозы, хлоридов, бактериологическое исследование). У 47 больных определяли в сыворотке крови уровень С-реактивного белка (СРБ) с помощью латекс-теста (набор реагентов «СРБ-ОЛЬВЕКС») и прокальцитонина (ПКТ) методом ИФА (набор реагентов Вектор-Бест).

Для верификации диагноза ЭВИ исследовали ликвор, носоглоточную слизь, фекалии на наличие РНК ЭВ методом полимеразной цепной

реакции (ПЦР) с применением набора реагентов AmpliSens-enterovirus – FL (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Из внешней среды исследована 141 проба воды (водопроводная питьевая и горячая, из бассейнов) и смывов с овощей и фруктов, 44 пробы сточных вод (4 пробы ежемесячно) методом ПЦР. Биологический материал от шести детей с ЭВМ исследован в лаборатории Приволжского регионального центра по изучению энтеровирусных инфекций. У 5 из них обнаружены ЭВ ЕСНО 30, у 1 – неопределяемый вид.

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакета сертифицированных программ InStat.

Результаты и обсуждение

На изучаемой территории ежегодно регистрируются случаи энтеровирусной инфекции с подъемом заболеваемости в летне-осенний период. Официальная регистрация заболевания проводится, как и в целом по России, с 2006 г. С этого периода учитываются только лабораторно подтвержденные случаи заболевания. Динамика показателей заболеваемости ЭВИ по г. Новокузнецку отличается от показателей по РФ и характеризуется значительными колебаниями (рис. 1).

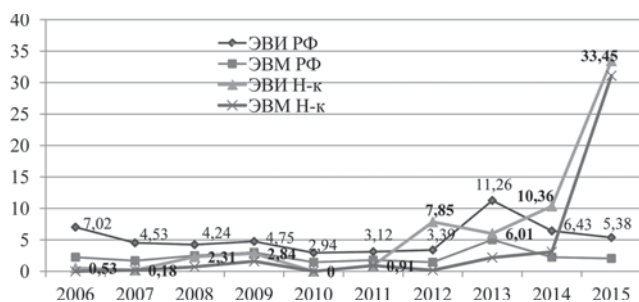


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ и ЭВМ в Новокузнецке в сравнении с показателями РФ (на 100 тыс. населения)

Как видно из рисунка 1, интенсивный показатель заболеваемости ЭВИ по Новокузнецку до 2011 г. включительно был ниже среднего по России, а в 2010 г. заболевание не регистрировалось вообще в связи с ограничением возможностей верификации. В 2012 г. заболеваемость значительно возросла и превысила российский уровень в 2,3 раза. В 2013 г. отмечалось некоторое снижение показателя. Пик заболеваемости регистрировался в 2015 г. и составил 33,45 на 100 тыс. населения, что в 6,2 раза выше российского.

Отдельно регистрируемая форма ЭВИ – серьезный энтеровирусный менингит (ЭВМ) составляет в среднем ½ от всех случаев ЭВИ по РФ. По Новокузнецку заболеваемость ЭВМ варьирует, и доля

его в структуре ЭВИ существенно различается (см. рис. 1). Так, в 2007 и 2011 гг. показатель ЭВМ был равен показателю ЭВИ, в 2012 г. доля ЭВМ от ЭВИ составляла лишь 2,29%, а в 2015 г. – 92,91%.

Наибольшая заболеваемость ЭВИ традиционно регистрируется у детей в возрасте до 14 лет [3, 12, 13]. В г. Новокузнецке также показатель заболеваемости ЭВИ детей значительно выше, чем общий показатель (рис. 2). Особенно он отличается в годы подъема заболеваемости.



Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости ЭВИ совокупного населения и детей до 14 лет г. Новокузнецка

Так, интенсивный показатель заболеваемости ЭВИ детей в 2006, 2009, 2013 – 2015 гг. был выше общего показателя в 4,5 – 4,7 раза, в 2008 и 2011 гг. – в 3,7 – 3,9 раза, в 2012 г. – в 6,35 раза.

Заболеваемость энтеровирусным менингитом детей также существенно превышает заболеваемость ЭВМ по совокупному населению (рис. 3).

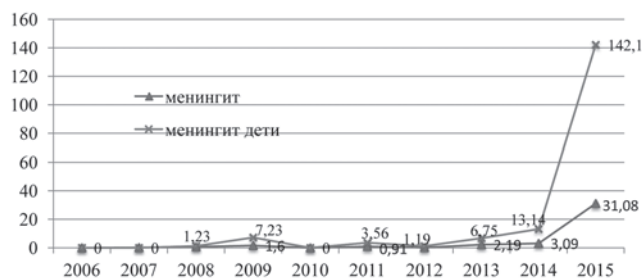


Рис. 3. Многолетняя динамика заболеваемости энтеровирусным менингитом совокупного населения и детей до 14 лет

В пробах сточных вод идентифицированы ЭВ ЕСНО 30 (от 29.07.2015 г.), что позволило расшифровать этиологию вспышки.

Нами проведен анализ клиники ЭВМ в период сезонной вспышки 2015 г. Пациенты с верифицированным диагнозом ЭВМ (n = 148) по возрастному составу распределились следующим образом: 2 – 7 лет – группа 1 – 70 человек (47,3%), 7 – 14 лет – группа 2 – 41 (27,7%), 15 – 17 лет – группа 3 – 11 (7,43%), 18 – 53 года – группа 4 – 26 (17,57%) (рис. 4).

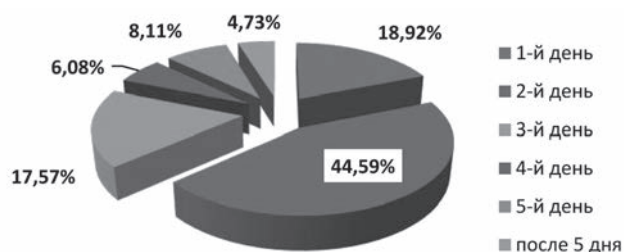


Рис. 4. Структура показателя госпитализации от начала заболевания пациентов с энтеровирусным менингитом

Более 80% больных было госпитализировано в первые три дня болезни. Большая часть пациентов поступили в стационар в сентябре — октябре (рис. 5).

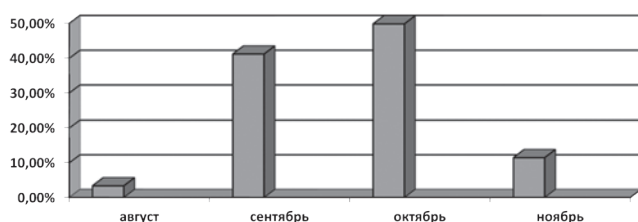


Рис. 5. Сезонное распределение удельного веса больных ЭВМ в зависимости от даты госпитализации

Начало заболевания в большинстве случаев было острым, характеризовалось преимущественно проявлениями общеинфекционного и гипертензионного синдромов разной степени выраженности. При поступлении жалобы на лихорадку предъявляли 93,92% больных (139 человек): 39,5° и выше — 45,95%, 38—39,5° — 45,27%, до 38° — 2,70%; в 6,08% случаев повышения температуры не было. В анамнезе заболевания головную боль распирающего характера отмечали 81,1% (120 больных), рвоту (как признак гипертензионного синдрома) — 78,38% (116 человек), в том числе 1—2 раза — 29,73%, 3 и более раз — 48,65% пациентов. У пяти больных рвота была 10 раз, в одном случае — 20 раз. На тошноту жаловались 22,97% больных. Слабость, вялость,

недомогание отмечали 22,3%, сонливость — 3,38%, головокружение — 1,35%, боль в глазах, светобоязнь. Предъявляли жалобы на боль или першение в горле, кашель, насморк, заложенность носа 70,27%, на боли в животе — 4,73%, на разжиженный стул — 1,35%; в единичных случаях наблюдались озноб, боль в шее, герпетические высыпания на губах.

Состояние на момент госпитализации оценивалось как тяжелое у 3 больных (2,03%), среднетяжелое — у 145 больных (97,97%) за счет симптомов интоксикации и неврологической симптоматики. Лихорадка сохранялась у большинства госпитализированных (81,76%, 121 больной): до 38° — в 43,92%, 38—39,5° — в 36,49%, выше 39,5° — в 1,35% (табл. 1).

Таблица 1

Высота лихорадки у обследованных больных

Высота температуры тела	Количество больных, абс./% (n = 148)		
	До госпитализации	В стационаре	В течение болезни
Выше 39,5°	4/2,70	3/1,35	5/3,4
38—39,5°	67/45,27	54/36,49	97/65,5
37—38°	68/45,95	65/43,92	50/33,8
Норма	9/6,08	27/8,24	9/6,08

Расстройства сознания (сомноленция) были у 3 пациентов (2,03%). Рвота отмечалась у четверти больных (25,68%, 38 человек).

Менингеальные тонические знаки определялись разной степени выраженности у 87,9% больных. В 47,3% наблюдений менингеальный синдром был полным (ригидность мышц затылка, верхний, средний, нижний симптомы Брудзинского, симптом Кернига), в 40,6% — диссоциированным, в 12,1% — не определялся.

При спинномозговой пункции ликвор вытекал под давлением, был прозрачным, бесцветным. Вместе с тем, уровень цитоза и клеточный состав ликвора отличались значительной вариабельностью (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ликвора у обследованных больных

Цитоз ($\cdot 10^9/\text{л}$)	Средний	Максимальный	Минимальный
	147,82	781	10
Клеточный состав (количество больных: абс./%)	Лимфоцитарный 19/12,8	Нейтрофильный 91/61,5	Смешанный 38/25,7
Белок (г/л)	Средний 0,346	Максимальный 1,28	Минимальный 0,033

При содержании лимфоцитов больше 60% цитоз считали лимфоцитарным, 40—60% — смешанным, менее 60% — нейтрофильным.

Как видно из таблицы 2, преобладал нейтрофильный характер плеоцитоза (независимо от его уровня), что не противоречит литературным данным и считается возможным в первые сутки энтеровирусного менингита [2, 5, 6, 13]. Двухзначный цитоз регистрировался у 77 пациентов (52,03%), трехзначный — у 71 (47,97%). Показатель белка ликвора был в пределах нормы в 67,6% случаев (100 больных), умеренно повышен — в 32,4% (48 больных). Содержание глюкозы и хлоридов сохранялось в пределах нормы.

Изменения в ротоглотке характеризовались гиперемией (70,27%), зернистостью слизистой мягкого нёба и дужек, увеличением небных миндалин (13,51%), в 2,03% случаев с налетами беловатого цвета в лакунах, герпангиной (11,49%).

В гемограмме у 58,11% (86 больных) определялся лейкоцитоз, не сопровождавшийся другими отклонениями от возрастных норм.

Течение болезни было во всех случаях циклическим. Общая продолжительность лихорадочного периода варьировала от 1 до 14 дней (рис. 6), в среднем составила 3,99 дня. Лишь в одном случае лихорадка была до 14 дней с периодом апиреksии 5 дней (двухволновое течение с развитием менингита на второй волне). У взрослых пациентов отмечался периодический субфебрилитет.

Продолжительность интоксикационного синдрома соответствовала длительности лихорадки. Менингеальные тонические знаки определялись в течение 2–5 дней.

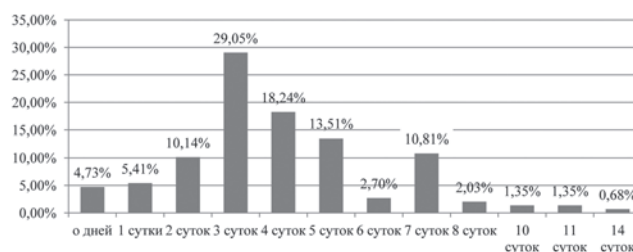


Рис. 6. Частота общей продолжительности периода лихорадки (%)

Проведен анализ возрастных особенностей ЭВМ (табл. 3).

Как следует из таблицы 3, дети в возрасте до 7 лет реже предъявляли жалобы на головную боль, но у них чаще регистрировалась рвота. Различия по этим критериям оказались статистически незначимы. Менингеальные тонические феномены значимо чаще выявлялись у детей (группы 1 и 2) по сравнению со взрослыми (группа 4), причем у детей значимо чаще менингеальный синдром был полный ($P < 0,05$). По характеру ликворологических показателей отмечалось увеличение с возрастом частоты лимфоцитарного плеоцитоза, и различия в 1-й и 4-й возрастных группах статистически значимы ($P < 0,05$). Соответственно, у взрослых реже регистрировался нейтрофильный плеоцитоз. При этом абсолютные средние значения показателей ликвора (плеоцитоз и белок) в группах имели статистически не значимые различия (табл. 4).

Таблица 3

Частота клинических симптомов ЭВМ в зависимости от возраста

Симптомы	Группа 1 2–6 лет (n = 70)	Группа 2 7–14 лет (n = 41)	Группа 3 15–17 лет (n = 11)	Группа 4 Взрослые (n = 26)
Головная боль	84,29% (59)	92,68% (38)	100,0% (11)	96,15% (25)
Рвота	35,71% (25)	24,39% (10)	9,09% (1)	15,38% (4)
Менингеальный синдром:	92,86% (65) P1-4 = 0,0005	92,68% (38) P2-4 = 0,0032	90,91% (10)	61,54% (16)
Полный	68,57% (48) P1-3 = 0,049 P1-4 < 0,0001	51,22% (21) P2-4 = 0,011	36,36% (4)	19,23% (5)
Диссоциированный	18,57% (17)	31,71% (17)	54,55% (6)	42,31% (11)
Плеоцитоз ликвора:				
Лимфоцитарный	7,14% (5) *P1-4 = 0,0055	17,07% (7)	18,18% (2)	30,77% (8)
Нейтрофильный	67,14% (46)	58,54% (24)	63,64% (7)	42,31% (11)
Смешанный	25,72% (19)	24,39% (10)	18,18% (2)	26,92% (7)

P — точный критерий Фишера (Fisher's Exact Test). *P — Mann-Whitney Test.

Статистическая значимость различий показателя в группах учитывалась при $P \leq 0,05$. Значения $P > 0,05$ в таблице не указаны.

Длительность пребывания в стационаре составляла от 6 до 20 дней, в среднем 12,02 дня. Продолжительность заболевания и средний койко-день совпадали лишь в 18,9% — при госпитализации пациентов в течение первых суток болезни. Наиболее кратковременной длительность пребывания в стационаре была у детей 7–14 лет (табл. 5). Установлены статистически значимые различия показателя этой группы с другими, а также — 1-й и 4-й групп ($P < 0,05$).

Пациенты второй группы поступали в стационар в более поздние сроки от начала заболевания.

Несмотря на то, что все обследованные пациенты заболели в эпидсезон энтеровирусной инфекции, у значительной части приходилось проводить дифференциальный диагноз с менингитами бактериальной этиологии. Основанием служили выраженность интоксикации, наличие лейкоцитоза крови, смешанный или нейтрофильный плеоцитоз ликвора. В связи с этим для исключения бактериальной этиологии менингита у 47 детей при поступлении определяли уровень сывороточных концентраций СРБ и ПКТ, являющихся острофазовыми белками, маркерами системных бактериальных инфекций [15–17].

Содержание СРБ ниже 6 мг/л (норма) было в 54,45% (27 больных), равным 6 мг/л в 12,76% (6 боль-

ных), выше 6 мг/л — до 27 — в 44,68% (21 больной). Данный показатель позволял с высокой долей вероятности исключить бактериальную этиологию заболевания у 67,21% детей. Уровень ПКТ оказался в пределах нормы (ниже 0,5 нг/мл) у всех обследованных, что свидетельствовало в пользу вирусной этиологии менингита и позволяло отменить антибактериальную терапию, назначенную в первый день госпитализации, до получения результатов бактериологического исследования ликвора. На основании полученных результатов считаем целесообразным у этой категории больных применять комплексную оценку показателей крови, включая лейкоцитоз, С-реактивный белок, прокальцитонин.

Нами проведен сравнительный анализ клинических проявлений ЭВМ в 2005 и 2015 гг. с целью установления возможных различий, произошедших за 10-летний период на одной и той же территории (табл. 6).

На основании полученных данных установлены некоторые различия. Статистически значимо изменился возрастной состав: увеличился удельный вес заболевших детей до 7 лет и взрослых и, соответственно, уменьшилась доля детей 7–14 лет. Реже стали регистрироваться головная

Таблица 4

Средние значения плеоцитоза и общего белка ликвора в зависимости от возраста

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	P (Mann-Whitney Test)
Плеоцитоз ($\cdot 10^9/\text{л}$)	n = 70	n = 41	n = 11	n = 26	
M $\pm$ m	176,04 $\pm$ 44,07	156,32 $\pm$ 23,43	138,91 $\pm$ 31,12	183,73 $\pm$ 30,31	P1–2=0,707
Медиана	96,5	98,0	91	137	P1–3=0,615
Мин. – макс.	13,0–3114,0	13,0–781,0	60,0–363,0	11,0–502,0	P1–4=0,209
95% интервал	86,78–265,31	108,97–203,66	69,57–208,25	121,29–246,17	P2–3=0,849
					P2–4=0,399
					P3–4=0,539
Общий белок (г/л)	n = 69	n = 42	n = 10	n = 26	
M $\pm$ m	0,302 $\pm$ 0,036	0,368 $\pm$ 0,041	0,363 $\pm$ 0,045	0,352 $\pm$ 0,043	P1–2=0,104
Медиана	0,231	0,323	0,33	0,33	P1–3=0,295
Мин.-макс.	0,033–2,29	0,033–1,28	0,066–0,862	0,066–0,990	P1–4=0,147
95% интервал	0,229–0,375	0,285–0,450	0,193–0,534	0,263–0,440	P2–3=0,917
					P2–4=0,899
					P3–4=0,915

Таблица 5

Средний койко-день в зависимости от возраста

Показатель	Группа 1 (n = 70)	Группа 2 (n = 41)	Группа 3 (n = 11)	Группа 4 (n = 26)	P (Mann-Whitney Test)
M $\pm$ m	10,99 $\pm$ 0,32	9,85 $\pm$ 0,42	12,09 $\pm$ 0,89	14,23 $\pm$ 0,40	P1–2=0,028
Медиана	11,0	9,0	13,0	14,5	P1–3=0,183
Мин. – макс.	6,0–20,0	6,0–16,0	7,0–16,0	11,0–19,0	P1–4<0,0001
95% интервал	10,35–11,62	9,0–10,71	10,11–14,07	13,41–15,05	P2–3=0,031
					P2–4<0,0001
					P3–4=0,056

Таблица 6

Сравнительная характеристика ЭВМ в 2005 и 2015 гг.

Показатель	2005 г. (n = 104)	2015 г. (n = 148)	P 2005-2015 гг.
Возраст:			
1,5–6 лет	32,69% (34)	47,30% (70)	P = 0,027
7–14 лет	54,8% (57)	27,70% (41)	P < 0,0001
15–18 лет	10,58% (11)	7,43% (11)	P = 0,497
Взрослые	2,88% (3)	17,57% (26)	P = 0,0002
Мужской пол	67,31% (70)	62,84% (93)	P = 0,505
Острое начало	100% (104)	100% (148)	
Длительность температуры	2,71 дня	4,45 дня	
Головная боль	100% (104)	81,1% (120)	P < 0,0001
Катаральный синдром	81,73% (85)	70,27% (104)	P = 0,040
Рвота	81,73% (85)	78,38% (116)	P = 0,530
Менингеальный синдром:			
Полный			
Диссоциированный	14,42% (15)	47,3% (70)	P < 0,0001 P < 0,0001
Отсутствовал	75,96% (78)	40,6% (60)	P = 0,842
(ликвор — менингит)	10,58% (11)	12,1% (18)	
Длительность менингеального синдрома	1-5 дней	1-5 дней	
Плеоцитоз ликвора	159,6·10 ⁹	147,82·10 ⁹	
Ниже 100·10 ⁹ /л	42,31% (44)	49,32% (73)	P = 0,305
100–300·10 ⁹ /л	42,31% (44)	37,84% (56)	P = 0,514
Выше 300·10 ⁹ /л	15,38% (16)	12,84% (19)	P = 0,583
	(макс. 597·10 ⁹ /л)	(макс. 781·10 ⁹ /л)	

P — точный критерий Фишера (Fisher's Exact Test).

боль и катаральный синдром (P < 0,0001). Выраженность менингеального синдрома также изменилась. В 3,3 раза чаще стал определяться полный комплекс тонических симптомов (P < 0,0001). Возможно, выявленный клинко-эпидемиологический метаморфоз обусловлен сменой циркулирующего вида ЭВ и изменением возрастного состава больных.

Выводы

1. Сезонный подъем заболеваемости ЭВИ в г. Новокузнецке в 2015 г., обусловленный ЭВ ЕСНО 30, в три раза выше уровня 2014 г. и в шесть раз выше среднего по РФ.

2. Основной клинической формой ЭВИ был серозный менингит средней степени тяжести — 92,91%.

3. Определены возрастные особенности течения ЭВМ. Наиболее значимые из них: у детей до 7 лет реже регистрировались рвота и головная боль, чаще развивались полный менингеальный синдром и нейтрофильный плеоцитоз в ликворе.

4. Исследование содержания С-реактивного белка и прокальцитонина у пациентов с лейкоцитозом крови и нейтрофильным/смешанным характером плеоцитоза ликвора послужило дополнительным критерием для исключения бактериальной природы менингита и ранней отме-

ны необоснованной антибактериальной терапии.

5. В 2015 г. по сравнению с 2005 г. возрастная структура ЭВМ характеризовалась увеличением удельного веса детей до 7 лет и взрослых. Изменение клинической картины касалось полноты выраженности менингеального синдрома и катаральных проявлений.

Литература

1. Канаева, О.И. Энтеровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм / О.И. Канаева // Инфекция и иммунитет. — 2014. — Т. 4, № 1. — С. 27–36.
2. 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 иммунобиологии. — 2010. — № 5. — С. 113–120.
3. Литяева, Л.А. Клинико-эпидемиологические особенности энтеровирусных менингитов у детей в Оренбургской области / Л.А. Литяева, О.В. Ковалева, И.С. Якубович // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2013. — № 2. — С. 56–60.
4. Альмишева, А.Ш. Эпидемиологические и экологические аспекты серозных менингитов энтеровирусной природы: автореф. дисс... канд. мед. наук / А.Ш. Альмишева. — М., 2008. — 23 с.
5. Berger A. Enterovirus meningitis in Germany: Comparative Evolution of Different laboratory Diagnostic Methods. Infection 2001; 29: 138-42.
6. Papa A. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. J of Clinical Laboratory Analysis 2006; 20(5): 177-83.

7. ВОЗ. Энтеновирус D68 в Соединенных Штатах Америки: <http://www.who.int/csr/don/17-september-2014-enterovirus/ru>

8. Голицына, Л.Н. Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполи) инфекции / Л.Н. Голицына, Н.А. Новикова // Информационный бюллетень — 2015. — № 2: <http://www.epidemiolog.ru>

9. Голицына, Л.Н. Энтеровирусы в Российской Федерации в 2013 году (по данным Референс-центра по мониторингу ЭВИ) / Л.Н. Голицына, Н.А. Новикова // Информационный бюллетень «Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполи) инфекции». — 2014: <http://www.epidemiolog.ru>

10. Демина, А.В. Энтеровирусы. Часть 2. Энтеровирусные инфекции: многообразие клинических проявлений / А.В. Демина, С.В. Нетесов // Бюл. СО РАМН. — 2009. — № 6. — С. 116—125.

11. Ешмолов, С.Н. Клинико-лабораторные особенности энтеровирусных менингитов у детей в современных условиях (по данным Ярославской области) / С.Н. Ешмолов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова // Детские инфекции. — 2012. — Том 11. Спецвыпуск. — С. 48—52.

12. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: руководство для врачей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — С. 332, 337—343.

13. Учайкин, Г.Ф. Энтеровирусный менингит у детей Хабаровска в конце XX столетия / Г.Ф. Учайкин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 2. — С. 42—46.

14. Михайлова, Е.В. Менингиты энтеровирусной этиологии у детей: современные подходы к диагностике и особенности клинического течения / Е.В. Михайлова, А.В. Штейнберг, И.Г. Еремьева // Инфекционные болезни. — 2008. — Т. 6, №1. — С. 31—34.

15. Гельфанд, Б.Р. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Вестник интенсивной терапии. — 2003. — Т. 1, № 2.

16. Pääkkönen, M., Kallio, M. J., Kallio, P. E. and Peltola, H. (2013), C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49: E189—E192. doi: 10.1111/jpc.12122.

17. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, and Bohuon C (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24:1240-1242.

References

1. Kanaeva O.I. Enterovirusnaya infektsiya: mnogoobrazie vzbuditeley i klinicheskikh form // Infektsiya i immunitet. — 2014. — Т.4, №1. — С. 27-36.
2. Lukashev A.N. Sotsial'no-ekonomicheskaya znachimost' enterovirusnoy infektsii i ee rol' v strukture infektsionnoy patologii v mire / Lukashev A.N., Ivanova O.E., Khudyakova L.V. // Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. — 2010. — № 5. — С. 113-120.

3. Lityaeva L.A. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti enterovirusnykh meningitov u detey v Orenburgskoy oblasti / Lityaeva L.A., Kovaleva O.V., Yakubovich I.S. // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2013. — №2. — С. 56-60.

4. Al'misheva A.Sh. Epidemiologicheskie i ekologicheskie aspekty seroznykh meningitov enterovirusnoy prirody: avtoref. diss... kand. med. nauk / Al'misheva A.Sh. — М., 2008. — 23 s.

5. Berger A. Enterovirus meningitis in Germani: Comparative Evolution of Different laboratory Diagnostic Methods. *Infection* 2001; 29: 138-42.

6. Papa A. Enterovirus meningitis in Greece from 2003-2005: diagnosis, CSF laboratory findings, and clinical manifestations. *J of Clinical Laboratory Analysis* 2006; 20(5): 177-83.

7. ВОЗ. Enterovirus D68 в Соединенных Штатах Америки: <http://www.who.int/csr/don/17-september-2014-enterovirus/ru>

8. Golitsyna L.N. Zabolevaemost', etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepoli) infektsii / Golitsyna L.N., Novikova N.A. // Informatsionnyy byulleten' — 2015. — №2: <http://www.epidemiolog.ru>

9. Golitsyna L.N. Enterovirusy v Rossiyskoy Federatsii v 2013 godu (podannym Referens-tsentrpomonitoringu EVI) / Golitsyna L.N., Novikova N.A. // Informatsionnyy byulleten' «Zabolevaemost', etiologicheskaya struktura i voprosy profilaktiki enterovirusnoy (nepoli) infektsii». — 2014: <http://www.epidemiolog.ru>

10. Demina A.V. Enterovirusy. Chast' 2. Enterovirusnye infektsii: mnogoobrazie klinicheskikh proyavleniy / Demina A.V., Netesov S.V. // Byul. SO RAMN. — 2009. — № 6. — С. 116—125.

11. Eshmolov S.N. Kliniko-laboratornye osobennosti enterovirusnykh meningitov u detey v sovremennykh usloviyakh (po dannym Yaroslavskoy oblasti) / Eshmolov S.N., Sitnikov I.G., Mel'nikova I.M. // Detskie infektsii. — 2012. — том 11. Spetsvypusk. — С. 48-52.

12. Sorokina M.N. Virusnye entsefality i meningity u detey: rukovodstvo dlya vrachev / Sorokina M.N., Skripchenko N.V. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — С. 332, 337-343.

13. Uchaykin G.F. Enterovirusnyy meningit u detey Khabarovska v kontse KhKh stoletiya / Uchaykin G.F., Protasena I.I., Reznik V.I., Shchibrik E.V., Kochetkov A.V., Pereskokova M.A., Isaeva N.V. // Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. — 2003. — №2. — С. 42-46.

14. Mikhaylova E.V. Meningity enterovirusnoy etiologii u detey: sovremennyye podkhody k diagnostike i osobennosti klinicheskogo techeniya / Mikhaylova E.V., Shteynberg A.V., Erem'yeva I.G. // Infektsionnye bolezni. — 2008. — Т.6, №1. — С. 31-34.

15. Gelfand B.R. Prokal'tsitonin: novyy laboratornyy diagnosticheskiy marker sepsisa i gnoyno-ssepticheskikh oslozhneniy v khirurgii / Gelfand B.R., Filimonov M.I., Brazhnik T.B., Sergeeva N.A., Burnevich S.Z. // Vestnik intensivnoy terapii. — 2003. — Т. 1, № 2.

16. Pääkkönen, M., Kallio, M. J., Kallio, P. E. and Peltola, H. (2013). C-reactive protein versus erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and alkaline phosphatase in diagnosing bacteraemia in bone and joint infections. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 49: E189—E192. doi: 10.1111/jpc.12122.

17. Gendrel D, Raymond J, Assicot M, Moulin F, Iniguez JL, Lebon P, and Bohuon C (1997) Measurement of procalcitonin levels in children with bacterial or viral meningitis. *Clin Infect Dis* 24:1240-1242.

Авторский коллектив:

Хохлова Зинаида Александровна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, д.м.н., профессор; тел.: 8(3843)45-48-73, 72-35-41, e-mail: zinaidaxoxlowa@yandex.ru

Гилёва Раиса Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей; тел.: 8(3843) 45-48-73, 72-35-41, e-mail: isen1938@yandex.ru

Серёга Татьяна Васильевна — доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, к.м.н.; тел.: 8(3843) 45-48-73, 72-35-41, e-mail: isen1938@yandex.ru

Паршукова Елена Юрьевна — ординатор инфекционного отделения Городской клинической детской больницы № 4 г. Новокузнецка; тел.: 8(3843)73-47-42, e-mail: dgdkb4@mail.ru

Захарова Елена Владимировна — главный врач Городской клинической инфекционной больницы № 8, к.м.н.; тел.: 8(3843) 99-31-11, e-mail: hospital@nkb8.ru

Поволоцкая Людмила Михайловна — ведущий специалист по инфекционным болезням, ординатор детского инфекционного отделения Городской клинической инфекционной больницы № 8; тел.: 8(3843)72-35-14, 72-36-75, e-mail: hospital@nkb8.ru

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

Николаева Нина Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, к.м.н.; тел.: 8(3843)45-48-73, 72-35-41, e-mail: isen1938@yandex.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2В В СОСТАВЕ ДВОЙНОЙ СХЕМЫ (ЦЕПЭГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА 2В И РИБАВИРИН) ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ГЕНОТИПАМИ 2 И 3. ОПЫТ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.И. Павлов¹, С.М. Кириллов¹, Д.С. Пономаренко¹, А.К. Хаваншанов¹, Ж.В. Фадина¹, И.В. Бобкова¹, В.И. Васенко¹, Г.А. Володина¹, Т.Ю. Куликова¹, Ю.Н. Линькова², М.А. Морозова²

¹ 3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, Москва, Россия

² ЗАО «БИОКАД», Санкт-Петербург, Россия

Efficacy and safety of cepeginterferon alfa-2b in double treatment regimen (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3. Experience of real clinical practice

A.I. Pavlov¹, S.M. Kirillov¹, D.S. Ponomarenko¹, A.K. Havanshanov¹, J.V. Fadina¹, I.V. Bobkova¹, V.I. Vasenko¹, G.A. Volodina¹, T.Yu. Kulikova¹, Yu.N. Linkova², M.A. Morozova²

¹ Third Central Military Clinical Hospital named after A.A. Vishnevsky, Moscow, Russia

² JSC «BIOCAD», St. Petersburg, Russia

Резюме

Цель: проанализировать опыт применения цепэгинтерферона альфа-2b в составе двойной схемы (цепэгинтерферон альфа-2b и рибавирин) противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С, генотипами 2 и 3 в клинической практике; оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения.

Материалы и методы. С февраля 2013 г. по март 2016 г. в Центре гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневого 73 пациента с хроническим гепатитом С (ХГС) получали противовирусную терапию (ПВТ) с применением двойной схемы, включающей цепэгинтерферон альфа-2b (цеПЭГ-ИФН альфа-2b) и рибавирин. Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 24 недели после окончания терапии — устойчивый вирусологический ответ (УВО24).

В процессе лечения фиксировались все случаи нарушения самочувствия пациентов и отклонений от нормы в лабораторных тестах крови. Выраженность нежелательных явлений оценивалась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты. 73 пациента с ХГС, генотипом 2 и 3, получали цеПЭГ-ИФН альфа-2b 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин 800–1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель. УВО 24 был зафиксирован у 94,7% (n=54) пациентов с 3 генотипом HCV и у 93,7% (n=15) пациентов с 2 генотипом. В течение первых 12 недель терапии у большинства пациентов отмечена нормализация активности сывороточных трансаминаз. Все наблюдавшиеся нежелательные явления были характерны для интерферона и рибавирина.

Abstract

The objective: to analyze the experience of use of cepeginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with chronic hepatitis C genotypes 2 and 3 in clinical practice, to evaluate the efficacy, safety and tolerability of this treatment regimen.

Materials and methods. From 2013 to 2016 a total of 73 patients with chronic hepatitis C (CHC) received antiviral therapy with cepeginterferon alfa 2b (cePEG-IFN alfa-2b) and ribavirin in the Center for Gastroenterology and Hepatology of FSBE «Vishnevsky Third Military Clinical Hospital» of Russian Ministry of Defence. Treatment efficacy was assessed by the rate of sustained virologic response (SVR) on 24 week after completion of antiviral therapy. All cases of deterioration of the patient's condition and laboratory abnormalities were registered throughout the treatment period and follow up. Severity of adverse events was assessed in accordance with the classification of СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Results. 73 CHC patients genotype 2/3 received cePEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg/week and ribavirin 800-1400 mg/day based on body weight for 24 weeks. SVR 24 was registered in 94,7% (n=54) of patients with HCV genotype 3 and in 93,7% (n=15) patients with genotype 2. During the first 12 weeks of therapy the normalization of serum transaminase activities was registered. All adverse events were typical for interferon/ribavirin treatment regimen.

Conclusion. According to our data the use of double treatment regimen (CePEG-IFN alfa-2b and ribavirin) is reasonable in patients who don't have negative predictive factors of response to IFN-based therapy. The SVR rate in this group of patients was 94.5%.

Заключение. В работе представлен опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV. Согласно полученным нами данным, при применении цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов, не имеющих предикторов неблагоприятного исхода терапии, частота УВО составила 94,5%.

Ключевые слова: хронический гепатит C, генотип 2 и 3, противовирусная терапия, цепагинтерферон альфа-2b.

Введение

В мире около 185 млн человек инфицированы вирусом гепатита C, в странах Восточной Европы и Средней Азии насчитывается более 9 млн HCV-инфицированных [1]. В РФ, по официальным данным, в 2015 г. заболеваемость хроническим гепатитом C (ХГС) составила 38,04 на 100 тыс. населения [2]. Вероятно, что реальная распространенность инфекции значительно выше. Обеспокоенность вызывает также то, что наибольшую часть больных составляют люди молодого и трудоспособного возраста: более чем в 60% случаев инфекция регистрируется у людей в возрасте от 20 до 39 лет [3].

Генотипическая структура HCV неоднородна. По данным национального регистра больных вирусными гепатитами, в РФ у 50,6% пациентов выявляется 1b генотип HCV, на долю 3 генотипа приходится 35,8% случаев, на долю 2 генотипа — 8,2% [4].

Как известно, HCV-инфекция характеризуется длительным бессимптомным течением. В отсутствие лечения у ряда пациентов происходит постепенное прогрессирование фиброза, развитие цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

Основной мерой профилактики прогрессирования заболевания и снижения заболеваемости является проведение специфической противовирусной терапии. В настоящее время Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) рекомендует рассматривать в качестве кандидатов для ПБТ всех HCV-инфицированных. При этом определены категории тех пациентов, которым необходимо срочное начало ПБТ, и та группа больных, у которых лечение может быть отложено. В соответствии с рекомендациями EASL лечение должно быть начато незамедлительно у пациентов с высоким риском прогрессирования заболевания, выраженным фиброзом, у коинфицированных ВИЧ [5].

Выделен ряд факторов вируса и «хозяина», ассоциированных с более быстрым прогрессированием ХГС. Известно, что со стороны пациента предикторами неблагоприятного течения заболевания и отсутствия ответа на ПБТ являются зрелый возраст, мужской пол, повышение уровня АЛТ, выраженный фиброз, ряд генетических особенно-

Key words: chronic hepatitis C genotype 2 or 3, antiviral therapy, cepeginterferon alfa-2b.

стей и метаболических нарушений, коинфекция вирусами гепатита В и ВИЧ, злоупотребление алкоголем, курение. К факторам вируса, определяющим течение ХГС, относят в первую очередь генотип и уровень вирусной нагрузки.

В нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с 3 генотипом HCV развитие фиброза печени происходит значительно быстрее. Интересными представляются результаты исследования, выявившие корреляцию между 3 генотипом HCV и развитием стеатоза печени и инсулинорезистентности. По опубликованным данным, у 70% инфицированных 3 генотипом HCV имеет место стеатоз печени [6]. При этом после элиминации HCV из организма отмечалась регрессия гистологических изменений и нормализация чувствительности к инсулину. У пациентов с циррозом печени 3 генотип HCV является независимым фактором риска развития ГЦК [7].

Таким образом, при 3 генотипе HCV в целях профилактики быстрого прогрессирования фиброза печени и развития ГЦК приоритетно лечение не только пациентов с циррозом печени, но и больных, находящихся на ранней стадии заболевания. Кроме того, проведение ПБТ пациентам со слабо выраженным фиброзом, как правило, ассоциировано с более высокой эффективностью лечения и меньшей частотой нежелательных явлений, экономически более выгодно.

В настоящее время для лечения пациентов с 2 и 3 генотипами HCV EASL предлагает использовать следующие схемы ПБТ: ПЭГ-ИФН, рибавирин и софосбувир в течение 12 недель (2 и 3 генотип), софосбувир и рибавирин в течение 12 недель (2 генотип) или 24 недель (3 генотип), софосбувир и даклатасвир в течение 12 недель (2 и 3 генотип). В регионах, где доступ к препаратам прямого противовирусного действия (ПППД) ограничен стандартом лечения, остается применение ПЭГ-ИФН и рибавирина в течение 24 недель [5].

В РФ ПППД доступны небольшому числу пациентов, в связи с чем по-прежнему востребована двойная схема ПБТ, включающая ПЭГ-ИФН и рибавирин. Многолетний опыт применения интерферонсодержащих режимов позволил выявить ряд предикторов благоприятного ответа на лече-

ние, выстроить алгоритм наблюдения за пациентами в ходе терапии, определить тактику коррекции нежелательных явлений.

Наиболее доступным из представленных на рынке РФ ПЭГ-ИФН является цеПЭГ-ИФН альфа-2b, показавший в ряде рандомизированных клинических исследований как минимум не меньшую эффективность по сравнению с другими зарегистрированными ПЭГ-ИФН и благоприятный профиль безопасности у HCV-моноинфицированных и HCV/ВИЧ-коинфицированных пациентов [8 – 10].

Цель исследования — проанализировать опыт применения цеПЭГ-ИФН альфа-2b в составе двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) у пациентов с ХГС, генотипом 2 и 3, в условиях реальной клинической практики; оценить эффективность, безопасность и переносимость лечения.

Материалы и методы

С февраля 2013 г. по март 2016 г. в Центре гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального Военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского 73 пациентам с ХГС проводилась ПВТ с применением двойной схемы, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин.

До начала лечения всем больным было проведено обследование с целью определения показаний, противопоказаний к ПВТ и выбора оптимальной лечебной тактики. У всех пациентов был исследован генотип HCV. Оценка степени фиброза выполнена у 60 больных при помощи волновой эластометрии на аппарате УЗИ экспертного класса, 13 пациентов отказались от проведения исследования.

Уровень вирусной нагрузки определяли до начала лечения, далее на 12-й неделе терапии и через 24 недели после окончания лечения. Отсутствие определяемого уровня HCV РНК на 12-й неделе терапии является положительным прогностическим признаком ответа на лечение — ранний вирусологический ответ (РВО). Эффективность лечения оценивалась по частоте достижения вирусологического ответа через 24 недели после окончания терапии — устойчивый вирусологический ответ (УВО24).

Всем пациентам проводилось исследование клинического анализа крови, определялся уровень основных маркеров цитолиза, холестаза, уровень общего билирубина, в процессе лечения отслеживали динамику указанных показателей.

Для оценки безопасности применявшейся схемы ПВТ в процессе лечения фиксировались все случаи нарушения самочувствия пациентов и отклонений от нормы в лабораторных тестах крови. Выраженность нежелательных явлений оцени-

валась в соответствии с классификацией СТСАЕ (Common Terminology Criteria for Adverse Events).

Результаты и обсуждение

В анализ эффективности и безопасности применения двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) включены 73 пациента с ХГС (75,3% мужчины, n=55, 23,7% женщины, n=18). У 78,1% (n=57) пациентов был выявлен 3 генотип HCV, у 21,9% (n=16) пациентов был обнаружен 2 генотип HCV. Все пациенты получали цеПЭГ-ИФН альфа 2b 1,5 мкг/кг/нед. и рибавирин 800 – 1400 мг/сут в зависимости от массы тела в течение 24 недель. Средний возраст пациентов составил $37,7 \pm 10$ лет.

Анализ результатов эластометрии, выполненной у 60 из 73 пациентов, показал, что у большинства больных (60%, n=40) имел место слабо выраженный и умеренный фиброз (F1 – F2 METAVIR), у 25% (n=15) пациентов фиброз отсутствовал (F0 METAVIR). Пациентов с циррозом печени в представленной группе не было (рис. 1).

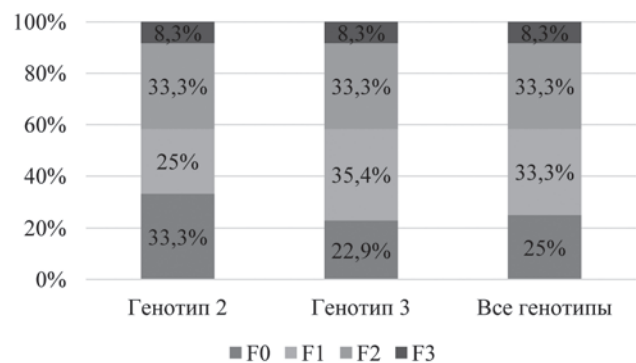


Рис. 1. Распределение пациентов по степени фиброза (n=60)

Все пациенты (100%) получали ПВТ впервые.

Исходно преобладали пациенты с низким и умеренным уровнем вирусной нагрузки: HCV РНК 10^5 – 10^7 МЕ/мл.

24-недельный курс ПВТ завершили 72 пациента. У одного пациента (мужчина, 43 лет, генотип 3, стадия фиброза F2) на фоне ПВТ было отмечено резкое повышение уровня сывороточных трансаминаз (АЛТ более 13 норм, а АСТ — более 11 норм), проведено обследование, диагностирован аутоиммунный гепатит I типа, тяжелого течения. ПВТ была прекращена досрочно. Назначена иммуносупрессивная терапия. В настоящее время пациент получает комбинированное иммуносупрессивное лечение преднизолоном и азатиоприном в стандартных дозировках с положительным эффектом.

Оценка эффективности терапии проводилась в соответствии с принципами mITT анализа, т.е. в анализ были включены все пациенты (n=73), получившие хотя бы одну дозу цеПЭГ-ИФН альфа-

2b. Всего УВО 24 достигли 94,5% (n = 69) пациентов. УВО 24 был зафиксирован у 94,7% (n = 54) пациентов с 3-м генотипом HCV и у 93,7% (n = 15) пациентов со 2-м генотипом (рис. 2).

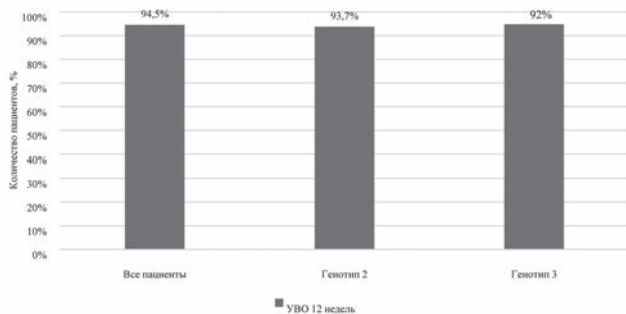


Рис. 2. Эффективность применения двойной схемы ПВТ, включающей цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин, у пациентов со 2-м и 3-м генотипом HCV (n = 73)

Исходно у большинства пациентов отмечалось повышение активности АЛТ и АСТ до 4–5 норм. На фоне лечения была отмечена положительная динамика уровня маркеров цитолиза. Через 4 и 12 недель терапии активность сывороточных трансаминаз нормализовалась у 78% (n = 57) и 84% (n = 61) пациентов соответственно. На момент окончания лечения (24 недели терапии) у 96% (n = 70) пациентов уровень сывороточных трансаминаз находился в пределах референсных значений (рис. 3).

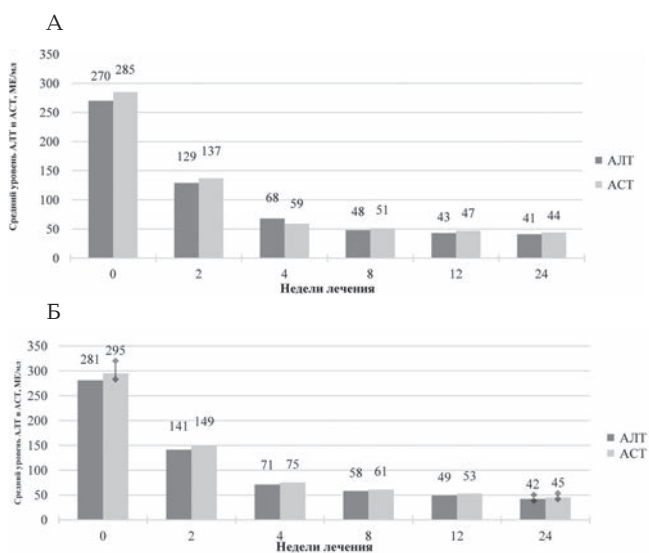


Рис. 3. Динамика уровня маркеров цитолиза у пациентов с хроническим гепатитом С, на фоне двойной противовирусной терапии с включением цеПЭГинтерферона альфа-2b и рибавирина: А — генотип 2; Б — генотип 3

У 3 пациентов был зафиксирован рецидив инфекции: 1 пациент (мужчина, 51 год) с 2 генотипом HCV и 2 пациента (мужчина, 47 лет, и женщина, 63 лет) с

3 генотипом HCV. Все пациенты (n = 3) с рецидивом инфекции обладали рядом общих факторов, вероятно, повлиявших на эффективность ПВТ: возраст старше 40 лет, исходно высокая вирусная нагрузка (уровень HCV РНК более 105 МЕ/мл), ожирение 2–3 ст. У двух пациентов ранее был установлен диагноз сахарного диабета 2 типа. У одного из пациентов определялся выраженный фиброз (F3).

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях всех 73 пациентов. На фоне терапии не было зарегистрировано ни одного летального исхода. Все наблюдавшиеся нежелательные явления были характерны для интерферона и рибавирина. Большинство пациентов (83,6%, n = 61) на фоне лечения предъявляли жалобы на ухудшение самочувствия, проявлявшееся слабостью, гриппоподобным синдромом; повышение температуры отмечали 45,2% (n = 33) пациентов. Как правило, данные симптомы были слабо или умеренно выражены, быстро купировались после приема ибупрофена. У 6,8% (n = 5) пациентов на фоне лечения отмечено появление кожных высыпаний, потребовавших местного лечения.

Наиболее частые лабораторные отклонения были представлены анемией и тромбоцитопенией. Снижение уровня гемоглобина было зафиксировано у 10,9% (n = 8). Во всех случаях выраженность анемии соответствовала 1 степени по СТСАЕ, какой-либо коррекции терапии в связи с этим не проводилось. Снижение уровня тромбоцитов было отмечено у 9,6% (n = 7) пациентов; выраженность тромбоцитопении у большинства пациентов соответствовала 1 степени по СТСАЕ. Одному пациенту в связи со снижением уровня тромбоцитов менее $90 \times 10^9/\text{л}$ был назначен Элтромбопаг 25 мг/сут в течение 4 недель, на фоне лечения уровень тромбоцитов нормализовался. После окончания лечения у всех пациентов была отмечена нормализация гематологических показателей (таб.).

Таблица

Нежелательные явления, зафиксированные при применении двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) у пациентов с ХГС 2 и 3 генотипа (n=73)

Нежелательное явление	Частота	Выраженность	Коррекция
Гриппоподобный синдром	83,6% (n = 61)	Умеренная	НПВП
Субфебрилитет/лихорадка	45,2% (n = 33)	Легкая	НПВП
Тромбоцитопения	9,6% (n = 7)	Легкая и средняя	Элтромбопаг
Кожные высыпания	6,8% (n = 5)	Лёгкая	Наружные средства
Анемия	10,9% (n = 8)	Легкая	Не требовалась

Таким образом, при применении двойной схемы ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа 2b и рибавирин) можно отметить хороший профиль безопасности, все зарегистрированные нежелательные явления были ожидаемы, слабо или умеренно выражены, обратимы.

Учитывая широкую распространенность 2 и 3 генотипов HCV в нашей стране, актуальным представляется обсуждение наиболее эффективных, безопасных и, вместе с тем, доступных схем ПВТ у данной категории больных. В РФ, как и в ряде других стран, востребованными остаются режимы терапии, включающие ПЭГ-ИФН. Согласно рекомендациям EASL 2015 г., данная схема остается стандартом лечения ХГС в случаях, когда применениеПППД по каким-либо причинам невозможно.

В повседневной клинической практике при выборе оптимального режима терапии врачу приходится учитывать не только соотношение эффективности и безопасности препаратов, но и финансовые аспекты лечения. В том случае, если у пациента имеется высокая вероятность достижения УВО как при применении более доступного интерферонсодержащего режима, так и более дорогой безинтерфероновой схемы, целесообразно назначение более доступной схемы ПВТ. Учитывая высокую эффективность ПВТ с включением ПЭГ-ИФН у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV, выбор схемы, содержащей ПЭГ-ИФН и рибавирин, в качестве терапии первой линии представляется вполне оправданным.

Учитывая высокий канцерогенный потенциал 3 генотипа HCV, немаловажно, что применение ПЭГ-ИФН в составе схем ПВТ ассоциировано со снижением риска развития ГЦК, в том числе у пациентов с циррозом печени и лиц, не достигших УВО [11–12]. Данных о долгосрочных эффектах безинтерфероновых режимов терапии в настоящее время еще нет.

В одной из недавно опубликованных работ предложена балльная система оценки вероятности достижения УВО при применении ПЭГ-ИФН и рибавирина у пациентов с 3-м генотипом HCV. В качестве факторов, определяющих вероятность УВО, были выделены: возраст, масса тела, наличие цирроза печени, уровень АЛТ, тромбоцитов и вирусной нагрузки. Вероятность УВО оценивалась по сумме полученных баллов. Частота УВО у пациентов, набравших 9–10 баллов, составляла 86% [13].

Опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина, представленный в данной работе, является примером персонализированного подхода к выбору лечебной тактики. В данном случае выбор схемы терапии был основан на прогнозируемой эффективности и

безопасности лечения. Двойная схема ПВТ (цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирин) назначалась пациентам молодого возраста без сопутствующих заболеваний, со 2-м и 3-м генотипами HCV, слабо выраженным фиброзом, ранее не получавшим ПВТ. Такая тактика позволила достичь высоких показателей эффективности лечения — УВО достигли 94,5% пациентов. При этом у большинства пациентов не было зафиксировано нежелательных явлений, требовавших снижения дозы или прерывания терапии, что, как известно, негативно сказывается на эффективности лечения. У одного пациента лечение было прекращено досрочно в связи с диагностированием аутоиммунного гепатита. С другой стороны, развитие различных аутоиммунных заболеваний неоднократно описано в литературе при применении ПЭГ-ИФН для лечения ХГС [14–18]. Таким образом, развитие аутоиммунного гепатита на фоне ПВТ является редким ожидаемым нежелательным явлением. С другой стороны, данная патология могла являться фоновым состоянием, проявившим себя клинически на фоне ПВТ.

Пациенты, не ответившие на лечение, обладали рядом факторов, заведомо снижающих эффективность терапии — выраженный фиброз, тяжелые сопутствующие заболевания. Немаловажно, что в случае отсутствия ответа на лечение у врача имеется возможность выбора альтернативной схемы — тройной терапии, включающей ПЭГ-ИФН, рибавирин иПППД, либо безинтерфероновой режима.

Заключение

В работе представлен опыт применения комбинации цеПЭГ-ИФН альфа-2b и рибавирина у пациентов с 2 и 3 генотипом HCV. Данная схема ПВТ хорошо изучена, доступна большинству пациентов с ХГС. Эффективность и безопасность ее применения подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и повседневной клинической практике. Согласно полученным нами данным, при применении цеПЭГ-ИФН и рибавирина у пациентов, не имеющих предикторов неблагоприятного исхода терапии, частота УВО составила 94,5%.

Литература

1. Global, regional, and national age-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117–171
2. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь–декабрь 2015 года (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). Доступно по: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525.

3. Пименов Н. Н., Чуланов В. П., Комарова С. В. и соавт. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — 3. С. 4-10.
4. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р. и соавт. Социально-экономическое бремя гепатита С: методология оценки и трудности расчета в Российской Федерации.
5. Доступно по: <http://www.healthconomics.ru/item/14159-sotsialno-ekonomicheskoe-bremya-gepatita-s-metodologiya-otsenki-i-trudnosti-rascheta-v-rossijskoj-federatsii>
6. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63: 199–236.
7. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis.* 2008; 197: 283–291.
8. Nkontchou G, Ziolk M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 516–522.
9. Маевская М.В., Знойко О.О., Климова Е.А. и соавт. Лечение больных хроническим гепатитом С препаратом цеппегинтерферон альфа-2b в сочетании с рибавирином (Итоговые результаты рандомизированного сравнительного клинического исследования) // РЖГТК. 2014. Т. 2, №24. С 53-64
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01889433>
11. Нагимова Ф.И., Рассохин В.В., Линькова Ю.Н. и др. Цеппегинтерферон альфа-2b в терапии хронического гепатита С у ВИЧ инфицированных пациентов (итоговые результаты многоцентрового рандомизированного клинического исследования // Инфекционные болезни. 2016. Т. 14, № 1. С. 5–13.
12. 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; 127:989-996
13. Nazir S., Amanullah, Mufariq S., Usman K. Preventive role of interferon in hepatocellular carcinoma in non-responder hepatitis B and C patients. *JPMI.* 29 (4): 284-287
14. Asselah T, Thompson AJ, Flisiak R, et al. A Predictive Model for Selecting Patients with HCV Genotype 3 Chronic Infection with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Liu C-H, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(3): 0150569.
15. Kogure T, Ueno K, Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, et al. Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterology.* 2007; 13:4394-4397
16. Lorke J, Erhardt A, Haussinger D. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12): xx
17. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1406-1408
18. Papo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhemou JP. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1992; 116:51-53
19. Eisenburg J. Interferon or C virus-induced autoimmune chronic hepatitis? Report of personal observations and review of the literature. *Fortschr Med.* 1994; 112:317-321
1. Global, regional, and national age-specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385: 117-171
2. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. On the state sanitary and epidemiological wellbeing of the population in the Russian Federation in 2014: State report. Moscow : Rospotrebnadzor, 2015. (in Russian). http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525
3. Pimenov N. N., Chulanov V. P., Komarova S. V. et al. Hepatitis C in Russia: current epidemiology and approaches to improving diagnosis and surveillance// *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni* — 2012. — 3. С. 4-10.
4. Yushchuk N.D., Znoiko O.O., Dudina K.R. i soavt. Sotsial'no-ekonomicheskoe bremya gepatita S: metodologiya otsenki i trudnosti rascheta v Rossiiskoi Federatsii. Доступно по: <http://www.healthconomics.ru/item/14159-sotsialno-ekonomicheskoe-bremya-gepatita-s-metodologiya-otsenki-i-trudnosti-rascheta-v-rossijskoj-federatsii>
5. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol.* 2015; 63: 199–236.
6. Jhaveri R, McHutchison J, Patel K, Qiang G, Diehl AM. Specific polymorphisms in hepatitis C virus genotype 3 core protein associated with intracellular lipid accumulation. *J Infect Dis.* 2008; 197: 283–291.
7. Nkontchou G, Ziolk M, Aout M, et al. HCV genotype 3 is associated with a higher hepatocellular carcinoma incidence in patients with ongoing viral C cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2011; 18: 516–522.
8. Mayevskaya M.V, Znoyko O.O., Klimova Ye.A. et al. Treatment of chronic hepatitis C by cepeginterferon alpha-2b in combination to ribavirin (Final results of randomized comparative clinical study). *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology.* 2014; 2(24): 53-64 (in Russian)
9. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=NCT01889433>
10. Nagimova F, Rassokhin V, Linkova Y et al. Cepeginterferon alfa-2b in combination with ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in patients co-infected with HIV-1 (final results of a multicenter randomized study). *Infekcionnye bolezni.* 2016;14(1):5-13.
11. 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; 127:989-996
12. Nazir S., Amanullah, Mufariq S., Usman K. Preventive role of interferon in hepatocellular carcinoma in non-responder hepatitis B and C patients. *JPMI.* 29 (4): 284-287
13. Asselah T, Thompson AJ, Flisiak R, et al. A Predictive Model for Selecting Patients with HCV Genotype 3 Chronic Infection with a High Probability of Sustained Virological Response to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin. Liu C-H, ed. *PLoS ONE.* 2016;11(3): 0150569.
14. Kogure T, Ueno K, Fukushima K, Nagasaki F, Inoue J, Kakazu E, et al. Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World J Gastroenterology.* 2007; 13:4394-4397
15. Lorke J, Erhardt A, Haussinger D. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon alpha-2b in chronic hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2(12): xx
16. Shindo M, Di Bisceglie AM, Hoofnagle JH. Acute exacerbation of liver disease during interferon alpha therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 1992; 102: 1406-1408

17. Papo T, Marcellin P, Bernuau J, Durand F, Poynard T, Benhemou JP. Autoimmune chronic hepatitis exacerbated by alpha-interferon. *Ann Intern Med.* 1992; 116:51-53

18. Eisenburg J. Interferon or C virus-induced autoimmune chronic hepatitis? Report of personal observations and review of the literature. *Fortschr Med.* 1994; 112:317-321

Авторский коллектив:

Павлов Александр Игоревич — начальник центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, д.м.н., заслуженный врач РФ, главный гастроэнтеролог; тел.: +7-903-156-49-10, e-mail: doctor-pavlov@mail.ru

Кириллов Сергей Михайлович — заведующий гастроэнтерологическим отделением центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, д.м.н., заслуженный врач РФ; тел.: +7-916-603-68-54, e-mail: kirillovcm@yandex.ru

Пономаренко Дмитрий Сергеевич — начальник гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, к.м.н.; тел.: +7-926-723-23-97, e-mail: ponomarenko_med@mail.ru

Хаваншанов Алишер Курбанович — старший ординатор гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-084-08-50, e-mail: ali_mos@rambler.ru

Фагина Жанна Вячеславовна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-977-262-23-13, e-mail: fadina@inbox.ru

Бобкова Ирина Владимировна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-903-125-85-88

Васенко Валентина Ивановна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского, к.м.н.; тел.: +7-905-580-70-36; e-mail: valentinavassenko@mail.ru

Володина Галина Александровна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-387-12-98

Куликова Татьяна Юрьевна — врач-гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения центра гастроэнтерологии и гепатологии 3-го Центрального военного клинического госпиталя имени А.А. Вишневского; тел.: +7-915-476-33-42, e-mail: tankool@mail.ru

Линькова Юлия Николаевна — медицинский директор по инфекционным заболеваниям ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: 8(495)992-66-28, e-mail: Linkova@biocad.ru

Морозова Мария Андреевна — медицинский эксперт 2 категории ЗАО «БИОКАД», к.м.н.; тел.: +7-985-910-28-13, e-mail: morozovama@biocad.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ МЕНИНГОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ (1992–2015 ГГ.)

И.Я. Извекова, Е.И. Краснова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Epidemiology of invasive meningococcal disease in Novosibirsk region during 1992–2015

I.Ya. Izvekova, E.I. Krasnova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель: изучение эпидемиологических закономерностей генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области за 1992–2015 гг.

Материалы и методы: ретроспективный сравнительный эпидемиологический анализ.

Результаты: за анализируемый период показатели заболеваемости ГФМИ стабильно превышали показатели по Российской Федерации. Всего было зарегистрировано 1690 случаев заболевания, средний многолетний показатель за 2000–2015 гг. составил 2,2, что выше показателей пограничных регионов. Заболеваемость имеет поступательную тенденцию к снижению и характеризуется циклическими колебаниями с периодами в 4–7 лет. Доля детей до 14 лет колебалась от 77,3 % в 2001 г. до 57,8 % в 2008 г. Наиболее высокие показатели заболеваемости были зарегистрированы среди детей первого года жизни, до 124 на 100 тыс. населения в 2003 г. Рост летальности коррелировал со снижением заболеваемости, летальность за 1992–2015 гг. составила 11,4 %. В этиологической структуре преобладали менингококки серогруппы В – 40,9 %; серогруппа А – 20,6 %; серогруппа С – 14,7 %. Отличительной особенностью является циклическая динамика серотипового пейзажа с периодическим преобладанием менингококков группы А (до 48 % в 2014 г.). Анализ сывороток, проведенный в 2012 г., выявил 45 % положительных проб к менингококку группы А, что свидетельствует о циркуляции этой группы среди населения.

Заключение: высокие показатели заболеваемости детей до 14 лет и, прежде всего, детей первых 2 лет жизни в условиях риска предстоящего подъема заболеваемости МИ и недостаточного мониторингирования эпидемиологической ситуации диктуют необходимость активации тактики специфической иммунопрофилактики.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, менингококк, эпидемиология, Сибирский федеральный округ.

Введение

Несмотря на значительные успехи последних десятилетий в диагностике, лечении и профилактике бактериальных инфекций, инвазивные формы этих инфекций остаются ведущей причиной

Abstract

Aim: To study the epidemiological patterns of invasive meningococcal disease in Novosibirsk region within a time period from 1992 to 2015.

Methods: retrospective comparative epidemiological analysis.

Results: During the analyzed period the annual incidence rate of invasive meningococcal disease was higher than average annual incidence rate in Russian Federation. Totally 1690 cases were registered, average incidence rate for the period 2000–2015 was 2,2/100,000 exceeding the neighbor regions. The incidence had a tendency to continually decline and is characterized by the cyclical fluctuations with period of 4-7 years. Majority of cases occurred in children < 14 years, varying from 77,3 % in 2001 to 57,8 % in 2008. The highest incidence was registered in children <12 month reaching 124/100,000 of population in 2003. The increase of mortality correlated with the decrease of incidence, average mortality for period 1992–2015 was 11,4 %. In etiologic structure serogroup B is predominant – 40,9 %, serogrup A – 20,6 %, serogrup C – 14,7 %. The distinctiveness of epidemiology is cyclic dynamics with the periods of predominance of serogroup A (up to 48 % in 2014). In serum analysis performed 2012 45 % of probes were positive for serogroup A what demonstrates circulation of this serogroup among population.

Conclusion: High incidence among children <14 years and especially among children <12 month in emerging risk of the forthcoming rise in incidence of meningococcal disease and insufficient surveillance provide need in activation of tactics of specific immunoprophylactics.

Key words: meningococcal infection, meningococcus, epidemiology, Siberian Federal District.

детской смертности, вызывая более 4,5 млн смертей ежегодно [1]. Из всех инвазивных бактериальных инфекций генерализованные формы менингококковой инфекции (ГФМИ) представляют наибольшую опасность для жизни и здоровья с высоким риском развития сепсиса и гипертокси-

ческих форм, показатели летальности при которых сохраняются недопустимо высокими во всем мире. Большинство нелеченых случаев менингококкового менингита и/или септицемии смертельны. Летальность при быстро развивающейся септицемии может превышать 15–20%. Около 10–15% переболевших менингококковым менингитом будут страдать от тяжелых неврологических последствий, включая психические расстройства, глухоту, параличи и эпилептические припадки. В странах с многолетней историей вакцинации против пневмококковой и менингококковой инфекций (МИ) отмечено снижение доли этих возбудителей в этиологической структуре инвазивных инфекций, сепсиса и септического шока [1, 2]. Необходимость коррекции тактики вакцинопрофилактики менингококковой инфекции в настоящее время обсуждается и в России [3], что требует постоянного анализа результатов эпиднадзора за МИ как одной из потенциально вакциноуправляемых инфекций.

Цель исследования — изучение эпидемиологических закономерностей ГФМИ в Новосибирской области (НСО) за 1992–2015 гг.

В задачи исследования входили анализ многолетней динамики заболеваемости ГФМИ в сравнении с данными по России и пограничных с НСО регионов, а также возрастной и этиологической структуры ГФМИ.

Материалы и методы

Материалами и методами исследования являлись ретроспективный сравнительный эпидемиологический анализ заболеваемости населения Новосибирской области в 1992–2015 гг. с использованием статистических отчетных форм № 2 Федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»; государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека РФ «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения РФ» за 1998–2015 гг., государственных докладов Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения Новосибирской области» за 2005–2015 гг., а также аналогичных докладов по Алтайскому краю, Томской, Кемеровской и Омской областям за 2000–2015 гг. [4].

Для статистического анализа были использованы программы Statistica 6.0 и Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости ГФМИ в НСО в сравнении с показателями РФ и погранич-

ных с НСО регионов, используя стандартное определение случая заболевания, согласно утвержденным санитарно-эпидемиологическим правилам (СП 3.1.2.2512-09 — «Профилактика менингококковой инфекции»).

Многолетние динамические показатели заболеваемости ГФМИ на территории НСО за анализируемые 24 года при общей поступательной устойчивой тенденции к снижению заболеваемости характеризовались циклическими колебаниями с периодами в 4–7 лет с амплитудой от 0,8 до 6,7 на 100 тыс. населения. Максимальные значения показателей заболеваемости были отмечены в 1992 г. (6,7) с последующим снижением до 3,07 в 1997 г.; в 1999 г. (4,1) с падением до 2,3 к 2004 г.; в 2005 г. (3,1) и 2011 г. (2,36), со снижением до 1,29 (в 2009 г.), 0,8 (в 2013 г.), 1,17 (в 2014 г.) и 1,27 (в 2015 г.). Показатель заболеваемости ГФМИ по сравнению с 1992 г. уменьшился к 2013 г. в 8,3 раза, к 2015 г. — в 5,3.

На протяжении всего анализируемого периода (и в 2015 г.) показатели заболеваемости ГФМИ в НСО, как и во многих других регионах страны [5–8], стабильно превышали средние данные по РФ (рис. 1).

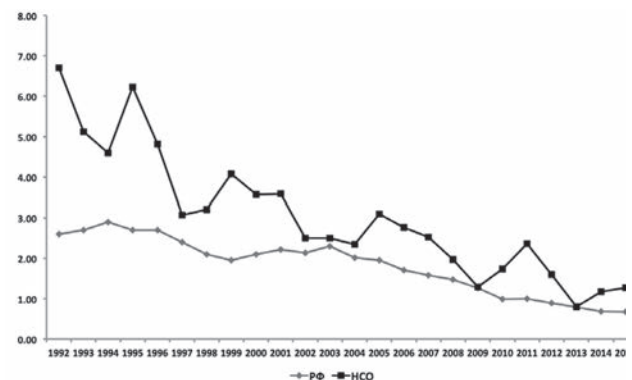


Рис. 1. Заболеваемость ГФМИ в НСО и Российской Федерации (РФ), на 100 тыс. населения, 1992–2015 гг.

Известно, что именно показатели заболеваемости ГФМИ объективно указывают на степень пораженности населения менингококком, отражая интенсивность и динамику всего эпидемического процесса МИ. В условиях гиподиагностики локализованных форм МИ следует опираться на эпидемиологические данные, свидетельствующие, что в каждый момент времени примерно 10–20% населения являются носителями, что на одного заболевшего ГФМИ приходится от 100 до 20 000 бактерионосителей.

Общие тенденции заболеваемости ГФМИ в НСО были схожи с многолетней динамикой показателей в пограничных с НСО регионах (рис. 2) с высокой степенью корреляции (рассчитывались критерий χ^2 Пирсона и непараметрический критерий Фишера) и демонстрировали характерный для

России последних 20–25 лет тренд поступательного устойчивого снижения заболеваемости МИ и ГФМИ.

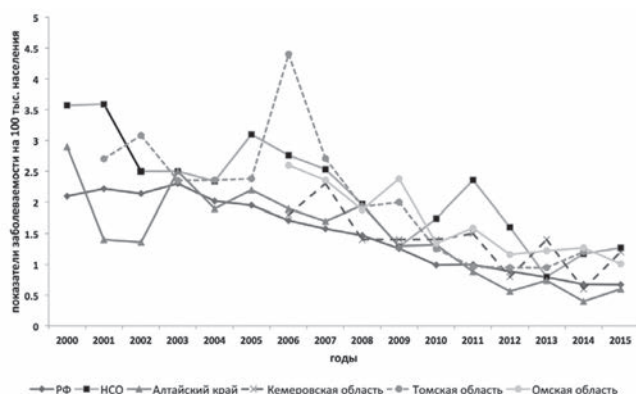


Рис. 2. Заболеваемость ГФМИ в РФ, НСО и пограничных с НСО регионах, 2000–2015 гг.

Общим представлением является и то, что любое дальнейшее снижение показателей заболеваемости не исключает возникновения новых циклических периодов эпидемиологического неблагополучия.

Согласно данным статистической формы № 5, «Сведения о профилактических прививках» в 2015 г. по Новосибирской области было привито против менингококковой инфекции 1954 человека (в 2014 г. — 52 человека, в 2013 г. — 72 человека), в том числе 180 детей. Таким образом, вакцинация не оказывала существенного влияния на эпидемиологические закономерности ГФМИ в период 1992–2015 гг.

Средние многолетние показатели заболеваемости ГФМИ в НСО по сравнению с пограничными с НСО территориями имели некоторые отличия (рис. 3). Для большей сравнительной объективности показатели были рассчитаны за период 2000–2015 гг. В РФ средний многолетний показатель в эти годы составил 1,48 на 100 тыс. населения; в НСО — 2,2; в Алтайском крае — 1,47; Кемеровской области — 1,71; Томской области — 2,08; Омской области — 2,11.

Средний многолетний показатель заболеваемости ГФМИ в НСО с 1992 по 2015 гг. составил 3,03 на 100 тыс. населения, свидетельствуя о большей интенсивности инфекционного процесса на территории области по сравнению с усредненными данными РФ (1,8 за тот же период).

Соотношение заболеваемости ГФМИ городского и сельского населения по НСО сохранялось на уровне 1,3–1,1:1,0, указывая на одинаковую интенсивность вовлечения в инфекционный процесс всех социальных слоев и тесные связи между городским и сельским населением области.

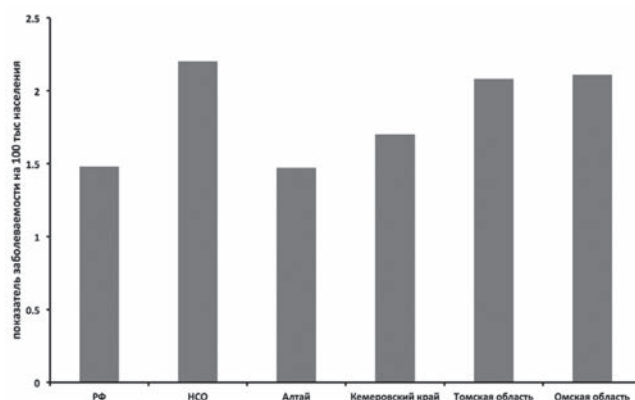


Рис. 3. Сравнение средних многолетних показателей заболеваемости ГФМИ в НСО и пограничных регионах и в РФ, 2000–2015 гг.

Сезонность ГФМИ в НСО за анализируемый период коррелировала с динамикой заболеваемости: в годы максимальных подъемов она имела скорее «двугорбую кривую» с подъемом заболеваемости в зимне-весеннем сезоне (март — май) и осенью (сентябрь — октябрь). В годы спада заболеваемости ГФМИ от 76 до 87% случаев приходилось на круглогодичную заболеваемость и 12–14% — на сезонную надбавку (с января по июль и в октябре), что соответствовало типичным закономерностям эпидемического процесса МИ.

Заболевание на протяжении анализируемого периода носило спорадический характер, вспышек МИ не было.

Повсеместное пристальное внимание к эпидемиологии МИ и особенно ГФМИ связано с напряженным ожиданием прогнозируемого развития эпидемиологического неблагополучия, вплоть до возникновения эпидемий, для которых характерно неожиданное и стремительное формирование. Длительное (не менее 25 лет) продолжающееся снижение заболеваемости МИ часто сопровождается, напротив, общим успокоением организаторов здравоохранения, уменьшением настороженности врачей, сомнениями в отношении необходимости активной вакцинопрофилактики МИ. В этой связи чрезвычайно показателен график заболеваемости ГФМИ в Москве с 1924 по 2012 г. (рис. 4). К сожалению, аналогичной статистики по НСО и другим регионам СФО найти не удалось.

Характеристика восприимчивой популяции

За период с 1992 по 2015 г. на территории НСО зарегистрировано 1690 случаев ГФМИ, из них дети до 14 лет — 1119 (60,2%), дети до 2 лет — 583 (34,5% от всех случаев ГФМИ и 52% заболевших детей) (рис. 5). Дети в возрасте до 1 года и первых 2 лет жизни являлись группами самого высокого риска заражения и распространения менингококковой инфекции т.к. среди них регистрировались самые высокие показатели заболеваемости ГФМИ, которые принципиально отличались от средних показателей заболеваемости ГФМИ по НСО и РФ (рис. 6).



Рис. 4. Многолетняя динамика заболеваемости ГФМИ в Москве за 1924–2012 гг. Адаптировано из [9]

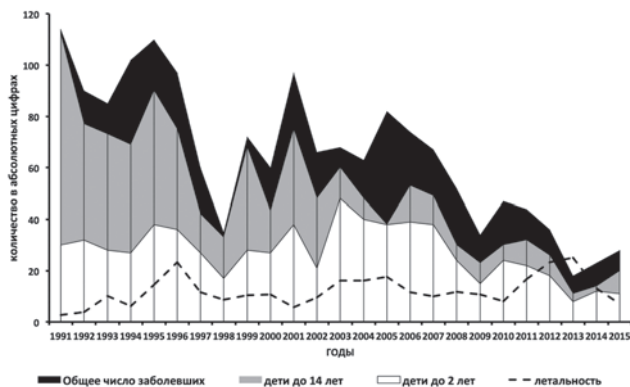


Рис. 5. Возрастная структура больных ГФМИ и общая летальность в НСО за 1992–2015 гг.

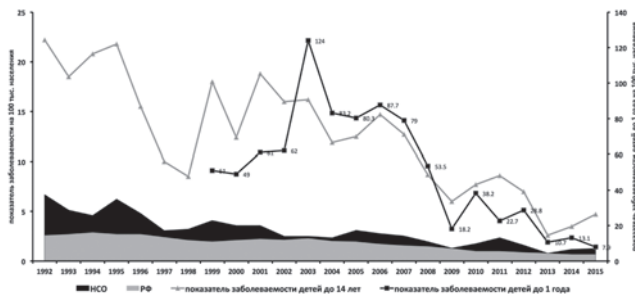


Рис. 6. Сравнение показателей заболеваемости детей в возрасте до 14 лет и до 1 года со средними показателями по НСО и РФ, 1992–2015 гг.

Удельный вес детей до 14 лет в возрастной структуре больных ГФМИ колебался от 77,3% в 2001 г. до 57,8% в 2008 г. В годы подъема заболеваемости ГФМИ, с 1992 по 1997 гг., дети в возрасте от 2 до 14 лет составляли основную поражаемую популяцию. В годы очередного циклического подъема заболеваемости с 2003 по 2009 г. основную вовлеченную популяцию составили дети в возрасте до 2 лет: 2003 г. — 70,5% от всех заболевших ГФМИ, 2004 г. — 63,5%, 2007 г. — 56,7%. При этом заболеваемость детей в возрасте до 1 года достигла максимальных значений за период 2000–2015 гг.: 2003 г. — 124 на 100 тыс. населения, 2004 г. — 83,2

на 100 тыс. населения, 2006 г. — 87,7 на 100 тыс. населения. Минимальные значения показатели заболеваемости ГФМИ детей до 14 лет впервые за анализируемый 24-летний период были зарегистрированы в 2013 г. — 2,6 на 100 тыс. населения (в 2015 г. — 4,65). В 2015 г. зарегистрирован самый низкий показатель заболеваемости ГФМИ для детей до 1 года — 7,9 на 100 тыс. населения.

Из 1690 пациентов с ГФМИ умерло 194 человека (11,4%). Летальность варьировала от 2,7% (в 1991 г.), 3,9% (в 1992 г.) до 23,3% (в 2012 г.), 25% (в 2013 г.). Обращает внимание, что рост летальности при ГФМИ в НСО совпал с максимальным снижением заболеваемости и минимальным за весь период количеством заболевших ГФМИ — так, в 2013 г. заболело в НСО всего 17 человек. Похожие тенденции отмечены в эти же годы и в пограничных с НСО регионах: так, в Алтайском крае при средних показателях заболеваемости ниже, чем в РФ (см. рис. 2), летальность в 2013 г. составила 22,7% (2012 г. — 12,5%; 2014 г. — 8,3%). Рост летальности в 2013–2014 гг. был отмечен и в Омской области — 16,67% и 23,1% (при сравнительных данных в 2011 г. — 6,25%, в 2012 г. — 13%). Основная причина летальности при ГФМИ в НСО — септицемия, шок, гипертонические формы, т.е. те формы ГФМИ, при которых чрезвычайно важны ранняя диагностика, качественная организация неотложной помощи на всех этапах, профессионализм и опыт реаниматолога.

Мониторинг популяции менингококка при ГФМИ в НСО в 1992–2015 гг.

Лабораторная диагностика ГФМИ в НСО в течение многих лет осуществляется с помощью микробиологического, молекулярно-генетического (ПЦР в режиме реального времени) и серологического методов (реакция латекс-агглютинации), что позволило обеспечить стабильно высокий уровень расшифровки этиологии инфекции (от минимальных 56% в 2006 г. до 100% ГФМИ в 2014 г.). Особенность анализируемого периода в НСО — сохранение с 1994 г. циркуляции трех основных серогрупп менингококка, составляющих от 60 до 100% выделенных штаммов. Доля нетипируемых менингококков при ГФМИ поступательно снижалась от 32,3–44% (максимальный уровень в 2003 г.) до 0% в 2013–2015 гг. Доля других серогрупп (Y,W-135) незначительна (единичные обнаружения в 1997 и 1999 гг.).

За анализируемый период в серотиповом пейзаже менингококков в НСО лидировали менингококки серогруппы В — 40,9%; значительную долю составила группа А — 20,6%; серогруппа С — 14,7%.

Похожие характеристики распределения серотипов выявлены за 2002–2015 гг. в Алтайском

крае: серотип В — 36,2%, А — 15,2%, С — 7,4%; при доле негруппируемых менингококков — 43,3%. В Омской области (2005 — 2011 гг.) распределение серотипов имело свои особенности: серотип В — 30,95%; серотип С — 27,4%; серотип А — 12,9%. Сравнительная оценка этиологической структуры ГФМИ НСО с данными Кемеровской и Томской областей затруднена в связи с низкой расшифровкой в этих регионах. В Кемеровской области при расшифровке 35,3—45,8% случаев ГФМИ, с 2007 по 2011 г. из всех серотипов менингококка выявляли только серотип А. С 2012 г. в области отмечен рост обнаружения менингококков В и С, и за период 2012—2015 гг. среди типированных серогрупп менингококков группа В составила 68%, С — 20%, А — 12%. В Томской области среди выявляемых штаммов менингококков доминировали менингококки группы В.

Многолетний мониторинг распределения штаммов (рис. 7) свидетельствует о циклической динамике серотипового пейзажа в НСО за анализируемый период времени: при общем количественном доминировании менингококка В, в 1995 г., 2005 г., 2009 г. и 2014 г. на лидирующие позиции выходила серогруппа А, составив в 2014 г. 48% всех выделенных штаммов. Такая существенная доля серогруппы А при ГФМИ в дальнейшем диктует необходимость проведения внутривидовой характеристики циркулирующих штаммов с идентификацией наиболее вирулентных клональных комплексов. Серотип С в НСО на протяжении всего периода 1994—2015 гг. составлял от 3,6% (в 1999 г.) до 31% (в 2006 г.), в то время как, например, в Омской области в 2007 г., 2009 г. и 2010 г. именно серотип С становился доминирующим в этиологии ГФМИ (от 33,3% до 50%).

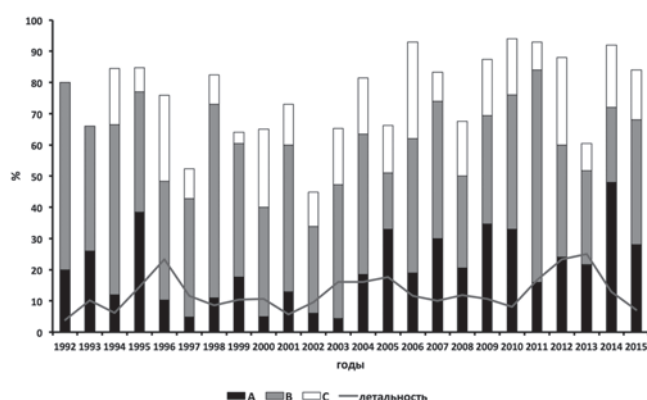


Рис. 7. Многолетний мониторинг удельного веса основных серогрупп менингококков, выделенных от больных ГФМИ в НСО, 1992—2015 гг.

Об устойчивой циркуляции менингококка серогруппы А в НСО с формированием высокого процента серопозитивных лиц свидетельствуют

и результаты выполненного в ноябре — декабре 2012 г. исследования сывороток крови методом РНГА с менингококковыми диагностикумами группы А и С у 431 человека. Положительные результаты (начиная с титра 1:5 и далее в титрах 1:10, 1:20 (выше титров не было) с менингококковым диагностикумом серогруппы А составили 45%, в том числе в титрах 1:10, 1:20 — 28,9%.

Положительные результаты были выявлены во всех обследованных возрастных группах: 7—14 лет — 41,3%, в том числе в титрах 1:10, 1:20 — 28%; 15—17 лет — 48,6%, в том числе в титрах 1:10, 1:20 — 26,4%; 18 лет и старше — 44,4%, в том числе в титрах 1:10, 1:20 — 31,9%. В то же время в пограничных с НСО регионах данные исследования сывороток отличаются: например, в Томской области в 2013 г. при исследовании сывороток на наличие антител к менингококкам были получены отрицательные результаты к обеим группам, что свидетельствовало об отсутствии циркуляции менингококков серогрупп А и С на территории на тот период времени.

Крупное иммуноэпидемиологическое исследование населения было проведено в Омске (2006—2008 гг.) — исследовано 2198 сывороток крови путем постановки реакции непрямой гемагглютинации (РИГА) на базе Центра гигиены и эпидемиологии в Омской области. В возрастных группах 3—4 года, 9—10 лет, 16—17 лет, 18 лет и старше обнаружили наличие защитного титра антител (1:20 и выше) к серогруппе А только у 6,4% населения, к серогруппе С — только у 0,9%, что отражало низкую интенсивность циркуляции менингококков этих серогрупп на территории в анализируемый период. Вместе с тем, исследование сиквенс-типов менингококков, выполненное в Омске в это же время, позволило выявить штаммы менингококков А и С, ранее не зарегистрированные в международной базе данных (Genbank) [10, 11].

Все это свидетельствует о неравномерной циркуляции менингококков (особенно серогруппы А) среди регионов Сибири и требует продолжения и расширения подобных наблюдений, тем более что исследований сиквенс-типов менингококков в НСО не проводили. Эпидемиология МИ характеризуется, по-прежнему, непредсказуемостью, региональной вариабельностью заболеваемости и распределения серогрупп.

Учитывая волнообразную динамику соотношения серотипов, заболеваемости ГФМИ и летальности, было проведено исследование возможных корреляций между серотипами менингококка и летальностью в НСО — достоверной корреляции ни с одним из штаммов менингококка выявлено не было.

Наш анализ на примере регионов Сибири еще раз подтвердил устойчивость общероссийской

тенденции продолжающегося эпидемиологического благополучия по МИ и поступательного снижения показателей общей заболеваемости ГФМИ. Одновременно выполненный анализ продемонстрировал и известные особенности эпидемиологии МИ — значение в распространении инфекции характеристик территорий, существующих административных границ, транспортных коммуникаций и пр. и неравномерность циркуляции менингококков по регионам.

Хотя МИ чаще проявляется в виде разбросанных, отдельных случаев или небольших вспышек, опыт показывает, что в разных регионах мира подобная эндемическая ситуация выливалась в непредсказуемые эпидемии. Так, во время взрывных эпидемий в регионе суб-Сахары в Африке был зарегистрирован уровень заболеваемости до 1000 случаев на 100 тыс. населения. В 1996 г. эпидемия, охватившая несколько стран Западной Африки, вызвала 250 000 случаев заболевания и 25 000 смертельных исходов. Еще одна эпидемия в этом регионе имела место в 2000–2001 гг. Каждый год в мире регистрируется около 500 000 случаев ГФМИ и 50 000 смертей (с сайта ВОЗ, 2016).

Эндемичная форма МИ встречается по всему миру и, в основном, вызывается менингококками серогрупп А, В или С, хотя в последние годы серогруппа У становится все более заметной, по крайней мере, в некоторых регионах США. Менингококки группы А всегда были преобладающей этиологией больших эпидемий, особенно в так называемом Африканском «менингитном поясе», где эпидемии происходят с интервалом в 7–14 лет, и причиной высокой заболеваемости и смертности среди детей и молодых людей. Эпидемии такого характера чаще всего вызывались одним штаммом возбудителя. С 1988 г. родственные штаммы клона III-1 вызвали крупные вспышки заболевания в Африке и некоторых частях Азии.

В других регионах мира менингококк группы А менее распространен и доминируют МИ, вызываемые группами В и С. В Европе большая часть случаев ГФМИ вызывается *N. meningitidis* серогрупп В и С. В последние 20 лет эпидемии менингита группы В имели место в Европе, Латинской Америке и Новой Зеландии. В ряде европейских стран отмечен высокий уровень заболеваемости, связанной с менингококками группы С. В 1980–1990-х гг. серогруппы С комплекса ET-37 (включая ET-15) стали причиной возникновения кластеров МИ в Австралии, Канаде, США и нескольких европейских странах, часто поражая подростков и молодых людей. Вакцинация конъюгированными менингококковыми вакцинами против группы С, включенная в календари детских прививок многих европейских государств (Великобритания, Бельгия, Германия, Греция, Исландия, Ирландия,

Нидерланды, Португалия, Испания и Швейцария), привела к значительному снижению заболеваемости МИ группы С без очевидной смены серотипа. Опыт этих стран свидетельствует о высокой эффективности программ иммунопрофилактики и снижении уровня заболеваемости населения [12, 13].

В условиях недостаточного мониторингирования серогруппового пейзажа на территории отсутствует возможность спрогнозировать вспышку. Анализ мировой ситуации еще раз подчеркивает тревожную тенденцию возникновения в разных регионах планеты вспышек серотипов менингококка, ранее не характерных для данной территории. До настоящего времени существовало устойчивое убеждение, что вспышки МИ серотипа С присущи богатым странам и не представляют большой угрозы для африканских жителей. За последние 40 лет в Африке смешанные менингококки серогрупп С и А стали причиной лишь отдельных случаев заболевания менингитом и трех эпидемий местного масштаба: в 1975 г. и 2013–2014 гг. в Нигерии и в 1991 г. — в Нигере. Однако непредсказуемость эпидемиологии МИ в полной мере проявила себя и в отношении циркуляции серогруппы С в Африканском «поясе менингита». По данным ProMed. mail, с 1 января по 28 июня 2015 г. Министерством здравоохранения Нигера (Африка) зарегистрировано 8500 случаев предполагаемого менингококкового менингита, 573 из которых закончились смертельным исходом. Эта крупнейшая вспышка ГФМИ (менингита) была вызвана менингококком серогруппы С. Число случаев заболевания возрастало очень быстро, еженедельно утраиваясь за период с 1 по 15 мая. В пяти районах Ниамея, столицы и крупнейшего города Нигера, было зарегистрировано 5267 случаев заболевания и 260 случаев смерти. Пик вспышки пришелся на период с 4 по 10 мая 2015 г., когда было зарегистрировано 2182 случая заболевания, включая 132 случая со смертельным исходом (с сайта ВОЗ, 2016). В период с января по май 2016 г. в общей сложности 14 650 случаев заболевания менингитом, в том числе 1227 смертельных исходов было зарегистрировано в 19 странах «менингитного пояса». Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в Конго (3359 случаев заболевания, 322 летальных исхода), Гане (2354/212), Буркина-Фасо (2037/222), Нигере, Того (1828/118). Более 50% менингитов вызваны *Neisseria meningitidis* серогрупп С и W135.

В большинстве регионов мира серогруппы У и W135 долго оставались относительно редкой причиной МИ. Однако недавние отчеты об эндемии МИ группы У в США и вспышек заболевания, вызванных штаммами группы W135 в Саудовской Аравии и странах суб-Сахары в Африке, особенно в Буркина-Фасо, указывают на то, что эти серо-

группы, может быть, становятся более значимыми, по крайней мере, среди молодых людей. Недавно появились новые сиквенс-типы менингококков, которые могут быть связаны с формированием кластеров или вспышек. МИ, вызываемые W-135 ST-11 штаммом, возникшего за счет рекомбинации с гипервирулентными линиями серогруппы C ST-11, стали глобально серьезной проблемой с начала хаджа в 2000 г. W-135 ST-11 штамм быстро распространился в ряде стран Европы и в азиатских странах. Так, например, согласно исследованиям Кан и др. (Корея) серопозитивности к серогруппам A, C, W-135 и Y у корейских подростков и взрослых в возрасте от 11 до 50 лет по всей стране, защитные антитела были широко распространены (74%) именно к серогруппе W и чрезвычайно низки к серогруппе A (9%) [14]. Традиционные представления об эпидемиологии МИ в Азии основываются на том, что серогруппа A являлась основной причиной крупных эпидемий (Китай, Бангладеш и Индия), а серогруппы B отвечали за спорадические случаи МИ. На примере Кореи и других стран видно, что подъем заболеваемости может быть связан с любой серогруппой, а традиционные представления об эпидемиологической значимости той или иной серогруппы лишь притупляют внимание организаторов здравоохранения. Только тщательный мониторинг ситуации может предвосхитить вспышку менингококковой инфекции и помочь вовремя принять соответствующие меры.

Сведения о формировании вспышек МИ в разных регионах мира требуют пристального внимания, т.к. известно, что циклические подъемы заболеваемости происходят достаточно синхронно на больших территориях — в разных странах и даже континентах, причем часто за счет менингококков разных групп. Так, последний подъем конца 1960-х — начала 1970-х гг. был вызван в СССР и странах Восточной Европы менингококком группы A, в Западной и частично Центральной Европе — менингококком группы B [15].

Особенностью настоящего межэпидемического периода в России, в отличие от предыдущего и от всех стран Европы, является сохранение циркуляции менингококка серогруппы A и этиологическое значение в формировании ГФМИ всех трех серогрупп менингококка — A, B и C, что в полной мере получило отражение и в результатах выполненного нами анализа многолетней эпидемиологии МИ на территории НСО.

Особое беспокойство в период ожидания очередного эпидемического подъема МИ должен вызывать уровень детской заболеваемости ГФМИ, который традиционно превышает таковой у взрослых, даже при достижении максимально низких за весь анализируемый период показателей заболеваемости (для детей до 1 года в НСО — 7,9

на 100 тыс. населения). Дети до 14 лет и особенно дети первых 2 лет жизни — основная группа высокого риска развития ГФМИ. Учитывая то, что единственным доказанным и надежным способом предупреждения ГФМИ остается специфическая иммунопрофилактика, в преддверии неизбежного подъема заболеваемости МИ с целью своевременного вмешательства в эпидемический процесс необходимо усовершенствование имеющейся программы вакцинации, особенно для детей раннего возраста и подростков.

Выводы

1. На территории НСО сохраняется свойственное всей Российской Федерации эпидемиологическое благополучие по МИ, при этом показатели заболеваемости ГФМИ в НСО на протяжении периода 1992–2015 гг. постоянно превышали средние показатели в целом по РФ.

2. Основной группой риска ГФМИ остаются дети до 14 лет и прежде всего дети первых 2 лет жизни, что в условиях высокого риска предстоящего подъема заболеваемости МИ диктует необходимость активации тактики специфической иммунопрофилактики.

3. В Новосибирской области с 1994 г. сохраняется циркуляция всех трех основных серогрупп менингококка с циклической динамикой серогруппового пейзажа и периодической лидирующей долей серогруппы A (2014 г. — 48%), что требует проведения дальнейших исследований внутривидовой характеристики циркулирующих штаммов с анализом имеющихся сиквенс-типов менингококков с целью контроля за возможным появлением высоко вирулентных клональных комплексов.

4. Многолетняя динамика заболеваемости МИ в НСО с 1992 по 2015 г. имеет как общие для РФ, так и специфические для территории НСО эпидемиологические закономерности МИ и ГФМИ.

Литература

1. Schlapbach L.J., Straney L., Alexander J., MacLaren G. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002–13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 46–54
2. Becka C.M., Chacón-Cruz E. Meningococcal Disease. *J Infect Dis Ther* (2015) 3: 235. doi:10.4172/2332-0877.1000235
3. Пресс релиз «Менингококковая инфекция и вакцинация» Педиатрическая фармакология /2016/ т. 13/ № 2; 91-93
4. Государственные доклады «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в ...» 2005 — 2015 гг. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по НСО
5. Макарова Т. Е., Каравянская Т. Н., Дудкина И. А., Голубева Е. М., Сучкова Л. А. Эпидемиология менингококковой инфекции в Хабаровском крае // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. №4. URL: <http://cyberleninka>.

ru/article/n/epidemiologiya-meningokokkovoy-infektsii-v-habarovskom-krae

6. Мартынова Г.П., Кутищева И.А., Бойцова Е.Б. Бремя менингококковой инфекции на современном этапе. Новые возможности вакцинопрофилактики. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы №3 / 2015

7. Титова Л.В., Самодова О.В., Бузинов Р.В., Гордиенко Т.А. Эпидемиология менингококковой инфекции в Архангельской области. // ЭпиНорт. — 2010. — Т.11. — № 1. — С. 10-15.

8. Филатова Т. Г., Коваленко А. И., Лери М. М. Динамика заболеваемости менингококковой инфекцией в Республике Карелия // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2013. №1. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-zabolevaemosti-meningokokkovoy-infektsii-v-respublike-kareliya>

9. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышова Т.Ф. Менингококковая инфекция в России: прошлое и ближайшие перспективы. Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы №2 / 2014. С.73-79

10. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Закроева И.М., Королева М.А. Менингококковая инфекция в Российской Федерации. Медицинский алфавит. Эпидемиология и гигиена 2015; 6: 27 — 28.

11. Анпилова Н.Г. Эпидемиологические особенности менингококковой инфекции в Западно-Сибирском регионе. Автореферат ... к.м.н. Омск, 2012, с 23.

12. Bijlsma M.W. et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960—2012: an analysis of national surveillance data Lancet Infect Dis 2014; 14: 805—12

13. Azzari C., Nieddu F., Moriondo M., Indolfi G., Canessa C. et al. Underestimation of Invasive Meningococcal Disease in Italy. Emerging Infectious Diseases. Vol. 22, No. 3, March 2016 www.cdc.gov/eid

14. Heo J. Y. Meningococcal Disease in Korea: an Epidemiologic Study of the Underestimated Infectious Disease. Infect Chemother 2016;48(1):51-53 <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2016.48.1.51>

15. Брико Н.И. Менингококковая инфекция (клиника, диагностика, лечение, профилактика) Фарматека Архив журнала /2011 /№4

References

1. Schlapbach L.J., Straney L., Alexander J., MacLaren G. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002—2013: a multicentre retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2015; 15: 46—54

2. Becka C.M., Chacón-Cruz E. Meningococcal Disease. J Infect Dis Ther (2015) 3: 235. doi:10.4172/2332-0877.1000235

3. Press relies «Менингококковая инфекция и вакцинопрофилактика» Pедиатрическая фармакология/2016/ т. 13/ № 2; 91-93 (in Russian)

4. Gosudarstvennye doklady "O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Novosibirskoi oblasti v ..." 2005-2015 gg. Upravlenie Federalnoi sluzhby po nadzoru v sfere zashity prav potrebitel'ev i blagopoluchiya che-loveka po NSO (in Russian)

5. Makarova T.E., Kravvanskaya T. N., Dudkina I. A., Golubeva E. M., Suchkova L. A. Epidemiologiya meningokokkovoi infektsii v Khabarovskom krae // Dalnevostochnyy meditsinskiy zhurnal. 2011. №4. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiya-meningokokkovoy-infektsii-v-habarovskom-krae> (in Russian)

6. Martynova G.P., Kutischeva I.A., Boytsova E.B. Bremya meningokokkovoi infektsii na sovremennom etape. Novyye vozmozhnosti vaksino profilaktiki. Epidemiologiya i Infektsionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy №3 / 2015 (in Russian)

7. Titova L.V., Samodova O.V., Buzinov R.V., Gordienko T.A. Epidemiologiya meningokokkovoi infektsii v Arkhangel'skoi oblasti. // EpiNort. - 2010. - T.11. - № 1. - ss 10-15 (in Russian)

8. Filatova T.G., Kovalenko A.I., Leri M.M., Dinamika zabolevaemosti meningokokkovoi infektsiei v Respublike Kareliya// Epidemiologiya i infeksionnyye bolezni. 2013. №1. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-zabolevaemosti-meningokokkovoy-infektsii-v-respublike-kareliya> (in Russian)

9. Kostyukova N.N., Behan V.A., Chernyshov T.F. Meningokokkovaya infektsiya v Rossii: proshloe i blizaišie perspektivy. Epidemiologiya i Infeksionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy №2 / 2014. s.73-79 (in Russian)

10. Koroleva I.S., Beloshitskiy G.V., Zakroeva I.M., Koroleva M.A., Meningokokkovaya infektsiya v Rossiiskoy Federatsii. Meditsinskiy alfavit. Epidemiologiya i gigiena 2015; 6: 27 — 28. (in Russian)

11. Anpilova N.G. Epidemiologicheskie osobennosti meningokokkovoi infektsii v Zapadno-Sibirskom regione. Avtoreferat ... k.m.n.. [Epidemiological features of meningococcal disease in West-Siberian region] [summary of dissertation]. Omsk (Russia), Omsk medical academy; 2012. 23p. (in Russian)

12. Bijlsma M.W. et al. Epidemiology of invasive meningococcal disease in the Netherlands, 1960—2012: an analysis of national surveillance data Lancet Infect Dis 2014; 14: 805—12

13. Azzari C., Nieddu F., Moriondo M., Indolfi G., Canessa C. et al. Underestimation of Invasive Meningococcal Disease in Italy. Emerging Infectious Diseases. Vol. 22, No. 3, March 2016 www.cdc.gov/eid

14. Heo J. Y. Meningococcal Disease in Korea: an Epidemiologic Study of the Underestimated Infectious Disease. Infect Chemother 2016;48(1):51-53 <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2016.48.1.51>

15. Briko N.I. Менингококковая инфекция (клиника, диагностика, лечение, профилактика) Фарматека /2011 /№4 (in Russian)

Авторский коллектив:

Извекова Ирина Яковлевна — профессор кафедры инфекционных болезней педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; д.м.н., доцент; тел.: 8(383)229-10-83, e-mail: izvekova@inbox.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета; д.м.н., профессор; тел.: 8(383)229-10-83, e-mail: krasnova-inf@rumbler.ru

ОПОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КАК ПРИЧИНЫ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

А.С. Шеломов, Е.В. Степанова, О.Н. Леонова, Н.Л. Смирнова

Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Opportunistic diseases as the cause of damage to the central nervous system in patients with HIV-infection

A.S. Shelomov, E.V. Stepanova, O.N. Leonova, N.L. Smirnova

Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Изучение клинических проявлений поражений центральной нервной системы, вызванных различными причинами на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Обследовано 128 больных с ВИЧ-инфекцией с показателем количества CD4-лимфоцитов < 350 кл/мкл, нуждающихся в назначении антиретровирусной терапии, разделенных на две группы: основная — имеющие признаки поражения центральной нервной системы (63 человека), контрольная — без клинических признаков поражения центральной нервной системы (65 человек). Проанализированы клинические, лабораторные показатели, результаты инструментальных исследований, психоневрологический статус.

Результаты. В структуре поражений центральной нервной системы у ВИЧ-инфицированных пациентов наиболее часто были диагностированы следующие заболевания: ВИЧ-энцефалит (29 случаев — 46,0 %); токсоплазмоз головного мозга (18—28,6 %); грибковое поражение головного мозга (10—17,2 %), герпесвирусные инфекции (14—22 %). В 28,6 % случаев поражения вызваны микст-инфекциями. У пациентов основной группы уровень количества РНК ВИЧ в спинномозговой жидкости в 13,2 раза выше, чем у пациентов контрольной группы. Количество РНК ВИЧ в плазме значительно выше показателей в спинномозговой жидкости.

Заключение. Установлены причины наиболее часто встречающихся поражений головного мозга (ВИЧ, токсоплазмоз, микозы, герпес-вирусы). Сделан вывод о целесообразности проведения исследований спинномозговой жидкости на ВИЧ, возбудители из числа оппортунистических инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов с выраженной иммуносупрессией.

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

Abstract

Objective. To study the clinical manifestations of CNS lesions caused by different factors in patients with HIV disease progression.

Materials and methods. The study involved 128 ART naïve HIV patients with CD4 cell counts < 350 cells/mcL. These patients were divided into two groups: Group 1 (main group) consisted of 63 patients with clinical features of CNS involvement and Group 2 (control group) consisted with 65 patients without clinical features of CNS involvement (65). We analyzed the data of clinical, laboratory and instrumental parameters and neuropsychiatric status.

Results. In the main study group the most commonly diagnosed CNS disorders were HIV encephalitis in 29 cases (46.0 %), cerebral toxoplasmosis in 18 cases (28.6 %); fungal infection of the CNS in 10 cases (17.2 %), HSV infection in 14 cases (22 %). In 28.6 % of cases CNS lesions were caused by mixed infection. On average, the CSF HIV RNA level in the main group was 13.2 times higher than in the control group. The HIV RNA levels were higher in plasma than CSF.

Conclusion: We determined the most common causes of CNS involvement in HIV patients (HIV, toxoplasmosis, fungal infections, HSV). This study shows the feasibility of CSF testing for HIV RNA load and opportunistic infections in HIV patients with advanced immunosuppression.

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

Введение

Распространенность ВИЧ-инфекции носит в мире характер настоящей пандемии. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в

конце 2014 г. в мире насчитывалось около 36,9 млн человек, живущих с ВИЧ-инфекцией. В этом же году примерно 2 млн человек установили диагноз первично, а около 1,2 млн человек умерли от причин, связанных с ВИЧ [1].

Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, зарегистрированных в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г., достигло 1 006 388 человек (по предварительным данным на 3.02.2016 г.). Из них умерло по разным причинам 212 579 ВИЧ-инфицированных, в том числе 27 564 в 2015 г. (на 12,9% больше, чем за аналогичный период 2014 г.), по данным формы мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» [1, 2].

В Санкт-Петербурге с начала официальной регистрации ВИЧ-инфекции (1987 г.) по 1 января 2016 г. выявлены 51 834 случая ВИЧ-инфекции у жителей города [2, 3].

У пациентов с ВИЧ-инфекцией со временем могут развиваться оппортунистические заболевания (ОЗ), которые являются лидирующей причиной заболеваемости и смертности среди данной категории больных [3–7].

В Санкт-Петербурге наиболее часто встречающиеся ОЗ за последние 3 года: туберкулез — 46%; кандидоз пищевода — 20%; криптококковая инфекция — 6,4%; токсоплазмоз головного мозга — 5,2%; пневмоцистная пневмония — 5%; онкологические заболевания — 4,5%; цитомегаловирусная инфекция — 3% [3, 4, 8, 9].

Согласно современным данным, поражение нервной системы является частой причиной серьезной заболеваемости среди больных с ВИЧ-инфекцией [7, 9–13]. Неврологические заболевания могут быть как первичными, вызванными самим ВИЧ [3, 14], так и вторичными, обусловленными оппортунистическими инфекциями [3, 4, 7, 12]. Клиническая манифестация поражений нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией наблюдается в 40–70%. Неврологическая симптоматика может быть и первым клиническим проявлением болезни.

Основными факторами, которые способствуют поражению центральной нервной системы, являются свойства возбудителя, особенности организма больного, сопутствующие заболевания, черепно-мозговые травмы, злоупотребление алкоголем, психоактивными веществами.

Цель исследования — изучение клинических проявлений при поражениях центральной нервной системы (ЦНС), вызванных различными причинами на фоне прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

Исследование проводилось в стационаре Санкт-Петербургского Центра СПИД, рассчитанном на 180 коек, где в течение года проходят лечение примерно 2000–2500 больных. Объектом исследования являлись наивные больные с ВИЧ-инфекцией

независимо от половой принадлежности в возрасте от 20 до 45 лет на всех стадиях заболевания при отсутствии в анамнезе в течение последних 6 месяцев эпизодов употребления алкоголя и наркотиков. Также у данных пациентов должны были отсутствовать заболевания ЦНС в прошлом, острые соматические заболевания, беременность.

В исследовании приняли участие 128 больных с ВИЧ-инфекцией, из которых основная группа 63 человека, имеющие признаки поражения ЦНС различной этиологии. В качестве контрольной группы обследованы 65 больных без выраженных клинических признаков поражения ЦНС.

Обследование больных проводилось в соответствии с российскими стандартами «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 758н от 09.11.2012 г.) [15].

У данных пациентов было проанализировано клиническое течение болезни. В план обследования входила оценка психоневрологического статуса, консультации невролога, психолога, психиатра-нарколога. Проводилась спинномозговая пункция с исследованием состава спинномозговой жидкости (СМЖ). Также были выполнены: биохимическое, вирусологическое (в том числе определение количества РНК ВИЧ в СМЖ), бактериологическое исследование СМЖ и плазмы крови. Для определения вирусной нагрузки ВИЧ в СМЖ использовался автоматизированный комплекс Abbott m2000 Real Time System.

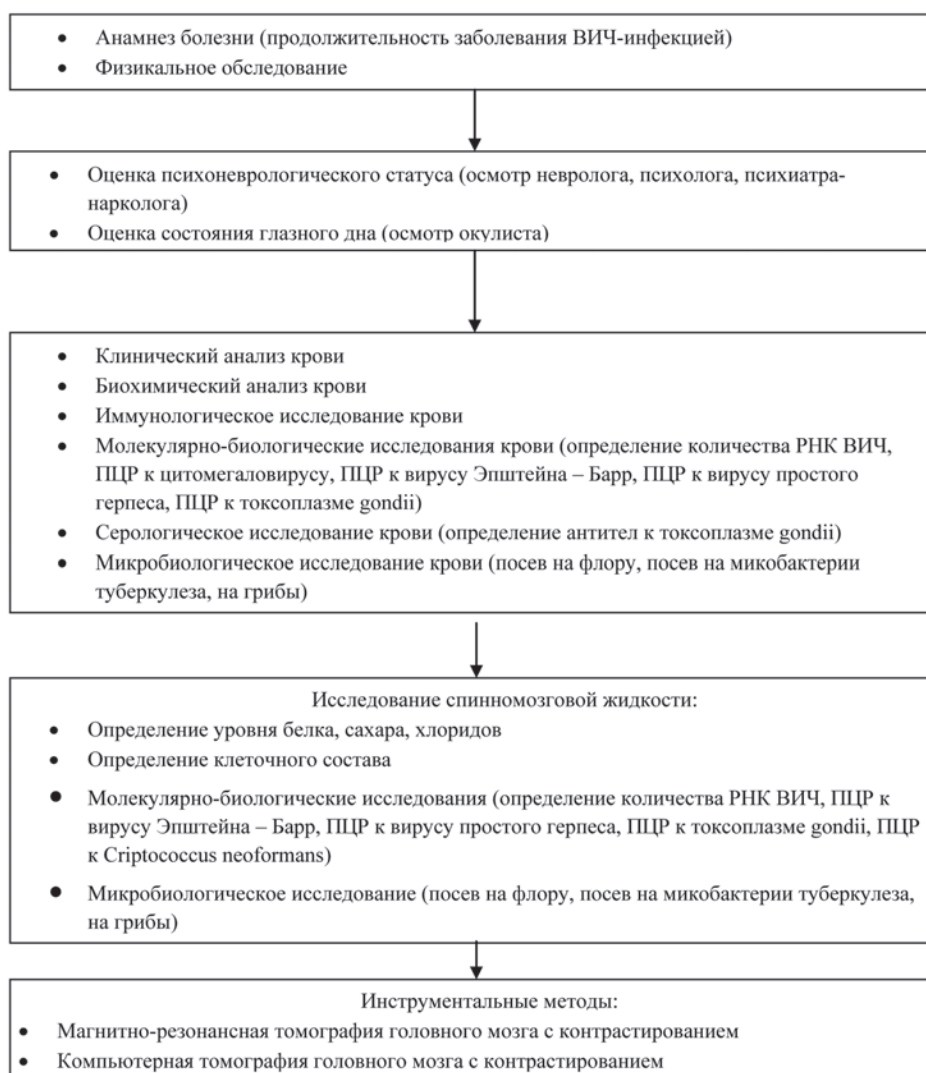
Для оценки неврологического статуса нами был разработан алгоритм (рис. 1).

В общем комплексе диагностических мероприятий пациентам с поражением головного мозга проводилась диагностика инструментальными методами (магнитно-резонансная томография и компьютерная томография с контрастированием).

Результаты и обсуждение

Средний срок инфицирования в контрольной группе составлял $6,3 \pm 1,2$ года, состояние больных оценивали как удовлетворительное или средней тяжести; в основной группе — $8,7 \pm 2,3$ года состояние было расценено как среднетяжелое или тяжелое ($p > 0,05$).

Время инфицирования устанавливалось ретроспективно на основании данных истории болезни: результатов эпидемиологического расследования, лабораторных, клинических данных и даты получения положительного результата ИФА и/или иммунного блотинга. Предположительное время инфицирования у большинства пациентов можно оценивать только ориентировочно, но больные основной группы имели больший срок заболевания на $2,4 \pm 1,1$ лет.



Диагноз ВИЧ-инфекции был установлен и подтвержден у всех 128 пациентов, возбудителем был ВИЧ-1, в большинстве случаев субтип А, характерный в нашем регионе для преимущественно инъекционного заражения у наркопотребителей. Инфицирование ВИЧ-инфекцией при употреблении внутривенных наркотиков произошло в 73,8% и 73,0% случаев для обеих групп пациентов соответственно.

Средний возраст пациентов контрольной группы составил $33,4 \pm 6,2$ лет, во 2-й группе $37,3 \pm 7,7$ лет. Некоторое увеличение среднего возраста больных основной группы, вероятно, объясняется большей продолжительностью заболевания ВИЧ-инфекцией с момента инфицирования до момента развития неврологических проявлений.

По стадиям ВИЧ-инфекции больные распределялись следующим образом:

— контрольная группа: 4А — 35,4% ($n=23$), 4Б — 36,9% ($n=24$), 4В — 27,7% ($n=18$);

— основная группа: 4А — 0,0% ($n=0$), 4Б — 1,6% ($n=1$), 4В — 98,4% ($n=62$).

Основную группу пациентов отмечал высокий процент больных на стадии СПИД.

Среди больных, включенных в исследование, преобладали мужчины: 64,6% (контрольная группа) и 77,6% (основная группа).

Таким образом, в контрольной группе стадии ВИЧ-инфекции среди больных распределялись примерно одинаково, а в основной группе преобладали тяжелые пациенты в стадии 4В (98,4%) с наличием поражения центральной нервной системы.

В дебюте клинических проявлений у пациентов с поражением центральной нервной системы чаще были диагностированы: менингизм (47,5%); гемипарезы (32,5%); судорожный синдром (25,0%); дизартрия (15,0%); зрительные нарушения (17,5%), обусловленные поражением зрительного нерва.

При обследовании больных основной группы ($n=63$) были диагностированы различные по-

поражения центральной нервной системы (табл. 1). В 18 случаях поражение ЦНС имело характер микст-поражений. Таким образом, у 28,6% больных поражения ЦНС были сочетанными и представляли собой различные вирусные, грибковые, бактериальные и другие комбинации: токсоплазмоз головного мозга — 18 случаев (28,6%); ВИЧ-энцефалит — 29 (46,0%); грибковое поражение головного мозга (у 7 пациентов криптококковое поражение; у 3 больных — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%); вирус Эпштейна — Барр с развитием менингоэнцефалита — у 8 (12,6%) пациентов; острое нарушение мозгового кровообращения — в 3 случаях (5,2%); цитомегаловирусный менингоэнцефалит — у 6 (9,5%) больных; туберкулезный менингит — у 2 (3,4%) пациентов; нейросифилис — у 2 (3,4%); менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии — у 5 (8,6%); герпетический менингоэнцефалит — у 2 (3,4%).

Среди больных с выраженными неврологическими проявлениями преобладали лица с поражением ЦНС, вызванным преимущественным влиянием вируса иммунодефицита человека (46,0%), поскольку у них не было выявлено при лабораторном обследовании других причин поражения ЦНС. Эти больные поступали в стационар в тяжелом состоянии с низким уровнем CD-лимфоцитов, высокой вирусной нагрузкой в крови и спинномозговой жидкости, спутанным сознанием или деменцией.

Таблица 1

Клинический характер поражений центральной нервной системы у пациентов основной группы (63 человека)

Поражения головного мозга	Количество больных	%
ВИЧ-энцефалит	29	46,0
Токсоплазмоз головного мозга	18	28,6
Менингоэнцефалит, вызванный вирусом Эпштейна — Барр	8	12,6
Криптококковый менингит	7	11,1
Цитомегаловирусный менингоэнцефалит	6	9,5
Менингоэнцефалит неуточненной этиологии	5	8,6
Кандидозный менингит	3	5,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	3	5,2
Туберкулезный менингит	2	3,4
Нейросифилис	2	3,4
Герпетический менингоэнцефалит	2	3,4
Менингоэнцефалит смешанной этиологии	18	28,6

При проведении магнитно-резонансного (МРТ) исследования головного мозга диагностировались:

кальцификаты базальных ганглиев, атрофия коры головного мозга и мозжечка, внутричерепная гипертензия, вентрикулодилатация.

Иммунный статус пациентов с ВИЧ-энцефалитами составил $92,4 \pm 15,4$ кл/мкл. Вирусная нагрузка в плазме крови была на уровне $1\,139\,808 \pm 381\,294$ коп/мл. Вирусная нагрузка в СМЖ была также высока и составила $477\,810 \pm 121\,491$ коп/мл. Плеоцитоз был на уровне $23,6 \pm 5,34$ в 1 мкл лейкоцитов.

Токсоплазмоз головного мозга был выявлен у 18 пациентов (28,6%). У иммунокомпетентных лиц инфекция протекает бессимптомно, т.к. возбудитель ведет себя как условно-патогенный микроорганизм; активация латентного токсоплазмоза происходит на фоне иммунодефицитных состояний (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, гормонотерапия, длительный прием иммунодепрессантов). Размножаясь, токсоплазмы изменяют метаболизм клеток, что ведет к их быстрому разрушению и некрозу. Центральная нервная система является наиболее чувствительной к реактивации токсоплазменных цист по сравнению с другими тканями, а развившееся заболевание без специфической терапии приводит к летальному исходу [4, 8, 13].

Токсоплазмозный менингоэнцефалит у больных с ВИЧ-инфекцией начинался постепенно и медленно прогрессировал. Следует отметить, что в клинической картине церебрального токсоплазмоза у пациентов преобладали симптомы очагового энцефалита, свидетельствующие о поражении полушарий, мозжечка или ствола мозга (гемипарез, дезориентация, афазия, судороги и пр.). У 4 больных первыми симптомами заболевания были эпилептические припадки, которые послужили причиной обращения за медицинской помощью. В остром периоде в неврологическом статусе у 5 пациентов обнаруживались поражения черепных нервов (лицевой, подъязычный, глазодвигательный). Пирамидные парезы конечностей по гемитипу нарастали по мере прогрессирования заболевания. У 2 пациентов наблюдалась клиника менингита со слабовыраженными менингеальными симптомами: ригидностью затылочных мышц, симптомами Кернига, Брудзинского.

Постановка диагноза токсоплазменного энцефалита основывалась на совокупности клинических, неврологических проявлений, данных МРТ, серологических исследований (обнаружение антител к *T.gondii*), положительного результата исследования спинномозговой жидкости методом ПЦР (в 12 случаях), а также проведения специфического эмпирического лечения. Использование КТ или МРТ головного мозга с контрастом выявляло множественные паренхимальные узловые или кольцевидные поражения, с перифокальным отеком с локализацией в церебральных гемисфе-

рах и базальных ганглиях, в лобных долях, подкорковых образованиях, реже в области моста, мозжечка. Позднее при динамическом наблюдении при МРТ с контрастированием выявлялись кисты с перифокальным отеком в веществе головного мозга.

Также на фоне доминирующей картины неврологических проявлений, выявлялись другие признаки токсоплазмоза: гепатолиенальный синдром, полилимфаденопатии, артралгии и миалгии.

Иммунный статус пациентов с токсоплазменным поражением головного мозга составлял $84,4 \pm 16,9$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови было на уровне $538\,903 \pm 134\,790$ коп/мл, в СМЖ находилась на уровне $353\,780 \pm 152\,007$ коп/мл. Плеоцитоз составлял $26,3 \pm 7,04$ в 1 мкл лейкоцитов.

У 10 пациентов было диагностировано грибковое поражение ЦНС (7 случаев — вызванное *Cryptococcus neoformans*; 3 случая — вызванное *Candida albicans*). Первыми психоневрологическими жалобами, на которые больные обращали внимание, были утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до $38-39^\circ\text{C}$ в течение нескольких недель. Наблюдалось головокружение несистемного характера, нарушения зрения, тошнота и рвота. Явления интоксикации и прогрессирование ВИЧ-инфекции имело место у всех больных: лихорадка, диарейный синдром, снижение массы тела.

У пациентов были обнаружены положительные менингеальные знаки: ригидность затылочных мышц шеи и симптом Кернига. Больным с диагностической целью проводилась спинномозговая пункция с последующей микроскопией и посевом СМЖ, а также определялся титр антигена *Cryptococcus neoformans* в СМЖ и плазме крови.

Иммунный статус у пациентов с криптококковым поражением головного мозга составлял $159,7 \pm 45,9$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови было на уровне $1\,437\,412 \pm 342\,329$ коп/мл. В спинномозговой жидкости отмечалось повышение белка до $1,3$ г/л, а также невыраженный плеоцитоз от нескольких десятков до 198 лейкоцитов в 1 мкл. ВН в СМЖ составляла $360\,132 \pm 157\,762$ коп/мл. При посеве СМЖ выявлялись положительные результаты роста *Cryptococcus neoformans*. Также выявлялся положительный Аг к криптококку в 2 случаях.

У пациентов с поражением головного мозга, вызванным *Candida albicans*, определялся иммунный статус на уровне $122 \pm 85,1$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в крови была $585\,047 \pm 357\,324$ коп/мл, а ВН в СМЖ составляла $18\,159 \pm 14\,097$ коп/мл. При посеве СМЖ определялись положительные результаты роста *Candida albicans*.

На МРТ головного мозга выявлялись очаги, увеличение объема желудочков мозга и окклюзионная гидроцефалия.

ВЭБ-менингоэнцефалит диагностирован у 8 (12,6%) пациентов и характеризовался атипичным течением, невыраженной неврологической симптоматикой, незначительным цитозом.

Иммунный статус таких больных составлял в среднем $184,8 \pm 149,2$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови составляло в среднем $1\,838\,620 \pm 938\,128$ коп/мл. ВН в СМЖ была на уровне $112\,720 \pm 48\,733$ коп/мл.

Диагноз цитомегаловирусного (ЦМВ) поражения ЦНС в представленном исследовании был поставлен 6 пациентам (9,5%). Заболевание развивалось постепенно: с общего недомогания, слабости, с небольшой цефалгии продолжительностью от нескольких недель до 3 месяцев. Однако в большей степени больных беспокоили: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость. Активация ЦМВ-инфекции приводит к ускорению прогрессирования инфекционного процесса, вызванного ВИЧ, обладая иммуносупрессивным действием и стимулируя репродукцию вируса иммунодефицита человека [4, 8, 16]. Клиническая картина также была представлена гипертермией, дезориентацией, нарушением сознания. Характерными проявлениями ЦМВ-инфекции у данных пациентов были фотофобия, клиника поражения черепных нервов. Наличие высокой концентрации ДНК ЦМВ в крови подтверждало диагноз манифестной ЦМВ-инфекции, при этом в плазме крови количество копий ДНК ЦМВ было более 10 000 коп/мл. В спинномозговой жидкости обнаружены незначительный цитоз и повышение белка.

Иммунный статус таких пациентов был крайне низким и составлял $82,3 \pm 59,2$ кл/мкл. ВН ВИЧ в плазме крови составляла в среднем $953\,837 \pm 535\,183$ коп/мл. ВН ВИЧ в СМЖ находилась на уровне $43\,789 \pm 18\,638$ коп/мл. На МРТ головного мозга выявлялись единичные очаги, а также гидроцефалия.

Кроме того, следует отметить такое серьезное и тяжелое поражение ЦНС, как туберкулезный менингит, который был диагностирован у 2 больных (3,4%). Особенности течения туберкулезного менингита являлось быстрое прогрессирование, характерная клиническая картина менингита с развитием ранней загруженности больного, выраженная интоксикация.

У 2 (3,4%) пациентов был диагностирован герпетический менингоэнцефалит. Клиническая картина характеризовалась острым началом, гипертермией до 39°C , утратой сознания и генерализованными судорожными приступами. На ранней стадии герпетического энцефалита формировались очаговые неврологические симптомы (двигатель-

тельные и чувствительные нарушения, поражение корковых функций: афазия, апраксия, различные варианты агнозий).

У 3 пациентов (5,2%) поражение головного мозга было определено острым нарушением мозгового кровообращения. Клетки эндотелия кровеносных сосудов имеют CD4-рецептор и являются прямыми клетками-мишенями для вируса иммунодефицита человека. По литературным данным, у 10% пациентов с ВИЧ-инфекцией развиваются цереброваскулярные осложнения. Частота инсульта у больных с ВИЧ-инфекцией моложе 40 лет в 50 раз выше, чем у лиц того же возраста в популяции. Это свидетельствует о необходимости проведения дифференциального диагноза и обязательного обследования на ВИЧ-инфекцию молодых пациентов с инсультами неизвестного генеза. В структуре острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов с ВИЧ-инфекцией и больных в стадии СПИД описаны как геморрагические, так и ишемические варианты. Интрацеребральные геморрагии чаще обусловлены нарушениями свертывания крови на фоне аутоиммунной тромбоцитопении. Возможны кровоизлияния в опухоли на поздних стадиях ВИЧ-инфекции при выраженной иммуносупрессии [17]. Реже встречаются гранулематозные ангииты (васкулиты) на фоне оппортунистических инфекций или первичной лимфомы головного мозга.

Ишемические поражения обусловлены артериопатиями (чаще лептоменингеальных сосудов) или

артериитами, ассоциированными с бактериальными менингитами [4].

В 2 случаях (3,4%) был диагностирован нейросифилис. Такие пациенты жаловались на головную боль, особенно в вечернее время. В анамнезе был нелеченный или недолеченный сифилис. Диагноз ставился на основании результатов тестирования крови и спинномозговой жидкости методом ИФА и МРП.

В 5 случаях (8,6%) причину менингита/менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека.

Что касается пациентов без неврологической симптоматики ($n=65$), то средняя величина CD4-клеток была на уровне $79,1 \pm 9,1$ кл/мкл. Количество РНК ВИЧ в плазме крови составила $693\,595 \pm 161\,638$ коп/мл. ВН в СМЖ была $20\,327 \pm 6\,367$ коп/мл.

В таблице 2 представлены основные заболевания центральной нервной системы с соответствующими при данных заболеваниях уровнем CD4-лимфоцитов, ВН ВИЧ в спинномозговой жидкости и в плазме крови.

По материалам собственных наблюдений в таблице 3 представлены данные, включающие основную неврологическую симптоматику, а также другие клинические симптомы и методы верификации возбудителя при поражениях головного мозга у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Проведенные нами исследования показали, что с наибольшей частотой у ВИЧ-инфицированных

Таблица 2

Характеристика показателей иммунограммы, вирусной нагрузки ВИЧ в плазме и спинномозговой жидкости у пациентов с поражением ЦНС

Заболевание	Количество человек (%)	CD4 кл/мкл в плазме	ВН в плазме коп/мл	ВН в СМЖ коп/мл	p_1	p_2	p_3	p_4
ВИЧ-энцефалит	29 (46,0%)	$92,4 \pm 15,4$	$1\,139\,808 \pm 381\,294$	$477\,810 \pm 121\,491$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p < 0,05$
Токсоплазмоз головного мозга	18 (28,6%)	$84,4 \pm 16,9$	$538\,903 \pm 134\,790$	$353\,780 \pm 152\,007$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
ВЭБ-менингоэнцефалит	8 (12,6%)	$184,8 \pm 149,2$	$1\,838\,620 \pm 938\,128$	$112\,720 \pm 48\,733$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
ЦМВ-менингоэнцефалит	6 (9,5%)	$82,3 \pm 59,2$	$953\,837 \pm 535\,183$	$43\,789 \pm 18\,638$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$
Криптококковый менингит	7 (11,1%)	$159,7 \pm 45,9$	$1\,437\,412 \pm 342\,329$	$360\,132 \pm 157\,762$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$
Менингит/менингоэнцефалит неуточненной этиологии	5 (7,9%)	$99,4 \pm 69,7$	$903\,827 \pm 607\,265$	$260\,471 \pm 175\,059$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

p_1 — сравнение показателей уровня CD4-клеток между группами пациентов с поражением головного мозга;

p_2 — сравнение показателей уровня ВН в плазме между группами пациентов с поражением головного мозга;

p_3 — сравнение показателей уровня ВН в СМЖ между пациентами с поражением головного мозга, вызванного ВИЧ и пациентами с другими поражениями головного мозга;

p_4 — сравнение показателей ВН в СМЖ у пациентов без поражения головного мозга и между группами пациентов с поражением головного мозга.

Таблица 3

Клинические проявления поражений головного мозга у больных с ВИЧ-инфекцией по материалам собственных наблюдений и литературных данных

Возбудители	Сcurtisossus neobornans	Вирус Эпштейна – Барр	Цитомегаловирус	Токсоплазма	Микобактерия туберкулеза	Вирус иммунодефицита человека
Неврологические симптомы	Часто: ригидность затылочных мышц, нарушения функции черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления Редко: судорожные припадки	Часто: нарушение функции черепных нервов Редко: ригидность затылочных мышц, фотофобия, очаговые неврологические симптомы	Часто: нарушение функции черепных нервов, фотофобия Редко: ригидность затылочных мышц, очаговые неврологические симптомы	Часто: очаговые неврологические симптомы, судорожные припадки Редко: поражения черепных нервов, признаки повышения внутричерепного давления	Часто: менингеальные симптомы, очаговые неврологические нарушения Редко: постепенное прогрессирование	Часто: генерализованная деменция, параличи, мутизм Редко: ригидность затылочных мышц
Другие клинические симптомы	Часто: лихорадка, повышенная тревожность, утрата внимания, выраженная общая слабость, нарастающая по интенсивности головная боль на фоне повышения температуры до 38-39°С, головноекружение несистемного характера Редко: нарушение зрения, диарейный синдром	Часто: головная боль Редко: лихорадка, сонливость, дезориентация	Часто: снижение внимания, памяти, рассеянность, расстройство сна, сонливость, острый хориоретинит Редко: гипертермия, дезориентация, нарушение сознания	Часто: Лихорадка, вялость, головная боль, нарушение сознания, дезориентация Редко: отсутствие лихорадки, острый хориоретинит	Часто: лихорадка, вялость, головная боль, ранняя заторможенность Редко: отсутствие интоксикации	Часто: отсутствие лихорадки, нарушение когнитивной функции, двигательные расстройства, нарушение поведения Редко: лихорадка
МРТ, КТ	Очаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение. Атрофия. Гидроцефалия	Многоочаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия	Очаговое поражение головного мозга, туберкулемы, абсцессы Гидроцефалия	Многоочаговое поражение головного мозга. Гидроцефалия
Методы верификации	Определение криптококкового антигена в сыворотке крови, в СМЖ, обнаружение возбудителя в мазке, окрашенном тушью, выделение культуры возбудителя, КТ, МРТ, при офтальмологическом обследовании – атрофия дисков зрительных нервов	ПЦР на ВЭБ в СМЖ и плазме крови, КТ, МРТ	ПЦР на ЦМВ в СМЖ и плазме крови, офтальмологическое обследование (ЦМВ-ретинит), КТ, МРТ	Определение Ig G к токсоплазме, ПЦР на токсоплазму в СМЖ и плазме крови, эмпирическое лечение, МРТ, КТ	Выделение культуры возбудителя из СМЖ, ПЦР на микобактерию туберкулеза; КТ, МРТ, на рентгенограмме признаки активного туберкулеза в 50% случаев	Нейропсихологическое обследование, КТ, МРТ, ВН ВИЧ в СМЖ

были диагностированы такие поражения головного мозга пациентов, как ВИЧ-энцефалит — в 29 случаях (46,0%); токсоплазмоз головного мозга — в 18 случаях (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев — криптококковое поражение; 3 случая — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%). Также следует отметить, что у 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС.

Все поражения головного мозга были диагностированы у пациентов с выраженной иммуносупрессией: средние показатели CD4-клеток были менее 200 кл/мкл, а при поражениях ВИЧ, токсоплазмозом и цитомегаловирусом — менее 100 кл/мкл.

У больных с поражением ЦНС отмечали высокие средние показатели количества ВИЧ в крови, более 500 000 коп/мл практически во всех подгруппах (за исключением пациентов с нейросифилисом). У пациентов с поражением ЦНС вирусом иммунодефицита человека, криптококком, вирусом Эпштейна — Барр, микобактерией туберкулеза, вирусом герпеса средние значения ВН в плазме крови составляли более 1 000 000 коп/мл.

Показатели вирусной нагрузки у пациентов, как правило, в плазме крови значительно выше показателей в спинномозговой жидкости.

Самые высокие средние показатели ВН в СМЖ были определены у пациентов с ВИЧ-энцефалитом и составляли $477\,810 \pm 121\,491$ коп/мл. При сравнении данной подгруппы с показателями ВН в СМЖ в других подгруппах были выявлены статистически значимые различия для поражения головного мозга у пациентов с ВЭБ-менингоэнцефалитом, ЦМВ-менингоэнцефалитом, кандидозным менингитом, герпетическим менингоэнцефалитом, нейросифилисом, а также у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения ($p < 0,05$).

При сравнении показателей CD4-клеток и ВН ВИЧ в плазме крови среди подгрупп у пациентов с поражением ЦНС статистически значимых различий между показателями не выявлено ($p > 0,05$).

У группы пациентов без поражения ЦНС ($n = 65$) средняя ВН ВИЧ в СМЖ была меньше, чем в любой из подгрупп пациентов с поражением ЦНС (за исключением пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения) и составила $20\,327 \pm 6367$ коп/мл. Однако статистически значимые различия были только в подгруппах пациентов с ВИЧ-энцефалитом, токсоплазмозом головного мозга, криптококковым и туберкулезным менингитом ($p < 0,05$).

Средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ у пациентов с поражением ЦНС ($n = 63$) был выше в 13,2 раза, чем у пациентов без поражения ЦНС ($n = 65$), различия статистически значимы $p < 0,05$.

Выводы

1. Средняя продолжительность ВИЧ-инфекции от момента постановки диагноза до развития сим-

птомов поражения ЦНС составила 8,7 лет, что может быть обусловлено прогрессированием ВИЧ-инфекции или же поздним выявлением ВИЧ-инфекции у пациентов с заболеваниями ЦНС.

2. В структуре поражений ЦНС у ВИЧ-инфицированных пациентов были диагностированы следующие заболевания: ВИЧ-энцефалит — в 29 случаях (46,0%); токсоплазмоз головного мозга — в 18 случаях (28,6%); грибковое поражение головного мозга (7 случаев — криптококковое поражение; 3 случая — кандидозное) — всего 10 случаев (17,2%), герпес-вирусные поражения (14 — 22%).

3. В 5 случаях (8,6%) причину менингита/менингоэнцефалита не удалось установить. Возможно, у данных пациентов имело место поражение головного мозга вирусом иммунодефицита человека, т.к. уровень ВН ВИЧ в СМЖ был высок и составлял $260\,471 \pm 175\,059$ коп/мл.

4. У 18 пациентов (28,6%) были обнаружены комбинированные поражения ЦНС (различные вирусные, бактериальные, грибковые и паразитарные комбинации). Из этого следует, что необходим комплексный подход к обследованию таких пациентов с учетом разработанного нами алгоритма.

5. У пациентов с клиническими признаками поражения ЦНС средний уровень ВН ВИЧ в СМЖ был в 13,2 раза выше, чем у пациентов без поражения ЦНС ($p < 0,05$).

6. Пациенты, у которых наблюдается выраженная иммуносупрессия, требуют проведения спинномозговой пункции с исследованием ВН на ВИЧ, а также других возбудителей из числа оппортунистических инфекций.

7. Несвоевременное выявление ВИЧ-инфекции, позднее поступление пациентов в специализированный стационар приводит к наибольшим сложностям диагностики и лечения пациентов в связи с генерализацией процессов и тяжестью состояния.

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2015 года». — М.: Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. — 4 с.
2. Информационный бюллетень «ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге по состоянию на 01.01.2016». — СПб.: Санкт-Петербургский Центр СПИД, 2016. — 13 с.
3. Вирус иммунодефицита человека — медицина / под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. — 2-е изд. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
4. Лобзин, Ю.В. ВИЧ-инфекция : клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов, В.А. Пастушенков. — СПб.: Фолиант, 2003. — 133 с.
5. Иванов, К.С. ВИЧ-инфекция: некоторые клинические и экспертно-диагностические аспекты / К.С. Иванов, Ю.В. Лобзин, К.В. Жданов // Военно-медицинский журнал. — 1994. — № 1. — С. 17–19.
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахильдяев В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Хохлова О.Н., Покров-

ская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова У.А., Попова А.А. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 6, приложение.

7. Леонова, О.Н. Поражение нервной системы у больных с ВИЧ-инфекцией / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Т.Н. Виноградова // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. — 2012. — № 3. — С. 44–51.

8. Бартлетт, Д. Клинические аспекты ВИЧ — инфекции — 2012 / Д. Бартлетт, Д. Галант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.

9. Инфекции нервной системы с прогрессирующим течением / В.И. Покровский [и др.]. — СПб: ФОЛИАНТ, 2007. — 264 с.

10. Леонова, О.Н. Поражения нервной системы у больных с ВИЧ — инфекцией на опыте работы отделения паллиативной медицины / О.Н. Леонова [и др.] // ВИЧ — инфекция и иммуносупрессия. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 62–69.

11. Shapshak, P. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции / P.Shapshak, P.Kangueance, R. K.Fujimura // AIDS (русское издание). — 2011. — №1. — с. 3–21.

12. Bicanic T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated Cryptococcal meningitis: A Prospective Study // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. — 2009. — Vol. 51. — P. 130-134.

13. Перегудова А.Б. Церебральный токсоплазмоз в структуре поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией / А.Б. Перегудова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 1. — С. 26-30.

14. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. Updated nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) // Neurology. — 2007. — Vol. 69. — P. 1789-1799.

15. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при болезни, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ — инфекции) // Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 758н от 09.11.2012г. — 15 с.

16. Рахманова, А.Г. Клинико-лабораторные показатели у ВИЧ-инфицированных больных с патологией головного мозга и хориоретинитом / А.Г. Рахманова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2013. — Том 5. — № 4. — С. 51-56.

17. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of "curative" vs. "palliative" care // JAMA. — 2003. — № 290:806. — P.14

References

1. Spravka «VICH — infekcija v Rossijskoj federacii na 31.12.2015 goda» Federal'nogo nauchno-metodicheskogo

Centra po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII jepidemiologii Rospotrebnadzora: M., 2016 (in Russian)

2. Informacionnyj bjulljuten «VICH — infekcija v Sankt — Peterburge po sostojaniju na 01.01.2016» Sankt — Peterburgskogo Centra SPID: SPb., 2016 (in Russian)

3. Beljakov N. A., Rahmanova A. G. /Human Immunodeficiency Virus — medicine SPb: Baltic Medical Educational Center, 2011 (in Russian)

4. Lobzin Ju. V., Zhdanov K. V., Pastushenkov V. L. / SPb. : HIV infection: clinical features, diagnosis, treatment SPb. : Folio, 2003 (in Russian)

5. K. S. Ivanov, Ju. V. Lobzin, K. V. Zhdanov. // Voenno-meditsinskij zhurnal. 1994; 1: 17–19. (in Russian)

6. Pokrovskij V.V., Jurin O.G., Kravchenko A.V., Beljaeva V.V., Ermak T.N., Kanestri V.G., Shahgil'djan V.I., Kozyrina N.V., Buravcova V.V., Narsija R.S., Hohlova O.N., Pokrovskaja A.V., Efremova O.S., Konnov V.V., Kuimova U.A., Popova A.A. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2015; 6, prilozhenie (in Russian)

7. Leonova O.N., Stepanova E.V., Vinogradova T.N. //Mediko-biologicheskie isocial'no psihologicheskie problemy bezopasnosti v chrezvychajnyh situacijah. 2012; 3: 44-51 (in Russian)

8. D.Bartlett, D.Galant, P. Fam. / Clinical Aspects of HIV — infection — 2012 M. : R. Valent, 2012.- 528 p. (in Russian)

9. Pokrovskij V. I., Lobzin Ju. V., Volzhanin V. M. i dr. Infections of the nervous system with a progressive course. St. Petersburg: FOLIO, 2007. (in Russian)

10. Leonova O.N., Fomenkova N.V., Smirnova N.L., Chikova R.S., Shelomov A.S. // VICH — infekcija i immunosupressii. 2011; 3, №2: 62-69 (in Russian)

11. P.Shapshak, P.Kangueance, R. K.Fujimura // AIDS (russkoe izdanie). 2011; 1: 3–21 (in Russian)

12. Bicanic T. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated Cryptococcal meningitis: A Prospective Stud. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. 2009; 51: 130-134.

13. Peregudova A.B., Ermak T.N., Shahgil'djan V.I., Shipulina O.Ju., Goncharov D.B. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. 2013; 1: 26-30.

14. Antinori A., Arendt G., Becker J.T. Updated nosology for HIV-associated neurocognitive disorders (HAND) Neurology. 2007; 69: 1789-1799.

15. Ob utverzhdenii standarta specializirovannoj medicinskoj pomoshhi pri bolezni, vyzvannoj virusom immunodeficitu cheloveka (VICH — infekcii). Priказ Ministerstva Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii № 758n 09.11.2012g. 15s. (in Russian)

16. Rahmanova A.G., Hizhnjak T.V., Hajden D., Soboleva M.V., Lisicina Z.N., Nikulina O.V. VICH-infekcija i immunosupressii. 2013; 5 (4): 51-56. (in Russian)

17. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of "curative" vs. "palliative" care. JAMA. 2003 ; 290:806 : 14 (in Russian)

Авторский коллектив:

Шеломов Алексей Сергеевич — врач отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: shelomov_rambov@mail.ru

Степанова Елена Владимировна — заместитель главного врача по медицинской части Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)786-35-55, e-mail: evs.55@mail.ru

Леонова Ольга Николаевна — заведующая отделением паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Смирнова Нина Львовна — врач отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: sm_nina@bk.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАТРАТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ДЕВОЧЕК ПРОТИВ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ 4-ВАЛЕНТНОЙ ВАКЦИНЫ

А.В. Рудакова^{1,2}, С.М. Харит¹, А.С. Лисянская³, А.Н. Усков¹, Ю.В. Лобзин^{1,4}

¹Научно-исследовательский детский инфекций, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский городской онкологический диспансер, Санкт-Петербург, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccination in adolescent girls

A.V. Rudakova^{1,2}, S.M. Kharit¹, A.S. Lisianskaya³, A.N. Uskov¹, Yu.V. Lobzin^{1,4}

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

²Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³Saint-Petersburg Oncology Center, Saint-Petersburg, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) — один из основных факторов риска развития аногенитальных бородавок, цервикальной дисплазии, рака шейки матки (РШМ), а также ряда других онкологических заболеваний. Вакцинация девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ существенно снижает соответствующую заболеваемость и смертность.

Цель: оценка эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек в РФ.

Материалы и методы. Использовано марковское моделирование на основе эпидемиологических данных по РФ. Анализ проводили с учетом социальной перспективы. Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни. Анализ осуществлен на период дожития 12-летних девочек. Учитывали только эффект в вакцинированной популяции. Затраты на терапию заболеваний, ассоциированных с ВПЧ, соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2016 г. Затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5 % в год.

Результаты. Вакцинация в РФ 12-летних девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ позволит предотвратить в расчете на 10 000 вакцинированных 293 случая заболевания аногенитальными бородавками, 15 случаев преинвазивного РШМ, 81 случай инвазивного РШМ, 6 случаев рака вульвы, 2 случая рака влагалища, 2 случая рака анального канала, 1 случай рака орфарингеальной области. В целом, будут предотвращены 49 случаев летального исхода ВПЧ-ассоциированных заболеваний на 10 000 вакцинированных девочек.

Вакцинация обеспечит снижение затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, на 68 % (58,38 млн руб. на 10 000 вакцинированных), причем 96 % прогнозируемых предотвращенных затрат будут обусловлены снижением заболеваемости РШМ.

Abstract

The human papillomavirus (HPV) infection is one of the major risk factor of development of genital warts, a cervical dysplasia, a cervical cancer, and also some other oncologic diseases. The usage of quadrivalent HPV vaccine in girls reduces the corresponding case rate and the mortality significantly.

The objective of this study is to analyze the cost-effectiveness of quadrivalent HPV vaccination cases of 12-year-old girls in Russian Federation.

Materials and methods. A Markov model is used on the basis of epidemiological data in Russian Federation. The cost-effectiveness was estimated from societal perspective. We assumed that the effect of vaccination remains throughout all life.

The analysis is performed for survival of 12-year-old girls. We considered only effect in the vaccinated population. Costs for therapy of the diseases associated with HPV infection corresponded to compulsory health insurance rates across St. Petersburg for 2016. Costs and life expectancy have been discounted for 3,5 % a year.

Results. Quadrivalent HPV vaccination of 12-year-old girls in Russian Federation will allow to prevent counting on 10000 the vaccinated persons 293 cases of genital warts, 15 cases of pre invasive cervical cancer, 81 cases of invasive cervical cancer, 6 cases of vulvar cancer, 2 cases of vaginal cancer, 2 cases of anal cancer, 1 case of oropharyngeal cancer. In general, 49 cases of death caused by HPV infection on 10000 vaccinated girls would be prevented.

The vaccination will provide cost reduction, caused by HPV-associated diseases, for 68 % (58,38 million rubles on 10000 vaccinated), and 96 % of the predicted prevented costs will be caused by decrease in incidence of cervical cancer.

The quadrivalent HPV vaccination is associated with an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of 172 000 rubles per quality adjusted life-year (QALY) and 411 300 rubles per death caused by HPV-associated diseases.

Дополнительные затраты на 4-валентную вакцину в расчете на 1 дополнительный год жизни с учетом качества (QALY) составят 172,0 тыс. руб. Затраты на 1 предотвращенный летальный исход от ВПЧ-ассоциированных заболеваний составят 411,3 тыс. руб.

Выводы. Вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, вакцинация, рак шейки матки, марковская модель, эффективность затрат.

Введение

Вирус папилломы человека (ВПЧ) — один из основных факторов риска развития аногенитальных бородавок, цервикальной дисплазии и рака шейки матки (РШМ), рака вульвы, влагалища, анального канала и ряда других онкологических заболеваний у женщин и мужчин. Вакцины обеспечивают существенное снижение частоты инфицирования ВПЧ, что позволяет предполагать снижение заболеваемости и смертности от ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Это является крайне актуальным в РФ, поскольку смертность от РШМ в РФ существенно выше по сравнению со странами Западной Европы [1].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ при вакцинации 12-летних девочек в РФ.

Материалы и методы

Анализ проводился методом марковского моделирования (рис. 1). Предполагали, что эффект вакцинации сохраняется на протяжении всей жизни.

Conclusions. Quadrivalent HPV vaccination of girls prior to the beginning of sex life could be considered in Russian Federation as an economically highly effective technology for preventing HPV-associated diseases.

Key words: human papilloma virus, vaccination, cervical cancer, Markov model, cost-effectiveness.

При моделировании использованы эпидемиологические данные по заболеваемости аногенитальными бородавками в Санкт-Петербурге: 12,3/100 тыс. в возрасте 0–14 лет, 54/100 тыс. в возрасте 15–17 лет, 152,3/100 тыс. в возрасте 18–29 лет, 67,2/100 тыс. в возрасте 30–39 лет и 13,7/100 тыс. в возрасте 40 лет и старше. Учитывали, что частота выявления преинвазивного РШМ составляет 32 случая на 100 случаев инвазивного РШМ [4].

Показатели заболеваемости другими ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, использованные при моделировании, соответствовали опубликованным российским данным [2, 3]. Поскольку данные о заболеваемости раком анального канала в РФ в опубликованных источниках отсутствуют, предполагали, что частота рака анального канала составляет 3,2% от заболеваемости раком прямой кишки, ректосигмоидального соединения и анального канала [5].

Моделирование предполагало учет того факта, что в РФ РШМ достаточно часто выявляется на поздних стадиях (I стадия — 33,1%, II стадия —

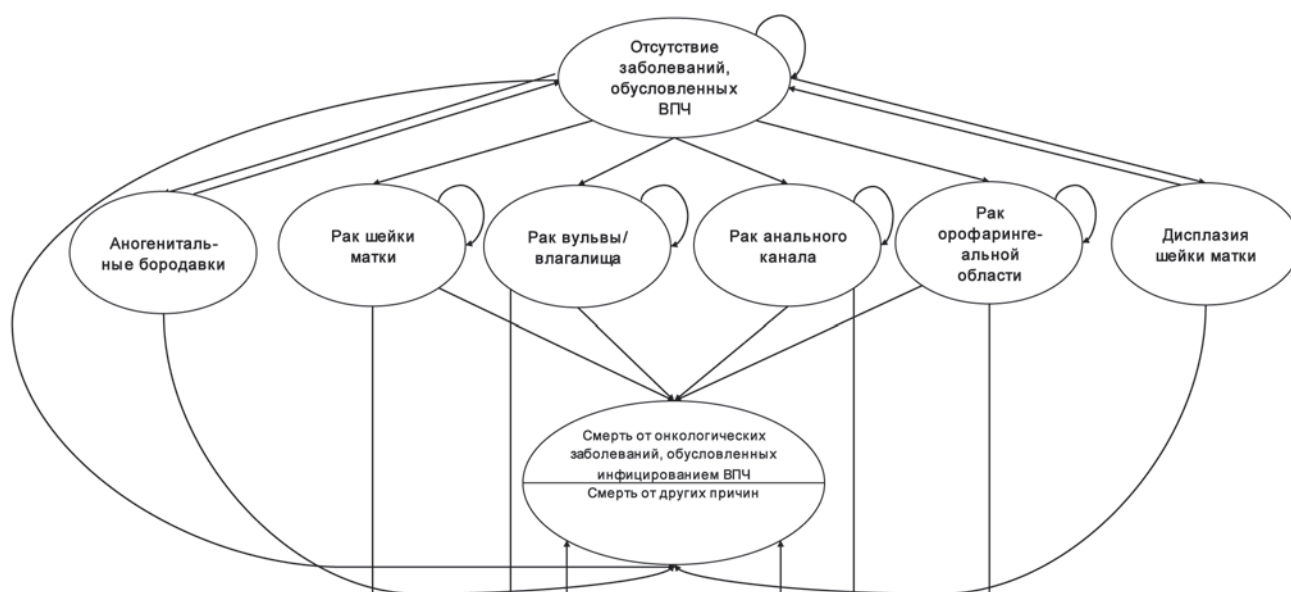


Рис. 1. Модель прогрессирования заболеваний, обусловленных ВПЧ, у женщин

30,8%, III стадия — 25,2%, IV стадия — 9,4%) [3]. Смертность пациенток с РШМ на различных стадиях заболевания соответствовала опубликованным данным (6-летняя выживаемость при I стадии — 90,8%; при II стадии — 66,3%; при III стадии — 48,5%; при IV стадии — 21,0%) [6]. Летальность при прочих онкологических заболеваниях соответствовала опубликованным российским данным [7, 8]. Предполагали, что через 10 лет после выявления заболевания смертность пациентов с онкологическими заболеваниями не отличалась от соответствующего показателя в общей популяции.

При моделировании предполагали, что при вакцинации 2 дозами риск возникновения аногенитальных бородавок снижается на 93% [9–10], цервикальной дисплазии — на 36%, РШМ — на 70% (100% заболеваний обусловлены инфицированием ВПЧ, из них 70% — типа 16/18), рака вульвы — на 34% (обусловлены ВПЧ 40,5% случаев заболевания, из них типа 16 — 85%), рака влагалища — на 47% (обусловлены ВПЧ 70% случаев заболевания, из них типа 16/18 — 57,6%, типа 6/11 — 9,3%), рака орофарингеальной области — на 24% (инфицированием ВПЧ обусловлены 26% случаев заболевания, из них 90% — ВПЧ типа 16, 1% — типа 6/11), рака анального канала — на 64% (88% случаев заболевания обусловлены инфицированием ВПЧ, из них 73% — типа 16/18) [11–13].

Анализ проводился на период дожития 12-летних девочек.

Смертность, не обусловленная ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, соответствовала опубликованным данным по РФ (www.who.int).

Прямые медицинские затраты на терапию пациенток соответствовали тарифам ОМС по Санкт-Петербургу на 2016 г. (www.spboms.ru) (аногенитальный кондиломатоз — 4820 руб., преинвазивный РШМ — 22 690 руб., РШМ I стадии — 70 200 руб., РШМ II стадии — 75 900 руб., РШМ III/IV стадии — 71 440 руб., рак вульвы/влагалища — 58 420 руб., рак анального канала — 74 380 руб., рак орофарингеальной области — 50 789 руб.). При расчете не прямых затрат учитывали среднюю величину

заработной платы по РФ за май 2016 г. (37 270 руб.) и средний уровень занятости (65,3%) (www.gks.ru).

Средняя стоимость 1 дозы вакцины составила при расчете, в соответствии с результатами аукционов за период 01.01.2016–01.08.2016, 4811 руб. (www.zakupki.gov.ru).

Продолжительность жизни и величину затрат дисконтировали на 3,5% в год.

Результаты и обсуждение

Анализ показал, что вакцинация 10 тыс. девочек позволит предотвратить 293 случая заболевания аногенитальными бородавками (22 vs 315 случаев заболевания), 15 случаев дисплазии шейки матки (27 vs 42 случая заболевания), 81 случай РШМ (36 vs 116 случаев заболевания), 6 случаев рака вульвы (11 vs 17 случаев заболевания), 2 случая рака влагалища (2 vs 4 случая заболевания), 2 случая рака анального канала (0 vs 2 случая заболевания), 1 случай рака орофарингеальной области (2 vs 3 случая заболевания).

Количество летальных исходов вследствие ВПЧ-ассоциированных заболеваний снижается при вакцинации на 65% (50 vs 142 в расчете на 10 000 вакцинированных девочек).

Объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, представлен в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что объем затрат на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ, снизится при вакцинации 4-валентной вакциной на 68%, причем объем предотвращенных затрат составит 5,838 тыс. руб. в расчете на 1 вакцинированную девочку, или 58,38 млн руб. в расчете на 10 000 вакцинированных.

Структура предотвращенных затрат представлена на рисунках 2–4. 62% предотвращенных прямых медицинских затрат обусловлены снижением заболеваемости раком шейки матки, 30% — снижением заболеваемости аногенитальными бородавками. Что касается предотвращенных не прямых затрат, 97% из них обусловлены снижением заболева-

Таблица 1

Затраты на терапию заболеваний, обусловленных инфицированием ВПЧ (анализ на период дожития 12-летних девочек в расчете на 1 вакцинированную девочку)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	0,116	0,390	0,274
Непрямые затраты вследствие преждевременной смерти в трудоспособном возрасте, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	2,513	7,667	5,154
Непрямые затраты вследствие выплат по больничным листкам, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	0,079	0,489	0,410
Общий объем не прямых затрат, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	2,592	8,156	5,564
Прямые и не прямые затраты, тыс. руб. (дисконтирование — 3,5% в год)	2,708	8,546	5,838

емости РШМ. При учете как прямых медицинских, так и не прямых затрат максимальная доля предотвращенных затрат обусловлена снижением заболеваемости РШМ (96% от общего объема затрат).

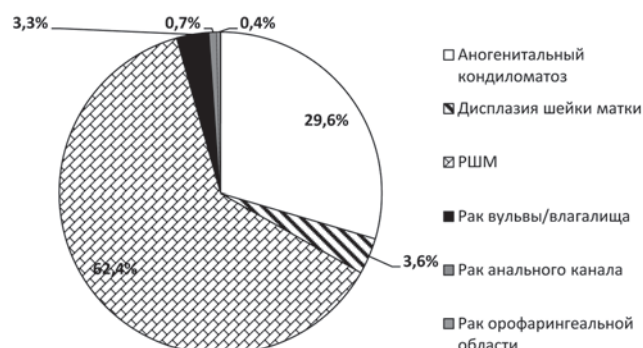


Рис. 2. Структура предотвращенных прямых медицинских затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ



Рис. 3. Структура предотвращенных не прямых затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ



Рис. 4. Общая структура предотвращенных затрат при вакцинации девочек 4-валентной вакциной против ВПЧ

Максимальные темпы роста общего объема предотвращенных затрат отмечаются через 20 – 40 лет после вакцинации (рис. 5), что объясняется превалированием затрат на терапию РШМ, для которого характерен максимальный рост заболеваемости в этот период.



Рис. 5. Объем предотвращенных затрат, обусловленных ВПЧ-ассоциированными заболеваниями, в зависимости от временного горизонта исследования

Результаты оценки эффективности затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ представлены в таблице 2.

Таблица 2

Эффективность затрат на 4-валентную вакцину против ВПЧ (вакцинация девочек в возрасте 12 лет, анализ на период дожития)

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Затраты на вакцинацию, тыс. руб.	9,622	0	9,622
Затраты на терапию ВПЧ-ассоциированных заболеваний, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)	2,708	8,546	-5,838
Дополнительные затраты при вакцинации, тыс. руб. (дисконтирование – 3,5% в год)			3,784
Средняя продолжительность периода дожития, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	25,137	25,118	0,019
Средняя продолжительность периода дожития, лет (без дисконтирования)	62,803	62,691	0,112

Окончание таблицы 2

Параметры	Вакцинация 4-валентной вакциной	Без вакцинации	Вакцинация vs без вакцинации
Средняя продолжительность периода дожития с учетом качества, QALY (дисконтирование — 3,5% в год)	25,135	25,113	0,022
Количество летальных исходов ВПЧ-ассоциированных заболеваний в расчете на 1 девочку	0,005	0,0142	0,0092
Затраты/эффективность, тыс. руб./дополнительный год жизни			199,2
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY			172,0
Затраты/эффективность, тыс. руб./предотвращенный летальный исход от ВПЧ-ассоциированных заболеваний			411,3

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, медицинские технологии, для которых затраты на дополнительный год жизни с учетом качества (quality-adjusted life year — QALY) не превышают ВВП на душу населения, должны рассматриваться в качестве экономически высокоэффективных и широко применяться в практике. В РФ данная величина за 2015 г. составила 551,6 тыс. руб.

Заключение

Таким образом, вакцинация девочек до начала половой жизни 4-валентной вакциной против ВПЧ может рассматриваться в РФ как экономически высокоэффективная медицинская технология в профилактике заболеваний и патологических состояний, ассоциированных с папилломавирусной инфекцией.

Литература

1. La Vecchia C., Bosetti C., Lucchini F., et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975 // *Annals of Oncology* 2010; 21: 1323–1360.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. — 250 с.

3. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. — 236 с.

4. Лялина, Л.В. Эпидемиологическое, социальное и экономическое обоснование вакцинации против папилломавирусной инфекции в Санкт-Петербурге / Л.В. Лялина // *Инфекция и иммунитет*. — 2014. — Т. 4, № 2. — С. 181–186.

5. Костин, А.А. Анализ статистических данных о злокачественных новообразованиях, ассоциированных с вирусом папилломы человека / А.А. Костин [и др.] // *Исследования и практика в медицине*. — 2016. — Т. 3, № 1. — С. 66–78.

6. Шелякина, Т.В. Онкоэпидемиологические аспекты оптимизации профилактики рака шейки матки / Т.В. Шелякина, М.Г. Леонов, Г.А. Неродо // *Кубанский научный медицинский вестник*. — 2010. — № 2 (116). — С. 103–107.

7. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2005 г. / Е.М. Аксель // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2007. — № 18 (2) (прил. 1). — С. 8–51.

8. Урманчеева, А.Ф. Эпидемиология рака вульвы. Факторы риска и прогноза / А.Ф. Урманчеева // *Практическая онкология*. — 2006. — № 7 (1). — С. 189–196.

9. Leval A., Herweijer E., Ploner A., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A Swedish National Cohort Study // *JNCI Journal of the National Cancer Institute* Advance Access published March 13, 2013.

10. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination Program // *The Journal of Infectious Disease* 2012; 206: 1645–1651.

11. Smith G., Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines // *JAOA* 2011; 111 (Suppl. 2): 29–34.

12. de Sanjosé S., Serrano B., Castellsagué X., Brotons M., Muñoz J., Bruni L., Bosch F.X. Human Papillomavirus (HPV) and Related Cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) Countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. Vaccine 2012;30 (Suppl 4). Available at www.who.int/hpvcentre

13. Xian Wen Jin, Lipold L., Sikon A., Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused // *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2013; 80 (1): 49–60.

References

1. La Vecchia S., Bosetti C., Lucchini F., et al. Cancer mortality in Europe, 2000–2004, and an overview of trends since 1975 // *Annals of Oncology* 2010; 21: 1323–1360.
2. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost').- M.: MNI OI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, — 2016.- 250 s.
3. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2015 godu. M.: MNI OI im. P.A. Gercena filial FGBU «NMIRC» Minzdrava Rossii, 2016.- 236 s.
4. Ljalina L.V. Jepidemiologicheskoe, social'noe i jekonomicheskoe obosnovanie vakcinacii protiv papillomavirusnoj infekcii v Sankt-Peterburge // *Infekcija i immunitet* 2014, T. 4, № 2, s. 181–186.
5. Kostin A.A., Starinskij V.V., Samsonov Ju.V., Asratov A.T. Analiz statisticheskikh dannyh o zlokachestvennykh novoobrazovaniyakh, associirovannykh s virusom papillomy cheloveka // *Issledovaniya i praktika v medicine*. 2016, t. 3, № 1, s. 66–78.
6. Sheljakina T.V., Leonov M.G., Nerodo G.A. Onkojepidemiologicheskije aspekty optimizacii profilaktiki raka shejki

matki // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik 2010; 2 (116): 103-107.

7. Aksel' E.M. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii i stran SNG v 2005 g. // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN 2007; 18 (2) (pril. 1): 8-51.

8. Urmanceeva A.F. Jepidemiologija raka vul'vy. Faktory riska i prognoza // Praktiche-skaja onkologija 2006; 7 (1): 189-196.

9. Leval A., Herweijer E., Ploner A., et al. Quadrivalent human papillomavirus vaccine effectiveness: A Swedish National Cohort Study // JNCI Journal of the National Cancer Institute Advance Access published March 13, 2013.

10. Tabrizi S., Brotherton J., Kaldor J., et al. Fall in human papillomavirus prevalence following a National Vaccination

Program // The Journal of Infectious Disease 2012; 206: 1645 – 1651.

11. Smith G., Travis L. Getting to know human papillomavirus (HPV) and the HPV vaccines // JAOA 2011; 111 (Suppl. 2): 29-34.

12. de Sanjosé S., Serrano B., Castellsagué X., Brotons M., Muñoz J., Bruni L., Bosch F.X. Human Papillomavirus (HPV) and Related Cancers in the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) Countries. A WHO/ICO HPV Information Centre Report. Vaccine 2012;30 (Suppl 4). Available at www.who.int/hpvcentre

13. Xian Wen Jin, Lipold L., Sikon A., Rome E. Human papillomavirus vaccine: safe, effective, underused // Cleveland Clinic Journal of Medicine 2013; 80 (1): 49-60.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д.фарм.н.; тел.: + 7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н.; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: kharit-s@mail.ru

Лисянская Алла Сергеевна — заведующая онкогинекологическим отделением Санкт-Петербургского городского онкологического диспансера, к.м.н.; тел.: 8(812)234-37-22, e-mail: lisjanskaya.onc@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., тел.: + 7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

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

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА НАРЛАПРЕВИР ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, НЕ ПОЛУЧАВШИХ РАНЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ, И ПРИ РЕЦИДИВЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Д.А. Гусев¹, А.В. Рудакова^{2,3}, А.Н. Усков², Л.Н. Коновалова², Ю.В. Лобзин^{2,4}

¹ Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers

D.A. Gusev¹, A.V. Rudakova^{2,3}, A.N. Uskov², L.N. Kononova², Yu.V. Lobzin^{2,4}

¹ Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Saint-Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В терапии хронического гепатита С (ХГС) активно применяются ингибиторы протеазы (ИП).

Цель: оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы. Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здравоохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. Предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель, и прекращение терапии симепревиrom при отсутствии УВО через 4 недели. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС. Затраты на прочие противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2016 г.

Результаты. В базовом варианте затраты на противовирусные препараты при назначении в качестве терапии первой линии нарлапревира ниже по сравнению с симепревиrom на 37,3 % (542,0 и 864,6 тыс. руб. соответственно), а затраты в расчете на пациента с УВО 24 — на 34,5 %. У пациентов после рецидива снижение объема затрат на противовирусные препараты составит при терапии нарлапревиrom по сравнению с симепревиrom 22,8 % (542,0 и 702,5 тыс. руб. соответственно), а затраты на пациента с УВО 24 снизятся при этом на 41,3 %.

Анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных результатов.

Abstract

In the treatment of chronic hepatitis C (CHC) protease inhibitors (PI) are actively used. The aim of this analysis was to evaluate the cost-effectiveness of narlaprevir and simeprevir in the CHC (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers.

Material and methods. Analysis of the cost-effectiveness of simeprevir and narlaprevir was conducted from the perspective of the health care system based on QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE and PIONEER clinical trials. The relative risk of achieving SVR 24 compared to the peg-INF + RBV therapy was used in the model.

Treatment discontinuation in patients receiving narlaprevir assumed in the absence of a SVR after 12 weeks and in patients receiving simeprevir in the SVR absence after 4 weeks.

The cost of narlaprevir was calculated on the basis of estimated registration price in case of EDL inclusion, including VAT. Costs of other antiviral drugs were in line with the results of 2016 average auctions prices.

Results. In the base case prices on antiviral drugs with narlaprevir as therapy are lower compared with simeprevir by 37,3 % (542,0 and 864,6 thousand rub, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 34,5 %. In patients after relapse costs on antiviral drugs with narlaprevir as first-line therapy will decrease compared with simeprevir by 22,8 % (542,0 and 702,5 thousand rub, respectively), and the cost per patient with SVR 24 by 41,3 %.

The sensitivity analysis demonstrated a high reliability of obtained results.

Conclusions. With comparable clinical efficacy and tolerability of narlaprevir and simeprevir both in treatment-naïve patients and patients with relapse after therapy, which included pegylated interferon and ribavirin, narlaprevir reduces the burden on the budget.

Выводы. При сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет и увеличить доступность терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, наивные пациенты, рецидив, симепревир, нарлапревир, эффективность затрат.

Введение

В качестве терапии первой линии хронического гепатита С (ХГС) и при рецидиве заболевания в настоящее время рекомендовано использование терапии, включающей препараты прямого противовирусного действия [1]. В частности, рекомендованы схемы, включающие ингибиторы протеазы, пегилированный интерферон (Пег-ИФ) и рибавирин (РБВ). Ингибиторы протеазы первой волны характеризуются низким генетическим барьером резистентности и эффективностью только в отношении вируса гепатита С (ВГС) 1 генотипа. Ингибиторы протеазы второй волны имеют более высокий барьер резистентности, более высокую активность в отношении ВГС различных генотипов, за исключением генотипа 3, более простые схемы дозирования и улучшенный профиль безопасности [2]. К числу ингибиторов протеазы второй волны относятся зарегистрированные в РФ симепревир (СПВ) и нарлапревир (НПВ), назначаемый в комбинации с ритонавиром.

Эффективность симепревира у наивных пациентов оценивалась в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2, у пациентов после рецидива ХГС — в исследовании ASPIRE [3–5]. Эффективность нарлапревира у аналогичных групп пациентов оценивалась в масштабном международном исследовании PIONEER с двойным слепым контролем [6].

Эффективность симепревира и нарлапревира при терапии ХГС представлена в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что эффективность симепревира и нарлапревира сопоставима как у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, так и у пациентов с рецидивом после двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ.

Key words: chronic hepatitis C, naive patients, relapse, simeprevir, narlaprevir, cost-effectiveness.

Добавление как симепревира, так и нарлапревира к двойной терапии ПЕГ-ИФ + РБВ не приводило к ухудшению профиля безопасности. Так, частота отмены терапии вследствие побочных эффектов в исследованиях QUEST-1, QUEST-2 и ASPIRE составила 3% vs 3%; 1,6% vs 0,7%, 5% vs 2% в группах ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ и ПЕГ-ИФ + РБВ соответственно, а в исследовании PIONEER частота отмены терапии вследствие побочных эффектов составила 3,2% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ и 6,5% в группе ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир [3–6].

Затраты на терапию, включающую противовирусные препараты прямого действия, весьма значительны. В связи с этим при принятии решения об их применении в клинической практике необходимо оценивать не только клиническую эффективность и переносимость схем лечения, но и фармакоэкономические аспекты их применения. Проведенные ранее исследования показали, что современная противовирусная терапия первой линии (ВГС 1 генотип), включающая ингибиторы протеазы, может обеспечивать не только достижение клинического эффекта у большего количества пациентов по сравнению с ранее применявшимися режимами, но и экономию затрат [7].

Цель исследования — оценка эффективности затрат на нарлапревир и симепревир при терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве ХГС.

Материалы и методы

Анализ эффективности затрат на симепревир и нарлапревир проводили с позиции системы здра-

Таблица 1

Эффективность ингибиторов протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип) (УВО 24, %)

Пациенты	Симепревир (QUEST-1; QUEST-2; ASPIRE) [3-5]			Нарлапревир (PIONEER) [6]		
	ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + СПВ vs ПЕГ-ИФ + РБВ)	ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир	ПЕГ-ИФ + РБВ	ОР (ПЕГ-ИФ + РБВ + НПВ + Ритонавир vs ПЕГ-ИФ + РБВ)
Наивные пациенты	81	50	1,62	88	57	1,54
Рецидив ХГС	85	37	2,30	88	29	3,03

воохранения на основе результатов исследований QUEST-1, QUEST-2, ASPIRE и PIONEER [3–6]. При проведении анализа использовали показатель относительного риска достижения УВО 24 по отношению к терапии ПЕГ-ИФ + РБВ. При расчете использовали средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследовании PIONEER у наивных пациентов (57%) и средневзвешенный показатель УВО 24 при терапии ПЕГ-ИФ + РБВ в исследовании PIONEER у пациентов с рецидивом – 29% [6].

Длительность терапии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ у всех пациентов, в соответствии с дизайном исследования PIONEER, составила при расчете 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали прекращение терапии пациентов, получавших нарлапревир, при отсутствии УВО через 12 недель терапии.

Длительность терапии СПВ + Пег-ИФ + РБВ составляла у всех пациентов 12 недель (+12 недель ПЕГ-ИФ + РБВ). При этом предполагали, что в соответствии с инструкцией по применению симепревира терапию прекращают при отсутствии УВО через 4 недели.

В связи с сопоставимым профилем безопасности препаратов учитывались только затраты на противовирусные препараты, затраты на коррекцию нежелательных эффектов терапии, лабораторные исследования и мониторинг не учитывались.

Затраты на противовирусные препараты соответствовали средневзвешенным результатам аукционов за 2016 г. (www.zakupki.gov.ru): симепревир (Совриад) капс. 150 мг № 28 – 230 569,69 руб., Пег-ИФ альфа 2а (Пегасис) 180 мкг/мл шприц-тюбик 0,5 мл № 1 – 8805,86 руб., рибавирин таб. 200 мг № 20 – 319,67 руб., ритонавир (Норвир) 100 мг № 84 – 7350,00 руб. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС – 100 мг № 56 – 107 800 руб. (цена регистрации – 98 тыс. руб.)

Результаты и обсуждение

Результаты оценки представлены в таблице 2.

Очевидно, что тройная терапия с нарлапревиром, назначаемая в первой линии, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости экономически существенно более выгодна, чем вариант с назначением в первой линии симепревира. При этом нагрузка на бюджет при назначении в качестве терапии первой линии НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ снизится по сравнению с СПВ + Пег-ИФ + РБВ на 37,3%, а затраты в расчете на пациента с УВО 24 – на 34,5%.

У пациентов после рецидива снижение нагрузки на бюджет составит при терапии нарлапревиром по сравнению с симепревиром 22,8%, а затраты на пациента с УВО 24 будут ниже на 41,3%.

При анализе чувствительности оценивали влияние на показатель эффективности затрат изменения цены симепревира в реальных пределах (165,0 тыс. руб. – 370,0 тыс. руб. за упаковку), а цены нарлапревира – на 25% по сравнению с базовым вариантом. Анализ показал, что при любом соотношении цен препаратов в указанных пределах терапия нарлапревиром является экономически более эффективной по сравнению с симепревиром.

Заключение

Таким образом, при сопоставимой клинической эффективности и переносимости нарлапревира и симепревира как у наивных пациентов, так и у пациентов с рецидивом после терапии, включающей пегилированный интерферон и рибавирин, нарлапревир позволяет существенно снизить нагрузку на бюджет и увеличить доступность терапии.

Литература

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.
2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // Ther. Adv. Infect. Dis. 2013; 1(6): 191-208.
3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-na-

Таблица 2

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии ХГС (1 генотип)

Параметры	СПВ + Пег-ИФ + РБВ		НПВ + ритонавир + Пег-ИФ + РБВ	
	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ	Наивные пациенты	Пациенты с рецидивом после терапии Пег-ИФ + РБВ
Затраты на терапию, тыс. руб.	864,6	702,5	542,0	542,0
УВО 24, %	92	67	88	88
Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО 24	939,8	1048,5	615,9	615,9

ive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet* 2014; 384 (9941): 414-26.

4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2014; 384: 403-13.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы налпревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) / И.Г. Бакулин, Д.Т. Абдурахманов, П.О. Богомолов // Сборник тезисов 42-ой научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016. — С. 21.

7. Рудакова, А.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С (1 генотип): затраты и эффективность / А.В. Рудакова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2015. — № 7 (1). — С. 91—98.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology* 2015; 63: 199—236.

2. Wendt A., Bourlière M. An update on the treatment of genotype-1 chronic hepatitis C infection: lessons from recent clinical trials // *Ther. Adv. Infect. Dis.* 2013; 1(6): 191-208.

3. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet* 2014; 384 (9941): 414-26.

4. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet* 2014;384:403-13.

5. Levin J. Simeprevir (TMC435) in combination with peginterferon and ribavirin for treatment of HCV genotype 1 infection in treatment-naïve and -experienced patients (PILLAR and ASPIRE Trials) // IDSA Oct 17-21 2012 San Diego.

6. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritelnye rezultaty is-sledovaniya 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy narprevira u per-vichnyh i ranee lechennyh bol-nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovaniye PIONEER) // Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokaza-tel'noj mediciny v klinicheskuyu praktiku», 02-03.03.2016, str.21.

7. Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Lobzin Ju.V. Protivovirusnaya terapiya hronicheskogo gepatita S (1 genotip): zatraty i jeffektivnost' // *Zhurnal infektologii* 2015; 7 (1): 91-98.

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail: stepanova-work@mail.ru

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

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БУБОННОЙ И ЛЕГОЧНОЙ ФОРМ ТУЛЯРЕМИИ

О.Н. Домашенко¹, О.О. Демкович², Е.А. Слюсарь³, Л.В. Скрипка², Л.С. Акимова⁴, Т.И. Черкасова¹

¹Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

²Республиканский центр санэпиднадзора МЗ ДНР, Донецк, Украина

³Центральная городская клиническая больница № 1, Донецк, Украина

⁴Республиканский лабораторный центр санэпидслужбы МЗ ДНР, Донецк, Украина

Clinical cases of recurrent bubonic and pneumonic forms of tularemia

O.N. Domashenko¹, O.O. Demkovich², E.A. Slyusar³, L.V. Skripka², L.S. Akimova⁴, T.I. Cherkasova¹

¹Donetsk National Medical University named after Maxim Gorky, Donetsk, Ukraine

²Republican Sanitary and Epidemiological Supervision Center of the DPR Ministry of Health, Donetsk, Ukraine

³Central Municipal Clinical Hospital № 1 Donetsk, Ukraine

⁴Republican Laboratory Center of Sanitary and Epidemiological Service of the DPR Ministry of Health, Donetsk, Ukraine

Введение

В Донецкой области регистрируют заболевания, относящиеся к природно-очаговым инфекциям, характеризующиеся наличием определенных природных условий, необходимых для неограниченно долгого существования возбудителя, а также животных — их резервуара и переносчиков [1]. В области наблюдается сложная экологическая обстановка, значительная степень загрязнения внешней среды, почвы и водоемов хозяйственно-бытовыми и фекальными водами, что создало эпидемиологические предпосылки для распространения природно-очаговых инфекционных болезней. Туляремия — одно из актуальных природно-очаговых заболеваний, регистрируемых в Донбассе. Из-за сходства клинической картины с симптомами чумы туляремия получила название «малая чума» [2]. Эпизоотические и эпидемиологические особенности туляремии связаны с естественной зараженностью возбудителем около 125 видов позвоночных животных, преимущественно представителей рода грызунов. Среди этих животных наиболее восприимчивы к возбудителю туляремии водяные крысы, зайцы, ондатры и др. Возбудитель туляремии передается человеку трансмиссивным, контактным, оральным и аспирационным путями. Трансмиссивный механизм передачи инфекции осуществляется через клещей (главным образом иксодовых) и летающих кровососущих двукрылых (комары, слепни). В 1946—1949 гг. в Донецкой области имели место вспышки туляремии, что было обусловлено значительной эпизоотией среди грызунов и совпало со значительным увеличением их популяции. В двух районах Донецкой области (Тельмановском и Волновахском)

в то время было зарегистрировано 196 больных туляремией. Заболеваемость имела выраженный профессиональный характер, преимущественно болели люди, занимавшиеся обмолотом зерновых культур (84,6 %), в скирдах которых наблюдались грызуны и их трупы. В 1950—1960-е гг. в Донецкой области очаги туляремии отсутствовали, что подтверждено совместными исследованиями сотрудников отдела особо опасных инфекций областной СЭС и Ростовского-на-Дону НИПЧИ [2]. Имевшие место в 1946—1949 гг. вспышки туляремии были объяснены миграцией инфицированных животных из других областей.

С середины 1990-х гг. эпизоотическая ситуация в области изменилась: распространение туляремии у животных обнаружено на территориях, которые ранее были свободны от этой инфекции, при этом число населенных пунктов, в которых установлена инфицированность грызунов, с 15 в 1987 г. выросло до 74 в 2013 г. В Донецкой области существуют благоприятные климатические условия для поддержания эпизоотического процесса туляремии [3], в связи с чем регион отнесен к территории с высоким эпидемиологическим риском заражения [4]. В области зарегистрировано 20 очагов в Донецко-кряжной и Приморско-степной ландшафтно-географических зонах, где при серологическом исследовании материала из окружающей среды определена циркуляция возбудителя. Зона эпизоотического распространения туляремии в области постоянно расширяется, лишь в 2011 г. зарегистрировано 3 новых очага [5]. Оказалось, что, кроме антропонозных и синантропных грызунов, в эпизоотический процесс вовлечены и зайцы, при этом инфицированность их составила

16,9 %. Однако на протяжении десятилетий не является инфицированность клещей.

На фоне ежегодных эпизоотических процессов туляремии в области регистрируются спорадические случаи данного заболевания среди людей. С 1985 г. по 2015 г. зарегистрировано 30 случаев туляремии (Краснолиманский, Марьинский, Амвросиевский, Волновахский, Артемовский, Новоазовский районы, города Донецк, Славянск, Горловка, Торез). Выявлено 20 случаев бубонной, 4 – ангинозно-бубонной, 5 – легочной, 1 – абдоминальной форм у больных 10 – 64 лет. Диагноз туляремии у наблюдаемых больных подтвержден РА и РНГА с туляремиальным диагностикумом в титрах 1:200 – 1:12800.

Клиническое течение туляремии характеризовалось полиморфизмом. Наиболее часто наблюдались формы с поражением лимфатических узлов, слизистой оболочки ротоглотки и реже – с преимущественным поражением внутренних органов (дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта), а также генерализованная форма. Бубонная форма туляремии характеризовалась увеличением преимущественно подмышечных, паховых, бедренных лимфоузлов, образующих бубоны размером от 6 до 8 см, которые были подвижные, мало болезненные, не спаянные с окружающими тканями, с неизменной или слегка гиперемизированной над ними кожей. Большинству больных проводилось вскрытие бубонов, при этом гнойное отделяемое было незначительным, без гнойного запаха, что в эндемичных районах стало поводом для хирургов обследовать оперированных больных на туляремию.

Приводим клинический случай затяжного, рецидивирующего течения бубонной формы туляремии.

Больной Д., 32 лет, заболел 05.03.2016 г., когда после тяжелой физической нагрузки появилась интенсивная боль в левой половине грудной клетки, чувство нехватки воздуха, сухой кашель. 10.03. ощутил жар, температуру не измерял. С 15.03. температура тела 39,2 – 39,5°C, отметил увеличение и болезненность подмышечного лимфоузла справа. 19.03. увеличился правый кубитальный лимфоузел, в этот же день госпитализирован в терапевтическое отделение с подозрением на внегоспитальную пневмонию. На рентгенограммах легких от 21.03. – легочный рисунок усилен за счет сосудистого и интерстициального компонентов; корни умеренно расширены; синусы свободны; определяется сросшийся перелом 5 – 6 ребер слева. Клинический анализ крови: эритроциты – $3,96 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин – 132 г/л, лейкоциты – $11,3 \cdot 10^9/л$, палочкоядерные – 5 %, сегментоядерные – 53 %, лимфоциты – 30 %, моноциты – 7 %, эозинофилы – 5 %, СОЭ – 21 мм/ч. Биохимический анализ крови: креатинин – 136 мкмоль/л, билирубин

общий – 10,9 мкмоль/л, билирубин непрямой – 10,9 мкмоль/л, АЛат – 0,19 ммоль/л, АСаТ – 0,18 ммоль/л. Анализ мокроты: цвет – желтый, консистенция – вязкая, лейкоциты – 7 – 8 в п/зр., эпителий плоский и альвеолярный – незначительное количество. Получал лечение по поводу хронического бронхита в стадии обострения, ДН 1 степени: офлоксацин, ампициллин, антигистаминные препараты, лазолван. 29.03. выписан из отделения на фоне нормальной температуры в течение 3 дней. В день выписки температура тела с ознобом повысилась до 40,0°C. 30.03. осмотрен торакальным хирургом, отоларингологом, врачом-инфекционистом. Экспресс-тест на антитела к ВИЧ отрицательный. Принимал жаропонижающие, азитромицин, циклоферон без эффекта. 01.04. госпитализирован в инфекционное отделение.

В анамнезе в 2014 г. – посттравматическая спленэктомия. Проживает в сельской местности, в доме и подсобных помещениях имеются мыши. Пьет некипяченую колодезную воду. Укусы клещей и других насекомых отрицает. При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела – 37,0°C, интоксикация выражена умеренно. Яркий склерит, конъюнктивит. Слизистая ротоглотки ярко гиперемизирована с цианотичными дужками, зернистость мягкого неба. Увеличены до 1,5 – 1,0 см затылочные, углочелюстные, шейные, подмышечные слева, паховые лимфоузлы, которые подвижные, эластичные, умеренно плотные, в области затылка чувствительные при пальпации. В правой подмышечной области определяется умеренно болезненный бубон до 8,0×4,5 см, хорошо контурируемый, без признаков периаденита. В правом локтевом сгибе увеличен лимфоузел до 3,0 см с аналогичными пальпаторными свойствами. ЧДД 24/мин, сатурация кислорода – 94 %. В легких не выслушиваются патологические шумы, АД 110/70 мм рт. ст. Пальпаторно печень увеличена на 3,5 см. Выделительная функция почек не нарушена. В анализе крови сохранялся лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, СОЭ 29 мм/ч. Кровь на антитела к ВИЧ (ИФА) дважды в динамике – отрицательная. Фтизиатром исключен специфический процесс. При сонографии правосторонних подмышечного бубона и кубитального лимфоузла выявлены нечеткие контуры, отсутствие кортико-медуллярной дифференциации, неоднородность паренхимы за счет анэхогенных включений до 0,71 – 0,52 см, снижение эхогенности паренхимы. Заключение: эхопризнаки гнойного подмышечного и кубитального лимфаденита.

От 08.04. РА с туляремиальным диагностикумом 1:400, РНГА с эритроцитарным туляремиальным антигенным диагностикумом 1:5120. Пациент полу-

чал комплексную патогенетическую и этиотропную терапию, включающую среднесуточные дозы антибиотиков в течение 27 дней — гентамицин, доксициклин, фромилид, флуконазол. При выписке из стационара лимфоузлы значительно уменьшились в размере, пальпация их безболезненная, в крови сохранялась повышенная СОЭ — 20 мм/ч. Через 2 недели больной самостоятельно повторно обратился в клинику инфекционных болезней в связи с болезненностью и вновь увеличившимся в размере правосторонним кубитальным лимфоузлом (3,0×4,0 см) на фоне нормальной температуры тела, что было расценено как рецидив туляремии. Показаний к хирургическому вмешательству не было. Назначен 14 дневный курс лечения левомицетином-сукцинатом натрия и доксициклином, процесс купирован, наступило выздоровление.

Мы наблюдали бронхопневмический вариант легочной формы туляремии у 5 больных. Заболевание начиналось с явлений затяжного бронхита. Туляремийная пневмония характеризовалась длительным (2–3 месяца) течением, неправильным типом лихорадки, двусторонним поражением легких лобулярного и сегментарного характера, увеличением лимфатических узлов корней легких, перибронхиальной и периваскулярной тяжистостью в прикорневой области, осложнением в виде экссудативного плеврита с серозно-геморрагическим выпотом. Так, у больного Р., 49 лет, жителя сельской местности, заболевание развивалось постепенно: в течение 2 недель беспокоили сухой кашель, общая слабость, головная боль, познабливание и повышение температуры тела до 38,0°C. С 15–16-го дня болезни состояние ухудшилось: ознобы, температура 39,8°C, боль в грудной клетке. Госпитализирован в терапевтическое отделение, где рентгенологически выявлена двусторонняя пневмония (справа инфильтрация в средней и нижней долях, слева — в средней доле). В анализе крови: лейкоциты — $16,4 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные — 17 %, сегментоядерные — 68 %, лимфоциты — 12 %, моноциты — 2 %, эозинофилы — 1 %, СОЭ — 54 мм/ч. Получал цефтриаксон, офлоксацин, метрогил. Высокая лихорадка сохранялась в течение 8 дней лечения. Кашель, боль в груди, субфебрильная температура, астения наблюдались до 40-го дня болезни. Лишь к этому времени был осмотрен врачом-инфекционистом, выявившим значительное увеличение всех групп поверхностных лимфоузлов (2,0–2,5 см), которые были плотными и несколько болезненными, а также гепатоспленомегалию. Клиническая картина была дополнена эпидемиологическими данными (накануне заболевания фуражировал сено), что позволило заподозрить туляремию. Диагноз подтвержден лабораторно лишь спустя 1,5 месяца от начала болезни (РА с туляремийным антигеном 1:400).

Данный случай свидетельствует о типичных проблемах в диагностике легочной формы туляремии. Терапевты, под наблюдением которых находились больные с туляремийной пневмонией, проводили дифференциальный диагноз с туберкулезом легких, онкологическим процессом, недооценивая такие важные диагностические симптомы, как системное увеличение поверхностных лимфатических узлов, увеличение печени и селезенки, а также эпидемиологические данные (проживание в сельской местности, фуражирование сена накануне заболевания, наличие грызунов и т.д.). К сожалению, консультация врача-инфекциониста была проведена несвоевременно.

Заключение

Таким образом, течение туляремии отличалось полиморфизмом симптомов. Наиболее тяжело протекающая бронхопневмическая форма туляремии характеризовалась длительным (2–3 месяца) течением. Антибактериальная терапия туляремии должна быть длительной до полного купирования основных проявлений заболевания и нормализации лабораторных показателей во избежание рецидивов и генерализации процесса.

Литература

1. Бощенко Ю.А. Природна осередковість туляремії в Дунайсько-Дніпровському регіоні України/ Ю.А. Бощенко, І.Т. Русев, Л.Я. Могілевський // Інфекційні хвороби. — 2004. — №1 — С.27-32.
2. Гажиев В.В. Зоонозные инфекции в Донецкой области / Гажиев В.В. Денисенко В.И., Белаш А.И. — Донецк:ООО «Лебедь», 2003. — 200 с.
3. Домашенко О.Н. Туляремия в Донецкой области/ О.Н.Домашенко, Л.С. Бондарев, И.И. Сошенко [и др.]/ Вестник гигиены и эпидемиологии. — 2006. — Т.10, №1. — С.116-119.
4. Герасименко Т.В., Могілевський Л.Я., Хабло З.А. Імунопрофілактика туляремії в Україні в сучасних умовах/ Т.В. Герасименко, Л.Я. Могілевський, З.А.Хабло // Інфекційні хвороби. — 2010. — № 4. — С. 59-62.
5. Маркович І.Г. Аналіз епідемічної ситуації щодо зооантропонозів в Україні за 2011-2012 роки / І.Г. Маркович, О.Й. Гриневич// Україна. Здоров'я нації. — 2013. — № 2(26). — С.126-129.

References

1. Boshchenko Yu.A., Rusev I.T., Mogilevskii L.Ya. Natural foci of tularemia in the Danube and Dnieper region of Ukraine. Infectious Diseases; 2004; 1: 27-32. (in Ukrainian).
2. Gazhiev V.V., Denisenko V.I., Belash A.I. Zoonogenous infections in the Donetsk Region. Donetsk: Lebed LLC, 2003. (in Russian).
3. Domashenko O.N., Bondarev L.S., Soshenko I.I., et al. Tularemia in the Donetsk Region. Bulletin of Hygiene and Epidemiology; 2006; 10(1): 116-119. (in Russian).
4. Gerasimenko T.V., Mogilevskii L.Ya., Khablo Z.A. Immunoprophylaxis of tularemia in Ukraine in the modern content. Infectious Diseases; 2010; 4: 59-62. (in Ukrainian).
5. Markovych I.G., Grynevych O.Y. Analysis of the epidemic situation regarding zoonanthroponosis in Ukraine in 2011-2012. Ukraine. Health of the Nation; 2013; 2(26): 126-129. (in Ukrainian).

Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел. + 380-95-346-38-83

Демкович Ольга Олеговна — начальник эпидуправления Республиканского центра санэпиднадзора государственной санэпидслужбы МЗ ДНР; тел. + 380-50-470-28-91

Слюсарь Елена Александровна — заведующий 5 инфекционным отделением Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка; + 380-50-578-13-83

Скрипка Лилия Владимировна — начальник отдела особо опасных инфекций Республиканского центра санэпиднадзора государственной санэпидслужбы МЗ ДНР; тел. + 380-666-29-46-63

Акимова Людмила Сергеевна — заведующий лабораторией особо опасных инфекций Республиканского лабораторного центра государственной санэпидслужбы МЗ ДНР; тел. + 380-99-747-22-94

Черкасова Тамара Игоревна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел. + 380-66-204-87-04

ХРОНИКА

30 мая 2016 г. в г. Кирове в Областном клиническом онкологическом диспансере состоялось **Совещание врачей-специалистов педиатров, инфекционистов и эпидемиологов «Итоги работы педиатрической службы за 2015 год. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики»**. В программу конференции были включены вопросы по реализации Национального календаря профилактических прививок и совершенствованию организации вакцинопрофилактики в России и, в частности, в Кировской области.

Открыла конференцию министр здравоохранения Кировской области, которая определила вопрос совершенствования системы вакцинопрофилактики как основную тему совещания.

С докладами на конференции выступили ведущие эксперты РФ в области иммунопрофилактики:

Н.И. Брико — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главный эпидемиолог Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор;

Ю.В. Лобзин — директор Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, главный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, академик РАН, д.м.н., профессор;

Л.С. Намазова-Баранова — заместитель директора Научного центра здоровья детей МЗ РФ, директор Научно-исследовательского института педиатрии Научного центра здоровья детей МЗ РФ, главный специалист детский аллерголог-иммунолог и по профилактической медицине Минздрава России, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор;

С.М. Харит — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА России, главный специалист по вакцинопрофилактике г. Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор.

Свои доклады представили специалисты Кировской области:

Л.В. Опарина — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Кировской области;

М.В. Савинова — начальник отдела по развитию медицинской помощи детям и службы родовспоможения МЗ Кировской области;

Н.Г. Муратова — главный внештатный педиатр МЗ Кировской области, д.м.н.

В работе конференции приняли участие врачи педиатрической службы Кировской области, врачи-инфекционисты, эпидемиологи.

Основное внимание на конференции было уделено предупреждению инфекционных заболеваний в детском возрасте, т.к. среди причин смертности новорождённых и детей первых пяти лет жизни в европейском регионе 22,3% обусловлено инфекциями, наиболее эффективной защитой от многих из которых была и остается вакцинопрофилактика. Действующий Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) РФ защищает от 12 инфекций. Вторая составляющая системы вакцинопрофилактики — это календарь по эпидемическим показателям, финансирование которого возложено на региональные бюджеты. Экспертами было отмечено, что дальнейшая оптимизация и расширение НКПП за счет включения новых вакциноуправляемых инфекций для сохранения жизни и здоровья детей возможно лишь при использовании многокомпонентных комбинированных вакцин.

В соответствии с Федеральным законом от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ (ред. от 31.12.2014 г., с изм. от 14.12.2015 г.) «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» в НКПП включена профилактика инфекций, которая осуществляется за счет средств федерального бюджета, т.е. бесплатно для населения. В этот перечень входят инфекции, приводящие к эпидемиям, для профилактики которых Министерство здравоохранения Российской Федерации закупает вакцины, преимущественно отечественного производства. Так, для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка массово применяется отечественная вакцина АКДС, но для профилактики полиомиелита (первые две прививки, для которых необходима инактивированная вакцина) и для предупреждения гемофильной инфекции типа b у групп риска закупаются как отечественные, так и зарубежные препараты.

В приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации о Национальном календаре профилактических прививок предусмотрена возможность применения и других вакцин, зарегистрированных для применения на территории Российской Федерации. Это касается и комбинированных вакцин, где в одной инъекции ребенок получает прививку сразу против всех перечисленных выше 5 инфекций, причем коклюшный компонент (бесклеточный) отличается меньшей реактогенностью по сравнению с цельноклеточным в

составе АКДС. Применение альтернативных вакцин, например 5-компонентной (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции тип b), полностью соответствует Национальному календарю профилактических прививок и может быть реализовано в рамках региональных программ, что предусмотрено законом «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний» и приказами МЗ РФ (приказ № 125н разрешает применение альтернативных вакцин по инструкции к ним). Региональные программы являются инструментом расширения охвата населения профилактическими прививками за счет применения альтернативных вакцин для лиц, имеющих противопоказания к вакцинам, традиционно используемым в календаре, а также для профилактики инфекций, которые включены в раздел календаря по эпидемическим показаниям и имеют высокий риск осложнений, инвалидизации, летальных исходов у детей и взрослых определенных групп. Использование 5-компонентной комбинированной вакцины позволяет оптимизировать реализацию Национального календаря профилактических прививок путём уменьшения инъекционной нагрузки на ребёнка, снижения количества вводимых антигенов, уменьшения количества реакций на вакцинацию, достижения высокого охвата населения вакцинацией. Применение многокомпонентных комбинированных вакцин обеспечивает реализацию программы ВОЗ о поэтапной и полной замене живой полиомиелитной вакцины на инактивированную, позволяет защитить всех детей без риска развития вакцин-ассоциированного полиомиелита у незащищенных категорий лиц.

Большинство стран мира, в том числе вся Европа, используют для детской иммунизации многокомпонентные вакцины.

В РФ накоплен большой положительный опыт региональных программ по применению 5-компонентной вакцины. При этом, согласно официальной статистике, более 15% детей в РФ не получают полноценную схему вакцинации, включающую цельноклеточный коклюшный компонент, в связи с медицинскими отводами и реакциями на введение вакцины АКДС. Наличие бесклеточного коклюшного компонента в 5-компонентной вакцине позволило защитить наиболее уязвимых детей из групп риска, часто имеющих длительные медицинские отводы от вакцинации, обусловило лучшую переносимость вакцинации, способствовало увеличению приверженности к вакцинопрофилактике, привело к снижению отказов от прививок. В тех регионах, в которых более половины детей первого года жизни, благодаря применению многокомпонентных вакцин, оказались защищенными от Hib-инфекции, число менингитов, вызванных этой инфекцией, уменьшилось в 2 раза.

Учитывая сложности внедрения современных бесклеточных комбинированных вакцин для всех детей в рамках НКПП, можно выделить группу детей в возрасте 1–2 лет жизни, для которых особенно показано проведение вакцинопрофилактики с минимальной инъекционной и иммунологической нагрузкой: недоношенные; маловесные дети; дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей; дети из домов ребёнка; дети с неблагоприятным течением поствакцинального периода после вакцины АКДС. По экспертным оценкам, в целом по стране таких детей около 330 000.

Применение 5-компонентной комбинированной вакцины в рамках как региональных программ, так и Национального календаря профилактических прививок позволит добиться медицинского, социального и экономического эффекта, а именно: снизить инъекционную нагрузку на детей первых лет жизни в 3–4 раза, уменьшить количество посещений к врачу, снизить загруженность медицинского персонала и защитить от большего количества вакциноуправляемых инфекций.

На сегодняшний день население активно прививается современными 5–6-компонентными вакцинами за счет бюджета регионов и за счёт собственных средств родителей.

Всеми участниками совещания была отмечена важность увеличения объемов финансирования вакцинопрофилактики на федеральном и региональном уровне.

Обсудив вопросы реализации и совершенствования Национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям, проблемы и перспективы региональной стратегии вакцинопрофилактики, участники конференции и эксперты предложили:

1. Направить в Департамент медицинской помощи детям и службы родовспоможения Минздрава России резолюцию экспертов по вопросам вакцинопрофилактики о целесообразности включения 5-компонентной вакцины «Пентаксим» (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип b конъюгированная) в Национальный календарь профилактических прививок для вакцинации детей из групп риска в возрасте до 2 лет, начиная с 2017 г.

2. Обратиться к профессиональным ассоциациям педиатров, инфекционистов, эпидемиологов поддержать резолюцию Совета экспертов в рамках Кировского областного совещания по педиатрии по следующим положениям:

- о расширении применения 5-компонентной вакцины в региональных программах и поэтапном внедрении ее в НКПП. Представить свои рекомендации в МЗ РФ;

— об организации постоянно действующего независимого Совета экспертов по вакцинопрофилактике для выработки рекомендаций по моделированию перспективного календаря профилактических прививок;

— об активизации информационной работы среди специалистов и организаторов здравоохранения в отношении важности вакцинопрофилактики в предотвращении распространения инфек-

ционных заболеваний и противодействию антивакцинальной пропаганде.

Направить резолюцию Совета экспертов, подготовленную в рамках Кировского областного совещания по педиатрии, в Роспотребнадзор и региональные органы здравоохранения с предложением принять во внимание рекомендации о внедрении комбинированной 5-компонентной вакцины в региональные программы вакцинопрофилактики для защиты детей групп риска.

Подготовил В.М. Волжанин

9 сентября 2016 г. в Научно-исследовательском институте детских инфекций состоялась **церемония, посвященная торжественному открытию многофункционального научно-клинического комплекса ФГБУ НИИДИ ФМБА России**, строительство которого осуществлялось в соответствии с постановлением Правительства РФ от 24.12.2011 № 1120.

На сегодняшний день Научно-исследовательский институт детских инфекций является единственным в стране учреждением, решающим стратегические проблемы инфекционной патологии у детей, координируя профильные исследования в стране. Помимо широкомасштабной научно-исследовательской работы, приоритетными задачами в деятельности института были и остаются оказание всех видов медицинской помощи детям с тяжелыми формами инфекционных болезней и профилактика инвалидизации.

За заслуги в развитии здравоохранения, медицинской науки, подготовке кадров и в честь 50-летия в 1977 г. институт был награжден орденом «Знак Почета». Сотни тысяч пролеченных детей, тысячи спасенных жизней, блестящая научно-практическая школа инфекционистов, работающих во всех уголках нашей страны, — вот итог многолетней работы Научно-исследовательского института детских инфекций во благо здоровья детей.

В результате реализации программы реконструкции и расширения зданий института и высочайшего уровня оснащения вводимых в эксплуатацию корпусов многократно увеличились возможности в борьбе с инфекционной патологией в стране. Знаменательно, что новый комплекс начал работать в канун 90-летия со дня основания института.

Красную ленточку торжественно перерезали руководитель ФМБА России профессор В.В. Уйба, директор института академик РАН профессор Ю.В. Лобзин, губернатор Санкт-Петербурга Г.С. Полтавченко, председатель Законодательного собрания Санкт-Петербурга В.С. Макаров. Присутствующие руководители и многочисленные гости осмотрели новые клинический и диагностический корпуса, где им были продемонстрированы современные возможности размещения и обследования детей с инфекционными заболеваниями, включая уникальное диагностическое оснащение, не имеющее аналогов в нашей стране.

В новом конференц-зале гости и сотрудники института выслушали содержательные выступления руководителя ФМБА России профессора В.В. Уйба и директора института академика РАН профессора Ю.В. Лобзина, ярко показавшие новые возможности научных исследований по оказанию медицинской помощи и пути дальнейшего развития института, а также поздравления собравшихся почетных гостей и коллег.

Подготовил В.М. Волжанин



15–16 сентября 2016 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция **«Комплексная реабилитация и ресоциализация потребителей наркотиков: проблемы и перспективы»**.

В работе конференции приняли участие 209 человек из 11 субъектов Российской Федерации. С докладами выступили представители федеральных и региональных органов государственной власти, государственных медицинских и образовательных организаций, организаций социального обслуживания населения, научных и учебных центров, социально ориентированных некоммерческих организаций, занимающихся вопросами комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и созависимых лиц.

На конференции было отмечено, что наркологические заболевания и ВИЧ-инфекция представляют серьезную угрозу жизни, здоровью и благосостоянию населения, государственной и общественной безопасности, играют существенную роль в повышении показателей смертности.

Серьезную озабоченность у участников конференции вызвала современная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции, которая характеризуется ростом заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекции, выходом заболевания за пределы групп повышенного риска в общую популяцию. У лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, отмечается высокий риск развития осложнений и смерти от ассоциированных с ней заболеваний (туберкулез, гепатиты В и С).

В этой связи развитие комплексного, междисциплинарного подхода при оказании медицинской и социальной помощи пациентам с тройным диагнозом — живущим с ВИЧ и туберкулезом и страдающим наркозависимостью — представляет собой одну из важнейших задач систем здравоохранения и социального обслуживания населения Санкт-Петербурга.

К числу особо уязвимых групп населения относятся осужденные и лица, содержащиеся под стражей, которые подвергаются риску ВИЧ-инфицирования при обстоятельствах совместного нахождения с представителями группы повышенного риска в учреждениях уголовно-исполнительной системы.

Существенно ограничена возможность получения медицинской и социальной помощи наркозависимыми и ВИЧ-инфицированными, не имеющими места жительства и, как следствие, регистрации.

На протяжении последних лет определилась тенденция к увеличению доли гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции, но ведущим путем передачи остается парентеральный путь, составивший более 50% случаев заражения в 2015 г.

При этом ухудшение эпидемиологической ситуации происходит за счет групп населения повышенного риска, к которым относятся лица, практикующие рискованное в отношении заражения ВИЧ-инфекцией поведение: потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры, мужчины, практикующие секс с мужчинами, коммерческие секс-работники. В то же время сохраняется низкий охват обследованием на ВИЧ-инфекцию групп населения повышенного риска, включая лиц, употребляющих наркотики.

В этой связи участники конференции указали на необходимость активизации деятельности по проведению среди групп населения повышенного риска социально-просветительских, профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных мероприятий с привлечением не только квалифицированных специалистов здравоохранения, образования и социального обслуживания населения, но и представителей социально ориентированных некоммерческих организаций, а также добровольцев.

На сегодняшний день у социально ориентированных некоммерческих организаций и добровольческих объединений Санкт-Петербурга накоплен уникальный опыт пропаганды здорового образа жизни, профилактики наркомании и ВИЧ-инфекции, а также опыт разработки и внедрения эффективных технологий и программ комплексной реабилитации и социального сопровождения групп населения повышенного риска. Данный опыт достоин внимательного изучения, всесторонней поддержки и последующего использования в совместных антинаркотических проектах и государственных программах Санкт-Петербурга.

Участники конференции в своих выступлениях дали высокую оценку качеству реабилитационных программ и технологий социального сопровождения групп населения повышенного риска, продемонстрированных социально ориентированными некоммерческими организациями на выставке, прошедшей в рамках конференции.

Все участники конференции сошлись во мнении, что в настоящее время назрела необходимость активизировать совместные усилия по формированию эффективной системы комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и ее ресурсного (научно-методического, организационно-технического, информационного, кадрового и финансового) обеспечения.

I. По итогам работы круглого стола «Формирование и развитие региональных сегментов национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков» предлагается:

1.1. В целях формирования и развития региональных сегментов национальной системы ком-

плексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации:

1.1.1. Осуществлять разработку и реализацию «дорожных карт» по созданию и развитию региональных сегментов национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков.

1.1.2. Развивать межрегиональное сотрудничество в области комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков.

1.2. В целях повышения доступности и качества услуг в социальной сфере, включая услуги по комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков, и оптимизации бюджетных расходов рекомендовать Правительству Санкт-Петербурга:

1.2.1. Осуществить в течение 2017 г. разработку и подписание соглашений о сотрудничестве в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и планов мероприятий по их реализации с Правительством Ленинградской области и Кабинетом министров Республики Татарстан.

1.2.2. В целях организации эффективного противодействия незаконному обороту наркотиков, обеспечения снижения спроса на наркотики и профилактики рецидивной преступности на территории Санкт-Петербурга осуществить в течение 2017 г. разработку и подписание соглашения о взаимодействии между Министерством внутренних дел Российской Федерации и Правительством Санкт-Петербурга.

1.2.3. Осуществить в 2017–2018 гг. разработку и реализацию пилотного проекта по обеспечению доступа негосударственных организаций (коммерческих и некоммерческих) к предоставлению услуг в социальной сфере (далее — пилотный проект), включая услуги по комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков. В плане мероприятий по организации пилотного проекта рекомендуется предусмотреть:

- создание межведомственной рабочей группы по разработке и реализации пилотного проекта с участием уполномоченных представителей негосударственных организаций, оказывающих услуги в социальной сфере;

- определение набора услуг в социальной сфере, переводимых на механизмы конкурентного финансирования;

- определение и устранение барьеров в передаче части социальных услуг негосударственным организациям, включая субъектов социального предпринимательства;

- совершенствование независимой оценки качества оказания услуг организациями социально-

го обслуживания населения с участием негосударственных организаций;

- подготовку доклада об обеспечении доступа негосударственных организаций к предоставлению услуг в социальной сфере и развитию государственно-частного партнерства.

1.2.4. Создать в 2017–2018 гг. специализированный интернет-ресурс, содержащий информацию о лучших практиках деятельности социально ориентированных некоммерческих организаций и организаций социального предпринимательства, а также механизмах их государственной поддержки в Санкт-Петербурге и других субъектах Российской Федерации (включая лучшие практики реализации проектов по развитию социальной сферы на основе государственно-частного партнерства и лучший опыт передачи негосударственным организациям части услуг, оказываемых государственными учреждениями в социальной сфере).

1.2.5. Дополнить государственные программы Санкт-Петербурга мероприятиями по развитию государственно-частного партнерства и поддержке деятельности негосударственных организаций, оказывающих услуги в социальной сфере.

1.2.6. Включить показатели, характеризующие уровень участия негосударственных организаций в оказании услуг в социальной сфере, в том числе финансируемых из бюджета Санкт-Петербурга, а также отражающие объем негосударственных инвестиций, осуществляемых в целях оказания услуг в социальной сфере, в перечень целевых показателей государственных программ Санкт-Петербурга.

1.2.7. Обеспечить доступ профильных специалистов негосударственных организаций к прохождению программ повышения квалификации в области комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков, реализуемых в государственных учреждениях Санкт-Петербурга.

1.2.8. Разработать систему добровольной сертификации работ и услуг по социальной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и осуществлять на базе Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения «Городской информационно-методический центр «Семья» (в структуре которого создан учебно-методический отдел по социальной реабилитации и ресоциализации лиц с зависимым и созависимым поведением) добровольную сертификацию работ и услуг по социальной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков.

1.2.9. Осуществить в 2016–2017 гг. разработку, согласование и утверждение регламента межведомственного взаимодействия субъектов регионального сегмента национальной системы комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков.

1.2.10. С учетом положений проекта федерального закона «О государственном (муниципальном) заказе на оказание государственных (муниципальных) услуг в социальной сфере» провести в 2016—2017 гг. эксперимент по оказанию гражданам, больным наркоманией и прошедшим лечение от наркомании, услуг по социальной реабилитации и ресоциализации с использованием именного сертификата.

1.2.11. В целях распространения положительного опыта работы рассмотреть в 2017 г. на расширенном заседании Антинаркотической комиссии в Санкт-Петербурге итоги реализации в Колпинском и Красносельском районах Санкт-Петербурга пилотных проектов по внедрению схем направления и перенаправления наркопотребителей с участием специалистов Управления федеральной службы исполнения наказаний по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области и Главного управления министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области.

1.2.12. Осуществить комплекс мер по развитию системы комплексной реабилитации и ресоциализации несовершеннолетних потребителей психоактивных веществ, включая подростков в возрасте от 16 до 18 лет.

1.2.13. Разработать «дорожную карту» по развитию кадрового потенциала государственных учреждений Санкт-Петербурга, оказывающих медицинскую и социальную помощь при наркологических и инфекционных заболеваниях.

1.2.14. Подготовить предложения по формированию в Санкт-Петербурге реестра доверенных экспертов в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и созданию информационной системы для обмена знаниями и опытом среди сообщества профильных специалистов.

1.3. В целях повышения доступности и качества услуг в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков рекомендовать профильным социально ориентированным некоммерческим организациям Санкт-Петербурга:

1.3.1. Осуществлять добровольную сертификацию работ и услуг по социальной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков, а также принимать участие в мониторинге функционирования систем добровольной сертификации (в целях оценки состояния сферы добровольной сертификации и выработки механизмов повышения доверия к результатам функционирования систем добровольной сертификации).

1.3.2. Осуществлять обязательное направление и перенаправление наркозависимых реабилитантов на обследование на ВИЧ-инфекцию, туберку-

лез и вирусные гепатиты, а также оказывать содействие в лечении и прохождении регулярного диспансерного наблюдения в случае выявления указанных заболеваний.

1.3.3. Ежегодно направлять в Правительство Санкт-Петербурга:

— предложения в план мероприятий по информационной поддержке деятельности социально ориентированных некоммерческих организаций, осуществляющих деятельность в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков;

— предложения по совершенствованию системы производства и размещения социальной рекламы антинаркотической направленности, в том числе по вопросам комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков;

— предложения в планы работы и повестки дня заседаний Совета по вопросам демографического развития Санкт-Петербурга, Координационного совета по вопросам семьи и детства в Санкт-Петербурге, Координационного совета по проблемам ВИЧ/СПИДа при Правительстве Санкт-Петербурга, Антинаркотической комиссии в Санкт-Петербурге;

— предложения по развитию практики саморегулирования социально ориентированных некоммерческих организаций, в том числе осуществляющих деятельность в сфере комплексной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков.

1.3.4. Поддерживать инициативу Санкт-Петербургского благотворительного общественного фонда медико-социальных программ «Гуманитарное действие» по организации проведения в 2017 г. совместно с Санкт-Петербургским государственным университетом исследования эффективности программ социальной реабилитации потребителей наркотиков, основанных на различных моделях и методах реабилитации.

1.3.5. На регулярной основе проводить дни открытых дверей для ознакомления всех заинтересованных лиц с деятельностью реабилитационных центров и адаптационных квартир («домов на полпути») для наркозависимых.

II. По итогам работы круглого стола «Наркомания и ВИЧ-инфекция» предлагается:

2.1. В целях предупреждения развития эпидемии, связанной с распространением ВИЧ-инфекции на территории Санкт-Петербурга, путем снижения числа новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди населения и снижения смертности от СПИДа среди лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, рекомендовать Правительству Санкт-Петербурга:

2.1.1. Осуществить в течение 2017 г. разработку проектов стратегии противодействия распро-

странению ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге на период до 2020 г. и плана мероприятий по ее реализации. В плане мероприятий по реализации стратегии рекомендуется предусмотреть меры, направленные на:

- повышение информированности жителей Санкт-Петербурга по вопросам профилактики, предупреждения и распространения ВИЧ-инфекции и ассоциированных с ней заболеваний, а также на формирование социальной среды, исключающей дискриминацию и стигматизацию по отношению к людям, живущим с ВИЧ-инфекцией;
- совершенствование межведомственного взаимодействия при оказании комплексной (медицинской и социальной) помощи лицам, живущим с ВИЧ-инфекцией и ассоциированными с ней заболеваниями (в целях увеличения охвата населения диагностикой (медицинским освидетельствованием, тестированием) на ВИЧ-инфекцию, а также охвата антиретровирусной терапией лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в том числе на ранних стадиях заболевания);
- внедрение эффективных технологий реабилитации, социальной адаптации и ресоциализации, а также социальной поддержки лиц, живущих с ВИЧ-инфекцией, в том числе из групп повышенного риска, включая потребителей наркотиков.

2.1.2. Осуществлять развитие системы стационарных и мобильных низкопороговых пунктов профилактики социально-значимых инфекционных заболеваний, позволяющих в режиме реального времени определить ВИЧ-статус представителей группы населения повышенного риска.

2.1.3. Ежегодно обеспечивать бесперебойные поставки антиретровирусных препаратов, диагностических средств и других товаров медицинского назначения для непрерывного предоставления антиретровирусной терапии на всех уровнях оказания медицинской помощи.

2.1.4. Обеспечить доступность и обязательность медикаментозной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (уделяя особое внимание женщинам из социально неблагополучной среды), а также внедрение программ индивидуального сопровождения беременных с высоким риском передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку.

2.1.5. Сформировать в Санкт-Петербурге систему оказания паллиативной помощи для наркозависимых и ВИЧ-инфицированных пациентов, предусмотрев создание выездных бригад паллиативной помощи с участием специалистов Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» и социально ориентированных некоммерческих организаций.

2.1.6. Содействовать обеспечению профилактическими мерами, лечением и паллиативной помощью лиц с ВИЧ-инфекцией, отбывающих наказание в виде лишения свободы, а также совершенствованию информационного обмена между учреждениями, подведомственными Управлению федеральной службы исполнения наказаний по городу Санкт-Петербургу и Ленинградской области, и Санкт-Петербургским государственным бюджетным учреждением здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями».

2.1.7. Содействовать обеспечению профилактическими мерами, лечением и паллиативной помощью лиц с ВИЧ-инфекцией, не имеющих места жительства и места пребывания, а также документов, удостоверяющих личность.

2.1.8. Ежегодно осуществлять разработку и реализацию медийных проектов и программ по профилактике наркомании и ВИЧ-инфекции, с привлечением к их созданию профильных социально ориентированных некоммерческих организаций, а также видных деятелей образования, науки, культуры и искусства.

2.1.9. Содействовать организации эффективного сотрудничества наркологических, инфекционных, фтизиатрических и социальных служб Санкт-Петербурга всех форм собственности.

2.1.10. Предусмотреть в стационарах городских противотуберкулезных учреждений оказание медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» в части оказания услуг по детоксикации при наркомании, а также обеспечить указанные стационары препаратами, блокирующими опиоидные рецепторы.

2.1.11. Создать координационные советы по проблемам ВИЧ/СПИДа при администрациях всех районов Санкт-Петербурга.

III. По итогам работы круглого стола «Совершенствование оказания социальных услуг и организации социального сопровождения потребителей наркотиков и созависимых лиц в государственных учреждениях социального обслуживания населения» предлагается:

3.1. В целях повышения доступности и качества услуг в сфере социальной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков рекомендовать Правительству Санкт-Петербурга:

3.1.1. Осуществить в 2016–2017 гг. разработку для администраций районов Санкт-Петербурга и государственных учреждений социального обслуживания населения:

- методических рекомендаций по оказанию социальных услуг и организации социального сопровождения потребителей наркотиков и созависимых лиц в государственных учреждениях социального обслуживания населения;

— методических рекомендаций по оценке доступности, качества и эффективности услуг по социальной реабилитации и ресоциализации потребителей наркотиков и созависимых лиц.

3.1.2. Рассмотреть возможность внесения следующих изменений в Закон Санкт-Петербурга от 26.12.2014 г. № 717-135 «О социальном обслуживании населения в Санкт-Петербурге»:

— дополнить п. 2 ст. 7 «Плата за предоставление социальных услуг поставщиками социальных услуг в Санкт-Петербурге» категориями зависимых и созависимых граждан, которым социальные услуги в полустационарной и стационарной формах социального обслуживания предоставляются бесплатно;

— определить наркотическую зависимость как обстоятельство, ухудшающее или способное ухудшить условия жизнедеятельности граждан.

3.1.3. Разработать проект закона Санкт-Петербурга «О социальной реабилитации и соци-

альном сопровождении граждан, прошедших лечение от наркотической зависимости».

3.2. В целях совершенствования практики рассмотрения вопросов, связанных с применением ст. 72.1 и 82.1 Уголовного кодекса Российской Федерации, рекомендовать судам:

3.2.1. При возложении обязанности в порядке ст. 72.1 Уголовного кодекса Российской Федерации указывать конкретные организации, в которых осужденный должен пройти курс лечения от наркомании, медицинскую и (или) социальную реабилитацию, а также период явки осужденного (который должен назначаться с учетом времени вступления приговора в законную силу и поступления копии приговора в уголовно-исполнительную инспекцию для контроля выполнения этой обязанности).

Подготовил С.Г. Дугин

Уважаемые коллеги!

Сообщаем, что 25 ноября 2016 г. на базе Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург будет проходить научно-практическая конференция «История и перспективы развития военной эпидемиологии: вчера, сегодня, завтра», посвященная 80-летию кафедры (общей и военной эпидемиологии). Приглашаем Вас и Ваших сотрудников принять участие в работе конференции. Программа конференции предполагает рассмотрение следующих вопросов:

1. История развития и выдающиеся деятели эпидемиологии (военной эпидемиологии).

2. Современное состояние противоэпидемической защиты войск.

3. Перспективные направления диагностики и профилактики актуальных инфекций в Вооруженных силах Российской Федерации.

4. Вопросы преподавания эпидемиологии (военной эпидемиологии) в медицинских вузах.

По материалам работы конференции планируется к изданию сборник трудов в соответствии с тематикой, содержащейся в научной программе.

Контактная информация Оргкомитета:

Почтовый адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, дом 6, Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова, кафедра (общей и военной эпидемиологии). Телефон: 8-812-292-34-20, e-mail: syezd2@mail.ru

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. 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, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ ЭТИОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ АКТУАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

*посвященная 120-летию первой в России кафедры инфекционных болезней
Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова*

8-9 декабря 2016 г., Санкт-Петербург

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, 1
Отель «Санкт-Петербург», Пироговская набережная, 5/2 (метро «Площадь Ленина»)

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ✓ Главное военно-медицинское управление МО РФ
- ✓ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова
- ✓ Общественная организация «Человек и его здоровье»

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

- ✓ Прием тезисов до 01 ноября 2016 г.
- ✓ Предварительная регистрация до 01 декабря 2016 г.
- ✓ Бронирование и оплата проживания в отеле до 07 ноября 2016 г.

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- ✓ Этиотропная терапия
 - вирусных инфекций
 - бактериальных инфекций
 - паразитарных болезней
 - микозов
 - госпитальных инфекций
- ✓ Резистентность микроорганизмов к химиотерапевтическим препаратам
- ✓ Вакцинопрофилактика актуальных инфекций

*Приглашены Главные специалисты
Министерства здравоохранения
и Министерства обороны Российской
Федерации, профессорско-преподавательский
состав медицинских ВУЗов, врачи
медицинских учреждений Санкт-Петербурга,
Ленинградской области, других регионов РФ.
Количество участников составит
более 500 человек*

**В ПЕРИОД ПРОВЕДЕНИЯ КОНФЕРЕНЦИИ БУДЕТ ОРГАНИЗОВАНА
ВЫСТАВКА СОВРЕМЕННЫХ ОБРАЗЦОВ МЕДИЦИНСКОГО
ОБОРУДОВАНИЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

ТЕХНИЧЕСКИЙ ПАРТНЕР КОНГРЕССА



INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

INTERNATIONAL CONGRESS SERVICE



(812) 380-3155, 380-3156

www.medicine-congress.ru



ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ



(812) 380-3153, 380-3154

welcome@congress-ph.ru



www.congress-ph.ru



НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

17–18 ноября 2016 года

Санкт-Петербург, пл. Победы, д. 1, Парк Инн by Radisson Пулковская

Глубокоуважаемые коллеги!

В условиях ухудшения эпидемиологической ситуации и неуклонного роста заболеваемости ВИЧ-инфекцией, а также ассоциированных с ней заболеваний противодействие распространению эпидемии, формирование необходимых условий, способствующих предотвращению и профилактике новых случаев заражения, а также обеспечение качественной диагностики и лечения данного заболевания являются приоритетными задачами как для нашей страны, так и для всего мирового сообщества.

Обсуждение достигнутых результатов в сфере борьбы с ВИЧ-инфекцией, поиск новых решений с учетом имеющегося национального и международного опыта и знаний, а также региональных особенностей станет основной целью проведения научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции».

Конференция состоится 17–18 ноября 2016 г. в Санкт-Петербурге в гостинице «Парк Инн by Radisson Пулковская» (пл. Победы, д. 1, ст. м. «Московская»).

Ученые, эксперты, организаторы здравоохранения, профессионалы в области медицины и общественные деятели примут участие в работе конференции и обменяются опытом в отношении лучших стратегий и практик противодействия ВИЧ. Только путем консолидации усилий всех специалистов, затронутых этой проблемой, возможно дальнейшее противостояние эпидемии.

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями»

СООРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ

- Северо-Западное отделение медицинских наук Федерального агентства научных организаций
- Федеральный научно-методический Центр по профилактике и борьбе со СПИДом
- Федеральное казенное учреждение «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Научно-практический центр профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у беременных и детей Минздрава РФ
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»
- Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу
- Региональная общественная организация «СПИД, статистика, здоровье»
- ОО «Человек и его здоровье»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции в мире, России, Санкт-Петербурге
- Актуальные вопросы лечения ВИЧ-инфекции: опыт, результаты, новые решения
- ВИЧ и сопутствующие заболевания (гепатиты и туберкулез)
- Профилактика перинатальной передачи ВИЧ-инфекции
- Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний
- Работа с ключевыми группами как приоритетное направление профилактики распространения ВИЧ
- Эпидемия ВИЧ глазами гражданского общества

С условиями участия в конференции можно ознакомиться на сайте www.congress-ph.ru

Генеральный технический партнер



ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.ics.spb.ru



ОО «ЧиЗ»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru