

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

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, № 4, 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.
член-кор. РАН 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 Котин 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 Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Иванова В.В. (Санкт-Петербург)
д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)
д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)
д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)
д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Г. (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 Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
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 Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov V.V. (Moscow)
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
M.D. professor 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)
professor Pawlotsky J.-M. (France)
M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Pokrovskiy V. I. (Moscow)
M.D. professor Prati D. (Italy)
M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)
M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)
foreign member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Franko de Roza (Italy)
C.M.S. professor Shirokova V.I. (Moscow)

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

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

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

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

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

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

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

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

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Проблемная статья

- Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Макарова А.Е.,
Ботвинкин А.Д.*
Современные подходы к анализу смертности
от пневмоний5

Обзор

- Шкарин В.В., Чубукова О.А., Благодравова А.С.,
Сергеева А.В.*
Проблемные вопросы сочетанности
кишечных инфекций11

Оригинальные исследования

- Бабаченко И.В., Левина А.С., Чупрова С.Н.,
Шарипова Е.В.*
Поражения сердца при респираторных инфекциях
у детей20
- Безроднова С.М., Яценко Н.А., Ковальчук И.В.*
Клинико-эпидемиологические особенности
бруцеллеза у детей в Ставропольском крае26
- Яппаров Р.Г., Габитова Г.Р.*
Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции
в Республике Башкортостан в 2015 году31
- Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В.*
Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа
в решении медицинских диагностических задач36
- Гумилевская О.П., Киселева Т.С., Риттер М.А.,
Цыган В.Н.*
Роль аллельного полиморфизма генов рецепторов
врожденного иммунитета в персистенции вируса
папилломы человека46
- Малюгина Т.Н., Захарова И.С.*
Изучение уровня адренокортикотропного гормона
и кортизола у детей с нейроинфекциями50
- Савченкова Л.В., Саидова М.Н., Сангинова Н.С.*
Адьюнктивная терапия внебольничной пневмонии:
необходимость и достаточность58
- Миromanова Н.А., Миromanов А.М.*
Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных
и неосложненных формах гриппа у детей66
- Люзнов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б.,
Лан Ф.Т., Фонг Н.З.*
Клинико-лабораторная характеристика
хронического гепатита С во Вьетнаме,
на примере гепатологической клиники г. Хошимин72

CONTENTS

Problem article

- Tsinserling V.A., Swistunov V.V., Makarova A.E.,
Botvinkin A.D.*
Modern approaches to analysis of mortality due
to pneumonias5

Review

- Shkarin V.V., Chubukova O.A., Blagonravova A.S.,
Sergeeva A.V.*
Problematic issues of combined intestinal infections11

Original Research

- Babachenko I.V., Levina A.S., Chuprova S.N.,
Sharipova E.V.*
Heart disease in children with respiratory infections20
- Bezrodnova S.M., Yatsenko N.A., Kovalchuk I.V.*
Clinical and epidemiological features of the brucellosis
in children of the Stavropol territory26
- Yapparov R.G., Gabitova G.R.*
Epidemiological situation on HIV infection in the
Republic of Bashkortostan in 201531
- Grigoryev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V.*
The role and place of logistic regression
and ROC analysis in solving medical diagnostic task36
- Gumilevskaya O.P., Kiseleva T.S., Ritter M.A., Tsygan V.N.*
The role of allelic polymorphism of receptor genes
of innate immunity in the persistence of human
papillomavirus46
- Malyugina T.N., Zaharova I.S.*
Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic
variation in case of children's neuroinfections50
- Savchenkova L.V., Saidova M.N., Sanginova N.S.*
Adjunctive therapy of community-acquired pneumonia:
necessity and sufficiency58
- Miromanova N.A., Miromanov A.M.*
Markers of endothelial dysfunction in complicated
and uncomplicated forms of influenza in children66
- Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L., Trung T.B.,
Lan F.T., Phong N.Z.*
Clinical and laboratory characteristics of chronic
hepatitis C in Vietnam on the example
of Ho Chi Minh City Hepatology Clinic72

<i>Южно М.В., Колесников С.В., Горностаева Ж.А., Сидорчук С.Н.</i>	
Организация стационарной помощи в период эпидемии гриппа и ОРВИ сезона 2016 года в Великом Новгороде.....	79

Клинический случай

<i>Заславский Д.В., Скрек С.В., Соболев А.В., Сыдигов А.А., Юновидова А.А., Волькенштейн П., Трунтова А.В., Чернова Л.Р.</i>	
Случай саркомы Капоши у женщины старческого возраста	88

<i>Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Гаврилов П.В.</i>	
Возможности применения иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания у детей на фоне неспецифической хронической бронхолегочной патологии.....	93

<i>Останкова Ю.В., Семенов А.В., Чурина М.А., Росоловский А.П., Гребенкина, Ткаченко Т.Н., Жандармова Т.А., Тотолян А.А.</i>	
Случай травматического инфицирования ребенка вирусом иммунодефицита человека	98

Хроника	104
----------------------	------------

Правила для авторов	119
----------------------------------	------------

Перечень статей за 2016 год	123
--	------------

<i>Yuhno M.V., Kolesnikov S.V., Gornostaeva J.A., Sidorchuk S.N.</i>	
The organization of hospital care during the epidemic of influenza and sars for the 2016 season in Veliky Novgorod.....	79

Clinical Case

<i>Zaslavsky D.V., Skrek S.V., Sobolev A.V., Sidikov A.A., Yunovidova A.A., Wolkenstein P., Truntova A.V., Chernova L.R.</i>	
The case of Kaposi's sarcoma among elderly women.....	88

<i>Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Gavrilov P.V.</i>	
Possibilities of application of immunological tests in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis in children with nonspecific chronic bronchological pathology	93

<i>Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Churina M.A., Rosolovsky A.P., Grebyonkina E.V., Tkachenko T.N., Zhandarmova T.A., Totolian A.A.</i>	
The case of traumatic transmission child of human immunodeficiency virus	98

Chronicle	104
------------------------	------------

Instruction to autor	119
-----------------------------------	------------

List of Papers, 2016	123
-----------------------------------	------------

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К АНАЛИЗУ СМЕРТНОСТИ ОТ ПНЕВМОНИЙ

В.А. Цинзерлинг^{1,2}, В.В. Свистунов³, А.Е. Макарова³, А.Д. Ботвинкин³

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

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

³ Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Россия

Modern approaches to analysis of mortality due to pneumonias

V.A. Tsinserling^{1,2}, V.V. Swistunov³, A.E. Makarova³, A.D. Botvinkin³

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

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

³ Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

Резюме

Смертность от пневмоний в России сохраняется на высоком уровне и периодически повышается. Для изучения причин этого явления требуется комплексный подход с обязательным учётом посмертных патолого-анатомических исследований.

В работе на материале Санкт-Петербурга проведен анализ 8 летальных исходов от пневмонии и 30 летальных исходов от гриппа с различной ролью бактериального компонента. Показано, что от пневмоний умирали в основном пациенты с тяжелой фоновой патологией (алкоголизм, хронические вирусные гепатиты и др.), а также в сочетании с вирусными поражениями. Развитие бактериальных осложнений в случаях летальных исходов при гриппе напрямую не связано ни с возрастом пациентов, ни с длительностью заболевания, ни с госпитализацией.

На материале Иркутска изучено 30 наблюдений с использованием морфологических, бактериологических и молекулярно-биологических методов (ПЦР). Показана высокая информативность ПЦР-исследования, коррелировавшая с клиническими и морфологическими данными. Доказано большое значение в этиологии внебольничных пневмоний пневмококков (11 случаев по сравнению с 1 положительным результатом при посеве). Высказано предположение, что течение пневмонии связано и со свойствами их возбудителя.

Ключевые слова: пневмонии, смертность, анализ аутопсийного материала, ПЦР-диагностика.

Введение

Высокая смертность от пневмоний, которая сохраняется до настоящего времени, является серьезной проблемой, касающейся практически всех разделов клинической медицины. В России, по данным О.В. Зайратьянца и др., от острых пневмоний ежегодно умирает около 3000 человек, что составляет 20,1 случая на 100 тыс. населения [1]. Периодически отмечается учащение летальных

Abstract

Mortality from pneumonias in Russia stays on high level with periodical increase. In order to study this occurrence is necessary the complex approach with obligatory regards for results of postmortem pathological investigations. In the paper are analyzed 8 lethal outcomes coded as pneumonias and 30 due to influenza with different role of bacterial component. Was demonstrated that death in cases of pneumonia usually occurred in patients with severe background pathology (alcohol abuse, chronic hepatitis etc) and in combination with viral lesions as well. Development of bacterial complications of influenza doesn't correspond directly neither with the age of the patients, nor the duration of the illness or hospitalization. In Irkutsk were investigated 30 cases with the use of morphological, bacteriological, and PCR. Was proved the high value of information due to PCR which correlated with clinical and pathological data. Importance of pneumococci in etiology of community acquired pneumonia was shown (11 cases versus 1 positive culture). Was assumed that the course of pneumonias depends upon the properties of their pathogen.

Key words: pneumonias, mortality, analysis of autopsy material, PCR diagnostics.

исходов, которое при анализе только статистических показателей остается не вполне ясным. При этом необходимо отметить, что во всех современных исследованиях пневмонии, развившиеся вне стационаров («community acquired»), рассматриваются суммарно и, в лучшем случае, подразделяются только с учетом выделенной микрофлоры, что резко ограничивает возможность определения истинной частоты крупозной пневмонии. Дан-

ные по России также неоднозначны. Это связано с определенными трудностями статистического учета острых пневмоний. Хотя в отечественной литературе и были опубликованы фундаментальные исследования по патологической анатомии и патогенезу пневмоний В.Д. Цинзерлинга и А.В. Цинзерлинга [2–4], в том числе показавшие клинико-морфологические особенности разных этиологических форм и значение вирусно-бактериальных ассоциаций, до сих пор в различных источниках продолжают высказываться неподтвержденные фактическими данными концепции давнего времени. В работах последнего времени подтверждена информативность для оценки этиологии пневмоний бактериоскопического метода, а также сравнительно низкий процент высева культур возбудителей с бесспорной этиологической ролью [5], что затрудняет как характеристику этиологической структуры заболевания, так и проведение клинико-морфологических сопоставлений с оценкой эффективности проводимого лечения. При анализе летальных исходов в эпидемический и межэпидемический по гриппу период было показано, что в разные годы частота его бактериальных осложнений варьирует, а антигены вируса гриппа могут определяться в альвеолярных макрофагах, даже не вызывая клинических проявлений и не играя отчетливой роли в танатогенезе [6].

Материалы и методы

В первой части работы проведен анализ летальных исходов от пневмоний (8) и гриппа, осложненного значимой бактериальной наслойкой (11) в сравнении с 19 наблюдениями гриппа, в которых бактериальный компонент существенной роли в генезе смерти не играл, по данным патолого-анатомического отделения Клинической инфекционной больницы им С.П. Боткина (Санкт-Петербург) в январе – августе 2016 г. Этиологическая принадлежность заболевания подтверждена результатами молекулярно-биологического исследования с использованием полимеразно-цепной реакции (PCR) в мазках и смывах носоглотки с детекцией RNA вируса гриппа типа А, А(Н1N1)pdm09 и В. Во всех наблюдениях данной группы посмертно проводился посев на стандартные питательные среды.

Во второй части работы проведено выборочное описательное исследование 30 проб биологического материала от умерших в стационарах г. Иркутска в 2014–2015 гг., у которых в патолого-анатомическом диагнозе пневмония расценивалась как основное заболевание или как ведущее осложнение. По данным медицинских карт, клинический диагноз «пневмония» был зарегистрирован у 17 умерших, из них у 14 – внебольничная пневмония (J12–J18), у 3 – госпитальная пневмония. У 7 пациентов в качестве основного клинического

диагноза указаны новообразования (C15–C39), у 6 пациентов – ВИЧ-инфекция (B20–B24). Наряду со стандартным макро-, микроскопическим и бактериологическим, было проведено и молекулярно-биологическое исследование.

ПЦР в реальном времени. Выделение нуклеиновых кислот (РНК/ДНК) проводили в два этапа из 150 мкл 10 % суспензии гомогената ткани легкого. Сначала выполняли ацето-фенольную очистку пробы от белков хозяина с помощью набора реагентов «Рибо-золь-С» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва). На втором этапе с помощью набора «Рибо-преп» (ООО «НекстБио», г. Москва) проводили выделение и очистку РНК. Элюция осадка проведена в 90 мкл. Для получения препаратов кДНК на матрице РНК использовали набор «Реверта-L-100» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва). Подготовленные пробы кДНК исследованы в режиме реального времени на спектр бактериальных и вирусных инфекций (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitidis*, *Influenza virus A* (sub types H1N1, H3N2, H5N1, H1-swine) / B, SARS-Coronavirus) с применением тест-систем фирмы АмплиСенс с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени на амплификаторе роторного типа Rotor-Gene-Q (Германия).

Мультиплексная ПЦР на пневмококк. Для экстракции нуклеиновых кислот из клинического материала использовали комплект реагентов «АмплиПрайм ДНК-сорб-В». Выявление капсульных форм и молекулярное типирование пневмококка проводили с помощью праймеров для детекции *cpsA* локуса. Праймеры подобраны из библиотеки GenBank и синтезированы в ООО «НПФ «Синтол»». На первом этапе для амплификации использовали праймеры *cpsA-f* (gca-gta-cag-cag-ttt-gtt-gga-ctg-acc) и *cpsA-r* (gaa-tat-ttt-cat-tat-cag-tcc-cag-tc), реагирующие с *cpsA* локусом всех серотипов. При положительном результате полученные ампликоны подвергали молекулярно-генетическому типированию с праймерами к 39 серотипам пневмококка в серии мультиплексных ПЦР из десяти последовательных реакций со следующими наборами праймеров: 1) 23F, 6A/B/C, 19A; 2) 14, 19F, 15A/F, 23 A; 3) 3, 9V/A, 18A/B/C/F, 35A/C/42; 4) 1,4, 9 L/N, 10A; 5) 5, 7F/A/, 11 A/D, 13; 6) 2, 12F/A/44/46, 17F, 20; 7) 8, 15B/C, 22A/F, 33 F/A/37; 8) 16F, 21, 35B, 38/25F/A; 9) 7C/B/40, 24A/B/F, 31, 34; 10) 10F/C/33C, 23B, 35F/47F, 39F. Амплификацию фрагментов генома *S. pneumoniae* проводили в реакционной смеси, содержащей готовую смесь для амплификации 5*ScreenMix-HS и по 10 пмоль каждого праймера в объеме 25 мкл. Реакцию проводили в амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология») по универсальному профилю амплификации, адаптированному для максималь-

ного выхода ПЦР — продукта всех исследуемых локусов генома: 94°C — 3 мин, 35 циклов: 94°C — 15 с, 56°C — 10 с, 72°C — 15 с, 72°C — 10 мин, 22°C — хранение. Идентификацию продуктов ПЦР проводили в 2% агарозном геле с добавлением GelRed.

Результаты и обсуждение

Анализ секционных материалов 8 умерших с посмертным основным диагнозом «пневмония» в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина показал, что это были пациенты в возрасте от 28 до 65 лет, при длительности заболевания 4–6 суток, сроки госпитализации составили от 2 ч до 12 сут. При патолого-анатомическом вскрытии диагностировались двусторонние крупноочаговые пневмонии с субтотальным поражением отдельных долей. Многочисленные прижизненные и посмертные бактериологические исследования не позволили достоверно определить этиологию пневмоний ни в одном случае. У подавляющего большинства из них имелась тяжелая фоновая патология: хронический алкоголизм (3), хронические вирусные гепатиты (3), начальная стадия ВИЧ-инфекции (1), детский церебральный паралич, морфологически проявившийся в виде глиоза и гидроцефалии (1), энцефалопатия неясного генеза (1), сахарный диабет 2 типа (1). Существенной фоновой патологии не было лишь у 2 умерших. В 5 случаях результаты серологических и/или гистологических исследований позволили говорить о вирусно-бактериальной этиологии заболевания.

Также было проанализировано 30 летальных исходов, в которых основной клинический и патолого-анатомический диагноз был сформулирован как «грипп А H1N1». В рамках данного исследования на основании результатов как макроскопического, так и прежде всего гистологического исследования было определено значение в танатогенезе бактериального компонента. Наблюдения (19), в которых отмечались лишь изменения, обусловленные цитопатическим и цитопролиферативным эффектом вируса гриппа, признаки диффузного альвеолярного повреждения, а также бактериальная наслойка, не превышавшая по размерам мелкоочаговой, были отнесены к группе 1. Ко второй группе было отнесено 11 наблюдений, в которых отмечались морфологические признаки тяжелой вторичной пневмонии бактериальной природы. К сожалению, несмотря на проведенные во всех наблюдениях посмертные бактериологические исследования, мы не получили данных, позволяющих достоверно судить об этиологии процесса. Сравнительная характеристика умерших обеих групп приведена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика умерших от гриппа А H1N1 без выраженной бактериальной наслойки (группа 1) и при наличии тяжелой вторичной бактериальной пневмонии (группа 2)

Показатели	Группа 1 (n = 19)	Группа 2 (n = 11)
Возраст (в годах)		
20 – 30	0	1
31 – 40	1	3
41 – 50	5	3
51 – 60	3	0
61 – 70	6	3
>70	4	1
Длительность болезни		
< 3 с	0	1
3 – 7 с	3	1
>7 с	16	9
Длительность госпитализации		
<1 с	0	3
1 – 3 с	4	1
4 – 7 с	5	5
> 7с	10	2

Всего за анализируемый период в патолого-анатомическом отделении г. Иркутска, где проводился сбор материала, было произведено 743 вскрытия, из них 39 вскрытий умерших от пневмонии (5,2%). В исследованной нами выборке среди 30 умерших от пневмонии было 23 мужчины (77%) и 7 женщин (23%). Возрастной диапазон — от 30 до 89 лет с преобладанием старших возрастных групп: доля лиц старше 60 лет составила 53%, лиц в возрасте от 40 до 59 лет — 27%, в возрасте от 30 до 39 лет — 20%.

При бактериологическом исследовании положительными из 30 проб оказались 22. Пневмококк выделен лишь из одной пробы. Наиболее часто из ткани легких выделялись стафилококки, в том числе в 4 случаях из 9 — в виде монокультуры. В 50% случаев из одной пробы выделяли по два и более различных микроорганизма, что было особенно характерно для энтеробактерий и грибов рода *Candida*.

Результаты ПЦР-исследования значительно отличались по частоте выявления пневмококка. С помощью ПЦР в реальном времени ДНК пневмококка определена в 10 пробах; в 8 случаях положительный результат получен при использовании праймеров для локуса *crpA*, для избирательной детекции капсульного варианта пневмококка. В трех случаях отмечено расхождение результатов разных вариантов ПЦР. В итоге с помощью обеих ме-

тодик генетический материал *S. pneumoniae* обнаружен в 11 из 30 исследованных проб, в том числе положительной была проба, из которой пневмококк выделен на питательных средах. Различия в результативности ПЦР и бактериологического метода очевидны и статистически значимы: 36,6% против 3,3% ($p < 0,05$).

Дополнительно с помощью ПЦР получена информация о серотипах пневмококка, ассоциированных с летальными пневмониями. У двух умерших выявлен серотип 14, у остальных выявлены серотипы 1, 4, 11A/D, 15A/F, 23A (по одному случаю); один образец не типировался использованным набором праймеров. Следует подчеркнуть, что два серотипа (23A, 11A/D) не входят в состав вакцин «Превенар» и «Пневмо 23», используемых в России. Спектр серотипов, выявленных при обследовании бактерионосителей пневмококка в г. Иркутске, существенно отличался: преобладали серотипы 6A\B\C (40,0%) и 19 F (12,0%), реже выявляли 3,14, 9V/A, 18A/B/C/F, 23F, 15 B/C и 10 A [7]. Из этого набора среди умерших от пневмонии нами обнаружен только серотип 14.

Кроме пневмококка, с помощью ПЦР в двух пробах обнаружена ДНК менингококка, а также и РНК пандемического вируса гриппа A/H1-swine, а также вируса гриппа B. В двух пробах (6,7%) выявлены бактериальные (*S. pneumoniae* + *N. meningitidis*) и бактериально-вирусные (*S. pneumoniae* + Influenza virus A/H1-swine) ассоциации.

Результаты исследования с использованием различных методов сравнивали по группам умер-

ших в зависимости от диагноза и сопутствующей патологии (табл. 2). У трех пациентов с госпитальной пневмонией в легких обнаружены типичные для таких пневмоний возбудители — *P. aeruginosa*, *E. coli* и *S. aureus*. У этих больных (возраст от 50 до 63 лет) диагноз был установлен на 2–15-й день пребывания пациентов в стационаре по поводу основного заболевания. Больные погибли через 7–13 дней после выявления пневмонии.

Умершие с внебольничными пневмониями (ВП) разделены на три группы:

1. Пациенты с подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Из 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией пятеро поступили на лечение с диагнозом пневмония; у одного пациента с клиническим диагнозом «токсический гепатит и туберкулез легких» при патолого-анатомическом вскрытии установлен диагноз «пневмония» как причина смерти. При лабораторном исследовании трупного материала в двух случаях обнаружен *S. pneumoniae* в сочетании с другими бактериями (*S. aureus*, *S. hominis*, *E. cloacae*). У двух умерших при патолого-анатомическом вскрытии диагностирована пневмоцистная пневмония. В двух случаях этиология пневмонии осталась неустановленной. Все умершие были молодыми людьми в возрасте 30–39 лет. Пациенты с пневмонией на фоне ВИЧ-инфекции были госпитализированы на 1–21-й день от начала заболевания, ранее за медицинской помощью не обращались. Срок стационарного лечения составил от 5 до 24 дней.

2. Пациенты с тяжелой онкологической патологией в сочетании с пневмонией. Из семи умерших

Таблица 2

Сравнение результатов ПЦР и бактериологического исследования секционного материала от разных групп умерших с диагнозом «пневмония»

Патогены	Группы умерших с разными диагнозами				Всего
	Госпитальная пневмония	ВП + ВИЧ-инфекция	ВП + онкология	Прочие ВП	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	0/0*	2/0*	2/1*	7/0*	11/1
<i>Neisseria meningitidis</i>	0/0	0/0	1/0	1/0	2/0
<i>Staphylococcus spp.</i>	0/1	0/3	0/2	0/3	0/9
<i>Enterobacter spp.</i>	0/0	0/1	0/0	0/1	0/2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0/0	0/0	0/0	0/3	0/3
<i>Escherichia coli</i>	0/1	0/0	0/1	0/1	0/3
<i>Candida spp.</i>	0/0	0/0	0/1	0/2	0/3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0/1	0/0	0/0	0/0	0/1
Influenza A(H1-swine)	0/0	0/0	0/0	2/0	2/0
Influenza B	0/0	0/0	1/0	0/0	1/0
Всего положительных проб	0/3	2/4	4/5	10/10	16/22
Всего исследовано проб	3	6	7	14	30

В числителе указаны результаты ПЦР, в знаменателе — результаты бактериологического исследования;

* — оценка значимости различий в тексте.

в двух случаях обнаружен *S. pneumonia* (монокультура и микст с *N. meningitidis*), в одном случае *E. coli* в сочетании с *Candida*, по одному случаю — *S. aureus* и вирус гриппа В. В одном наблюдении этиология пневмонии не расшифрована. Все умершие в этой группе были старше 60 лет; у 5 из 7 пациентов был рак органов дыхания. Пациенты обратились за медицинской помощью на 5–14-й день после появления симптомов пневмонии. Срок стационарного лечения составил 9–32 койко-дней.

3. Прочие пациенты с диагнозом «внебольничная пневмония». Среди 14 умерших из этой группы *S. pneumoniae* обнаружен в 7 случаях (50%), из них 4 случая пневмококковой пневмонии выявлены у пациентов, длительно злоупотребляющих алкоголем. В одном случае установлен микст *S. pneumoniae* с бактериями и грибами (*S. hyicus*, *E. aerogenes*, *Candida krusei*). Кроме того, в этой группе умерших обнаружены *K. pneumonia* (3 случая), вирус гриппа А (2 случая) и по 1 случаю — *N. meningitidis* и *S. epidermidis*. В группе преобладали мужчины (11), возраст варьировал в широких пределах — от 37 до 80 лет. Пациенты были госпитализированы в среднем на 5–7-й день от начала заболевания. Срок стационарного лечения составил от 1 до 4 дней.

В итоге при использовании ПЦР в комплексе с классическими бактериологическими методами этиология пневмоний посмертно была установлена в 73% случаев. Пневмококк обнаружен в легких в общей сложности у каждого третьего из умерших, преимущественно с помощью ПЦР. В группе из 13 больных с тяжелой сопутствующей патологией (ВИЧ-инфекция и онкологические заболевания) пневмококк обнаружен в 30,8%, в группе остальных больных, обозначенной как «Прочие», — в 50% случаев. Статистические расчеты свидетельствуют о слабой значимости различий между этими группами (критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 0,390; точный критерий Фишера = 0,440, $p=0,06$). Различия по этому признаку между больными с внутрибольничной и внебольничной пневмонией также статистически не значимы (критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса = 0,575; точный критерий Фишера = 0,279, $p=0,06$).

Оба метода позволяли установить наличие микст-инфекции. В восьми пробах (27%) микроорганизмы не обнаружены — либо набор диагностических тестов не включал тех возбудителей, которые могли вызвать пневмонии, либо на отрицательный результат оказало влияние лечение антибиотиками. В этой группе, в основном, представлены пациенты, получавшие лечение на амбулаторно-поликлиническом этапе в течение 3–7 дней и в дальнейшем лечившиеся в стационаре около 14 дней. Микробиологическое обследование этих пациентов в стационаре в период лечения проведено не было.

Заключение

Таким образом приведенные данные свидетельствуют, что анализ смертности от пневмоний должен проводиться с обязательным учетом углубленных патолого-анатомических исследований.

Можно констатировать, что число зарегистрированных летальных исходов от пневмоний может существенно варьировать в зависимости от субъективного фактора — возможности регистрации многих наблюдений как по осложненным вирусным респираторным инфекциям (в эпидемический период по гриппу), так и по пневмониям. В большинстве случаев у умерших от пневмоний отмечается тяжелейшая фоновая патология и признаки вирусно-бактериальных ассоциаций. Хотя их значение особенно очевидно в эпидемический по гриппу период и непосредственно после него, развитие поражений, связанных с широким кругом вирусных и других близких к ним возбудителей, возможно круглогодично. При этом типичная клиника вирусной респираторной инфекции может быть выражена минимально.

Частота тяжелых, играющих важную роль в патогенезе осложнений гриппа прямо не зависит ни от длительности заболевания, ни от длительности госпитализации, ни от возраста пациентов. Можно предположить, что наибольшее значение имеют как эффективность проводимой антибактериальной терапии, так и свойства вызвавшего эти поражения возбудителя. К сожалению, мы не располагаем такими данными.

Наряду с традиционной оценкой социального статуса умерших, наличия фоновых заболеваний, своевременности госпитализации и назначения оптимального лечения, существенную роль играет и определение этиологии процесса. К сожалению, в силу ряда объективных и субъективных причин бактериологические исследования легких посмертно проводятся редко, что отчасти может быть объяснено фактом нередкого определения в посевах возбудителей, не играющих роли в этиологии заболевания. Для получения более достоверной информации крайне желательно проведение ПЦР-диагностики, результаты которой должны быть в обязательном порядке сопоставлены с характером морфологических изменений, включая результаты гистобактериоскопических исследований. Проведенные в Иркутске сопоставления морфологических и молекулярно-биологических данных свидетельствуют, что основным возбудителем пневмоний у умерших остается пневмококк. При этом весьма вероятно, что существенное влияние на клинико-морфологические проявления оказывают свойства возбудителя. Многие аспекты этиологии и патогенеза пневмоний нуждаются в дальнейшем комплексном изучении.

Литература

1. Медико-демографические показатели: Россия, Москва, С-Петербург / О.В. Зайратьянц [и др.]. — М., 2006. — С. 81.
2. Цинзерлинг, В.Д. Патологическая анатомия острых пневмоний разной этиологии / В.Д. Цинзерлинг, А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медгиз, 1963. — 175 с.
3. Цинзерлинг, А.В. Острые респираторные инфекции (вопросы патологической анатомии) / А.В. Цинзерлинг. — Л.: Медицина, 1970. — 219 с.
4. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции, патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2 изд. — СПб., 2002. — 352 с.
5. Цинзерлинг, В.А. Пневмококковая (крупозная) пневмония: клинко-морфологические особенности / В.А. Цинзерлинг, В.В. Свистунов // Архив патологии. — 2013. — № 3. — С. 22–30.
6. Гладков, С.А. К вопросу о посмертной диагностике гриппа в эпидемический и межэпидемический период / С.А. Гладков [и др.] // Архив патологии. — 2015. — № 2. — С. 22–27.
7. Степаненко, Л.А. Оценка серологического разнообразия штаммов *Streptococcus pneumoniae* среди детей из организованных коллективов города Иркутска / Л.А. Степаненко [и др.] // Известия Иркутского гос. ун-та, серия «Биология. Экология». — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 2–8.

References

1. Zairatjan O. V., Kovaljski G.B., Rybakova M.G. et al. Medico-demographic indicators: Russia, Moscow, S-Petersburg. Moskwa 2006, 81 p (in Russ)
2. Zinserling V.A., Zinserling A.V. Patologicheskaya anatomia ostryh pnevmonij raznoj etiologii Leningrad, "Medgiz", 1963, 175 p (in Russ)
3. Zinserling A.V. Ostrye respiratornye infekcii (voprosy patologicheskoy anatomii). Leningrad, "Medizina", 1970, 219 p. (in Russ)
4. Zinserling A.V., Zinserling V.A. Sovremennye infekcii, patologicheskaya anatomiya i voprosy patogeneza. 2 izd. Sankt-Petersburg, 2002, 352 p. (in Russ)
5. Zinserling V.A., Swistunov V.V. Pnevmonokokkovaya (kрупозная) пневмония: kliniko-morfologicheskiye osobennosti. Arkhiv patologii, 2013, (3), 22-27
6. Gladkov S.A., Zinserling V.A., Shtro A.A., Zarubajev V.V. K voprosu o posmertnoj diagnostike grippa v epidemicheskij i mezepidemicheskij period. Arkhiv patologii, 2015, (2), 22-27 (in Russ)
7. Stepanenko L.A., Iljina S.V., Bobrova O.I., Dzshioyev Ju.P., Kolbaseeva O.V., Zlobin V.I. Ozenka serologicheskogo raznoobraziya shtammov Streptococcus pneumoniae sredi detej iz organizovannyh kollektivov Irkutsk. Izvestija Irkutskogo gos. Universiteta, serija "Biologiya, Ekologiya, 2015, T.15, N4, p.2-8 (in Russ)

Авторский коллектив:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского университета, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор, e-mail: zinserling@yandex.ru

Свистунов Владимир Владимирович — заведующий кафедрой патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета, к.м.н.

Макарова Анжелика Евгеньевна — ассистент кафедры патологической анатомии Иркутского государственного медицинского университета

Ботвинкин Александр Дмитриевич — заведующий кафедрой эпидемиологии Иркутского государственного медицинского университета

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ СОЧЕТАННОСТИ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

В.В. Шкарин, О.А. Чубукова, А.С. Благоданова, А.В. Сергеева

Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

Problematic issues of combined intestinal infections

V.V. Shkarin, O.A. Chubukova, A.S. Blagodarova, A.V. Sergeeva
Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

В статье представлены возможные сочетания кишечных инфекций различной этиологии, некоторые патогенетические, клинико-эпидемиологические особенности, а также проблемы эпидемиологического надзора и контроля за сочетанными инфекциями. Подробно представлены сочетания брюшного тифа, шигеллеза, сальмонеллеза, иерсиниоза, псевдотуберкулеза, ротавирусной и норовирусной инфекций между собой и другими инфекционными и паразитарными заболеваниями. Рассматриваются клинико-эпидемиологические особенности различных сочетаний кишечных инфекций. Показано, что удельный вес сочетанных кишечных инфекций может достигать $48,9 \pm 3,3\%$ в структуре всех сочетанных инфекций. Удельный вес сочетания 2 возбудителей кишечных инфекций составил $29,2 \pm 6,5\%$, 3 возбудителей — $10,3 \pm 4,3\%$, 4 возбудителей — $5,9 \pm 11,6\%$. В общей структуре сочетания кишечных антропонозов с другими антропонозами составили $61,9 \pm 5,3\%$, антропонозов с зоонозами — $31,1 \pm 5,0\%$, другие сочетания (зооноз и зооноз, зооноз и сапроноз, антропоноз с зоонозом и сапронозом) — $7,0 \pm 9,3\%$. В статье поднимается вопрос о необходимости внедрять в существующую нормативно-правовую базу новые научные данные по всему спектру особенностей эпидемиологии сочетанных кишечных инфекций.

Ключевые слова: сочетанность, сочетанные инфекции, кишечные инфекции, брюшной тиф, шигеллез, сальмонеллез, иерсиниоз, псевдотуберкулез.

Введение

В настоящее время возможность развития сочетанных инфекционных заболеваний, обусловленных двумя и более возбудителями, относящимися к разным представителям мира микроорганизмов, ни у кого уже не вызывает сомнения. Современные публикации и находящаяся в свободном доступе информация позволяют предполагать довольно большое разнообразие таких сочетаний и высокий удельный вес в структуре инфекционной патологии. В данной статье рассматриваются возможные сочетания кишечных инфекций (КИ) различной этиологии, некоторые патогенетиче-

Abstract

The article presents the possible combinations of intestinal infections of various etiologies, some pathogenetic, clinical and epidemiological features and problems of epidemiological surveillance and control of associated infections. Details the combination of typhoid fever, shigelloses, salmonellosis, yersiniosis, pseudotuberculosis, rotavirus and norovirus infections between itself and other infectious and parasitic diseases. Discusses the clinical and epidemiological features different combinations of intestinal infections. It is shown that the proportion of combined intestinal infections can reach to $48.9 \pm 3.3\%$ in the structure of all associated infections. The proportion of combination of two intestinal infections pathogens was $29.2 \pm 6.5\%$, 3 agents and $10.3 \pm 4.3\%$ and 4 pathogens and $5.9 \pm 11.6\%$ percent. In the overall structure of the combination of intestinal anthroponoses with anthroponoses was $61.9 \pm 5.3\%$, anthroponoses with zoonoses was $31.1 \pm 5.0\%$, the other combinations (zoonoses and zoonoses, zoonoses and sapronoses, anthroponoses with zoonoses and sapronoses) of $7.0 \pm 9.3\%$ percent. The article raises the question of the need to introduce into existing regulatory framework the new scientific data on the whole range of features of the epidemiology of intestinal infections combined.

Key words: combination, co-infection, intestinal infections, typhoid fever, shigelloses, salmonellosis, yersiniosis, pseudotuberculosis.

ские, клинико-эпидемиологические особенности, а также проблемы эпидемиологического надзора и контроля за сочетанными инфекциями.

Официальному учёту подлежит широкий спектр КИ установленной и не установленной этиологии, однако существующие подходы и учетно-отчетные формы не предусматривают возможности регистрации сочетанной инфекционной патологии. При заражении больного одновременно или последовательно несколькими возбудителями и развитии нескольких инфекционных процессов в организме инфицированного возникает множество вопросов как организационного (как регистрировать, как оформлять формы государ-

ственной статистической отчетности и пр.), так и клинического характера.

Особенно часто различные сочетания КИ отмечались во второй половине XX в. [1]. Прежде всего это касается таких инфекций, как брюшной тиф + дизентерия, брюшной тиф + вирусный гепатит А (ВГА), дизентерия + ВГА, брюшной тиф + малярия. В настоящее время такие сочетания встречаются значительно реже, что связано с регистрацией единичных случаев брюшного тифа в целом по нашей стране, стабильным снижением уровня заболеваемости шигеллезами и рядом других кишечных инфекций. Неоспоримым фактом является то, что чем ниже уровень заболеваемости той или иной инфекцией, тем меньше и вероятность сочетанности разных нозологических форм. Однако нельзя исключать встречаемость таких случаев кишечных заболеваний.

Брюшной тиф

Несмотря на довольно низкий уровень заболеваемости брюшным тифом в нашей стране, нельзя забывать о возможности осложнения эпидемиологической ситуации с его участием на той или иной территории РФ. Это обусловлено высоким уровнем заболеваемости в ряде стран Азии и Африки, тесными экономическими, туристическими, транспортными, культурными связями, особенно с бывшими республиками СССР. Прежде всего, следует отметить довольно большое разнообразие сочетаний брюшного тифа с кишечными инфекциями (КИ) бактериальной, вирусной и паразитарной этиологии, связанных между собой одним механизмом передачи возбудителей (за исключением малярии) [1–6]. В большинстве случаев заболеваний фиксировались сочетания брюшного тифа с ещё одной КИ (рис. 1).



Рис. 1. Варианты сочетаний брюшного тифа с другими инфекциями и паразитозами

Сочетания брюшного тифа с бактериальными и вирусными КИ, гельминтозами и паразитозами вполне объяснимы с точки зрения общности механизма, путей и факторов передачи инфекции, которые обуславливают одновременное или последовательное заражение. В то же время практически отсутствуют работы эпидемиологической, микробиологической и иммунологической направленности, которые бы подробно освещали данную проблему. В ряде публикаций имеются сведения о влиянии кишечных инфекций на клиническое течение брюшного тифа (в частности, брюшного тифа в сочетании с дизентерией, сальмонеллёзом, амёбиазом). При сочетанных КИ отмечается изменение клинической картины основного заболевания. Это проявляется нарастанием тяжести заболевания, усилением диспептических расстройств и увеличением длительности периода их течения, нетипичной лихорадочной реакцией, ростом частоты рецидивов (в 2–4 раза). Кроме того, повышается риск возникновения и развития осложнений в форме инфекционно-токсического шока, кишечных кровотечений и перфорации кишки (в 2–3 раза), а также формирования более длительного бактерионосительства на фоне угнетения антителообразования [2, 3].

В некоторых работах авторы обращают внимание на сочетания брюшного тифа с такими гельминтозами, как аскаридоз, трихоцефалез и анкилостомоз. При этом отмечается, что если моноинвазия аскаридами или власоглавами приводит к увеличению числа тяжелых и осложненных форм брюшного тифа в 1,5–2 раза, то сочетанная инвазия двумя паразитами (аскариды, анкилостомы) одновременно приводит к увеличению количества случаев тяжелых форм брюшного тифа в 5 раз, осложненных форм — в 8 раз и летальных исходов — в 7 раз [2].

В большинстве случаев при сочетании брюшного тифа и вирусного гепатита А заболевание принимает затяжное течение и часто сопровождается развитием инфекционно-токсического шока, инфекционно-токсического миокардита, острой печеночной недостаточности, которые могут приводить к летальному исходу [1].

Во второй половине XX в. брюшной тиф, сочетанный с малярией, встречался довольно часто [1]. В более поздних публикациях также отмечены случаи сочетания брюшного тифа с трехдневной и тропической малярией. Они характеризуются тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, выраженным синдромом общеинфекционной интоксикации, спленомегалией и анемией. При этом у больных были отмечены тяжелые осложнения — инфекционно-токсический шок, пневмония, угнетение сознания по типу коматозного состояния [4]. Такая сочетанность необычна

с точки зрения механизма передачи, однако хорошо объясняется зональностью распространения обеих этих инфекций и общностью условий, способствующих заражению (климато-географические особенности, социально-экономический статус территорий, уровень дохода на душу населения, особенности быта и прочие социальные и природные условия, влияющие на интенсивность развития эпидемического процесса). Многочисленные работы, описывающие случаи сочетанности малярии, гельминтозов, паразитозов, бактериальных и вирусных инфекций, часто встречающихся в странах тропического и субтропических поясов земного шара, подтверждают эти факты [5, 7, 8]. Сочетанность подобных паразитозов рассматривается некоторыми исследователями как пример эволюционно сложившейся устойчивой и адаптированной паразитарной системы (человек — гельминт — малярийный плазмодий) [9].

Известны случаи сочетания возбудителей малярии и брюшного тифа, паратифов. Так, в Индии зафиксированы случаи сочетанных инфекций, вызванных сочетаниями возбудителей *S. typhi* и *S. paratyphi* A с *P. vivax* [10, 11].

Высказана важная в научном, и особенно практическом плане мысль, что малярия в сочетании с рядом бактериальных и вирусных инфекций снижает уровень иммунитета у хозяина по отношению к различным инфекциям и, возможно, снижает эпидемиологическую эффективность некоторых вакцин [12, 13].

Шигеллезы

По сравнению с брюшным тифом шигеллезы имеют более широкий спектр сочетанности с другими инфекциями, гельминтозами и протозоозами, особенно среди детей (рис. 2). Шигеллезы довольно часто сочетаются с различными гельминтозами, реже с сальмонеллезом, иерсиниозом, хеликобактериозом. По данным литературы, дизентерия, как правило, сочетается с одной инфекцией (инвазией) и в отдельных случаях — с двумя нозологическими формами КИ [1, 3].

Из гельминтозов дизентерия чаще сочетается с аскаридозом, стронгилоидозом, анкилостомидозом, фасциолезом и описторхозом. Как правило, при такой сочетанности отмечается более тяжелое течение КИ и наблюдаются выраженные общие и местные проявления, в том числе симптомы, не свойственные дизентерии. Показано, что в сочетании с описторхозом дизентерия протекает особенно тяжело [1].

Необходимо отметить, что все сопутствующие гельминтозы способствуют более затяжному течению острой дизентерии, длительному выделению шигелл в периоде реконвалесценции и переходу в хроническую форму с формированием стойко-

го бактерионосительства. В клинической картине дизентерии при сочетании с балантидиазом отмечается тяжелое и крайне тяжелое течение. При несвоевременной и недостаточно интенсивной терапии в этих случаях болезнь может закончиться летальным исходом. Сочетание дизентерии с амелиазом также сопровождается более тяжелым течением заболевания и влияет на отдельные клинические проявления КИ [1, 3].



Рис. 2 Варианты сочетаний шигеллезов с другими инфекциями и паразитами

Общий механизм передачи возбудителей и условия заражения при дизентерии и вирусном гепатите А свидетельствует об одних и тех же условиях, способствующих одновременному инфицированию возбудителями этих КИ. В связи с тем, что инкубационный период при дизентерии короче, чем при гепатите А, во многих случаях вначале проявляются симптомы дизентерии, однако может наблюдаться и одновременное развитие этих инфекционных заболеваний. Несмотря на относительно частое сочетание данных инфекций, патогенез и клинические проявления такой сочетанной КИ изучены недостаточно. Дизентерия существенно отягощает клиническое течение вирусного гепатита А, особенно при одновременном их развитии, что связано с воздействием шигеллезных токсинов на гепатоциты, иммунную систему, а также с нарушениями водного и электролитного баланса в организме, потерей большого количества белка вследствие воспалительного процесса в толстой кишке и диареи [1]. С другой стороны, патологические нарушения функций печени и других органов, вызванные вирусом гепатита А, существенно отягощают клиническое течение шигеллезов, что

подтверждается данными проспективного наблюдения за пациентами с сочетанной КИ [1].

Сальмонеллез

Если ранее довольно часто отмечались сочетанные формы сальмонеллеза в основном с брюшным тифом и дизентерией, то в последние годы преобладают сочетания с ротавирусами, норовирусами и аденовирусами (рис. 3).



Рис. 3. Варианты сочетаний сальмонеллеза с другими инфекциями

Анализ литературных данных показывает ежегодный рост частоты случаев сочетания сальмонеллеза с вирусными КИ: у 28,7% детей с бактериологически подтвержденным сальмонеллезом выявлена сочетанная сальмонеллезно-ротавирусная инфекция; у 21,2% — сальмонеллез и норовирусная инфекция; у 30,2% — сальмонеллез и аденовирусная инфекция [14, 15].

Несмотря на подавляющее преобладание работ, свидетельствующих об утяжелении течения заболевания при сочетанных формах КИ по сравнению с моноинфекцией, имеются отдельные сообщения о прямо противоположных результатах. Так, в одной из работ показано, что сочетание ротавируса, норовируса и аденовируса при сальмонеллезе не отягощает его течение, не изменяет клинического течения, не приводит к развитию осложнений и бактерионосительству, а напротив,

способствует более легкому течению сочетанных форм [15].

Представляет интерес рассмотрение клинико-эпидемиологических особенностей различных сочетаний КИ. В таблице 1 представлен пример сочетания брюшного тифа с сальмонеллезом и шигеллезом [2].

На первый взгляд, эти инфекции во многом сходны. В данном случае возбудителями каждой инфекции являются бактерии с внеклеточной их локализацией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Однако следует отметить, что при брюшном тифе наблюдается поражение и других органов. Инкубационный период у них может совпадать по длительности, однако при брюшном тифе он более длительный по сравнению с сальмонеллезом и шигеллезом. Это имеет важное значение в решении вопросов при диагностике и обосновании этиопатогенетического лечения. С эпидемиологической точки зрения, очевидно, что для подобных сочетанных КИ характерен типичный классический фекально-оральный механизм передачи, который реализуется различными путями, что влияет на длительность инкубационного периода, выраженность клинических проявлений и формирование носительства. Следует подчеркнуть, что сальмонеллез является зоонозом с элементами антропонозной инфекции, тогда как брюшной тиф и шигеллез — антропонозы, что необходимо учитывать при эпидемиологическом расследовании случая такой сочетанной КИ и установлении её возможного источника (источников).

Таким образом, совокупность клинико-эпидемиологических данных о сочетанных КИ может показывать их однотипность и специфические особенности, что следует использовать как в клинической, так и в эпидемиологической практике.

Кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез

Среди КИ сапронозного происхождения кишечный иерсиниоз и псевдотуберкулез являются наиболее распространенными. В последние годы

Таблица 1

Некоторые клинико-эпидемиологические характеристики случая сочетанной инфекции брюшного тифа с сальмонеллезом и шигеллезом [2]

Инфекция (случай)	Брюшной тиф	Сальмонеллез	Шигеллез
Вид возбудителя	Бактерия	Бактерия	Бактерия
Пораженный орган (система)	ЖКТ, лимфатические узлы (полиорганное поражение)	ЖКТ	ЖКТ
Локализация возбудителя	Внеклеточная	Внеклеточная	Внеклеточная
Механизм передачи	Фекально-оральный	Фекально-оральный	Фекально-оральный
Инкубационный период	3 — 21 день (в среднем 9 — 14 дней)	От 6 ч до 7 дней	До 7 дней (в среднем 2 — 5 дней)
По экологии возбудителя	Антропоноз	Зооноз с элементами антропонозной инфекции	Антропоноз

отмечается увеличение доли сочетанных форм псевдотуберкулеза и кишечного иерсиниоза с другими инфекциями. Если в 1985–1992 гг. они составляли 2,7%, то в 1993–2000 гг. их доля достигла 40,4% от всех больных с сочетанными формами инфекции и составила 3,0% от всех пациентов с иерсиниозами [16]. Наиболее часто имело место сочетание с вирусными гепатитами А и В (57,5%). Их сочетанность с шигеллезами составила 12,3%, с инфекциями, вызванными условно-патогенными микроорганизмами, — 14%, с гельминтозами — 5,3%, с сальмонеллезами — 3,5%. У больных с кишечным иерсиниозом в разных сочетаниях отмечается высокий удельный вес тяжелых форм стойкого бактерионосительства на фоне выраженной и длительной дисфункции органов и систем, а также рецидив. На рисунке 4 представлены разные сочетания кишечного иерсиниоза с другими инфекционными и паразитарными болезнями у детей.



Рис. 4. Кишечный иерсиниоз у детей в сочетании с инфекционными и паразитарными болезнями

Вирусные кишечные инфекции

В настоящее время в этиологии острых КИ ведущее значение принадлежит вирусам (от 70% в весенне-летнее время и до 90% — в осенне-зимний период) [17]. В этиологической структуре КИ вирусной этиологии основную роль играют ротавирусы и норовирусы. Эпидемический процесс вирусных КИ трудно поддается управлению с помощью санитарно-гигиенических мероприятий. Основной группой риска в отношении вирусных КИ являются дети, у которых кишечные вирусы встречаются во всех возрастных группах, а также их значимость отмечена и для организованных коллективов.

По результатам собственных исследований (А.В. Сергеева, А.С. Благоданова), среди госпитализированных детей с острыми кишечными заболеваниями встречаемость двух возбудителей (ротавирус + норовирус) отмечена у 28% больных. Одновременное выделение трех вирусов от больных детей (рота-, норо- и астровирус) наблюдалось

в спорадических случаях [18]. Установлено, что среди детей удельный вес норовирусной инфекции увеличивается с возрастом: 0–3 лет — 15,8%, 4–7 лет — 28,9% и 8–16 лет — 34,2%. Наибольший удельный вес выявления ротавирусов отмечен среди детей от 0 до 3 лет (56,2%). Сочетанность рота- и норовирусов была зарегистрирована среди детей от 0 до 3 лет (52,9%). Клинические проявления заболевания были весьма разнообразны и имели определенные различия в зависимости от возбудителя. Так, при норовирусной инфекции заболевание начиналось в $70,2 \pm 8,9\%$ с рвоты. Наличие симптомов гастроэнтерита (боли в животе, урчание, вздутие, тошнота) было отмечено у $43,2 \pm 8,1\%$, а катаральные явления (гиперемия зева, фарингит, ринит) — у $24,3 \pm 14,2\%$ всех лиц с норовирусной инфекцией. На второй день заболевания обнаружено достоверное уменьшение количества эпизодов рвоты более чем в 7 раз ($p < 0,01$). Ротавирусная инфекция в первые сутки заболевания характеризовалась наличием следующей симптоматики: жидкий водянистый стул со слизью более 4 раз в день — 89,5%, рвота — более 3 раз — 68,4%, температурная реакция наблюдалась у 72,7% больных (выше 38°C — 52,9%), явления гастроэнтерита — 21,0%, катаральные явления — в 26,3% случаев всех лиц с положительными находками на ротавирусы. На 2-е сутки отмечено ослабление всех клинических проявлений с преобладанием жидкого стула с температурной реакцией. Для норо-ротавирусной инфекции в первые сутки заболевания было характерно преобладание рвоты (83,3%) и диареи среди всех больных. На вторые сутки выраженность клинической симптоматики уменьшилась, однако у заболевших доминировала диарея на фоне повышенной температуры.

Ротавирусы и норовирусы довольно часто выделяются в сочетании с сальмонеллами и различными представителями условно-патогенной микрофлоры. По отдельным данным, сочетанность ротавирусов с бактериальными агентами достигает 85,7%, а именно в 54,2% — со *S. aureus*, в 33,3% — с *Proteus* spp., в 41,6% случаев — с грибами рода *Candida* [19]. По данным других авторов, у обследованных детей с гастроэнтеритами сочетанность ротавирусной + норовирусной инфекции выявлена в 6,4% случаев [20].

На рисунке 5 представлены различные варианты сочетаний ротавирусов с другими возбудителями. При этом обращает на себя внимание отсутствие многокомпонентных ассоциаций, за исключением единичного случая.

Особенно часто с острыми КИ сталкиваются врачи-педиатры, поскольку данная группа заболеваний стабильно занимает второе место в структуре инфекционной патологии детского возраста, уступая первое место респираторным вирусным

инфекциям [17, 21, 22]. Ассоциация возбудителей нередко изменяет не только типичную клиническую картину инфекции, но и ее течение, что часто становится причиной несвоевременной постановки диагноза.

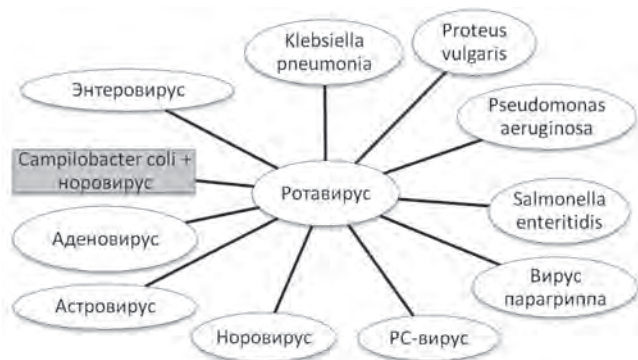


Рис. 5. Варианты сочетаний ротавирусов с другими возбудителями

По данным одного исследования, у детей сочетанные формы инфекции в ассоциации ротавирус + 2 бактериальных агента отмечены у 17,9% человек [21]. Наиболее часто заболевания протекали в сочетании с условно-патогенной флорой (75%). В ряде работ приведены результаты исследований у больных ротавирусной инфекцией в ассоциации с *Kl. pneumoniae* в 35,7% случаев, с *Proteus vulgaris* — 28,6%, *Ps. eudomonas aeruginosa* — 10,7%, РС-вирусом — 7,1%, вирусом парагриппа — 3,7%, *S. enteritidis* — 7,1% [5, 21, 23, 24]. У 22% детей микст-вариант инфекции подтвержден наличием ротавируса и других вирусов (аденовируса, вируса парагриппа, РС-вируса), у 2% отмечено сочетание ротавируса и *S. enteritidis*. Ротавирусная сочетанная инфекция у детей в возрасте до 1 года протекала в тяжелых формах, с явлениями гастроэнтероколита и развитием осложнений.

Наблюдения за более 5,5 тыс. детей, госпитализированных в отделение для лечения кишечных инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, среди расшифрованных диарей сочетанные вирусно-бактериальные острые КИ составили 7,2%, а вирусно-вирусные инфекции — 8,5%. Удельный вес диарей сочетанного генеза оказался самым высоким у детей до 3 лет жизни (12,5%) и детей старшего возраста (13,4%) [23].

При анализе заболеваемости острыми КИ у новорожденных удельный вес сочетанности по наличию возбудителей (вирусно-бактериальной этиологии) составил от 2,5% в 2006 г. до 5,4% в 2012 г. [22].

Интересен случай сочетания кампилобактериоза с ротавирусом и норовирусом, представленный в таблице 2 [24]. При данной бактериально-вирусной сочетанной инфекции, несмотря на различную локализацию возбудителей (внутри- и внеклеточную) и разные источники инфекций, наблюдаются поражения ЖКТ, связанные с фекально-оральным механизмом передачи при примерно равных инкубационных периодах. В связи с этим важное значение приобретает ранняя этиологическая диагностика, позволяющая определить и бактериальную, и вирусную этиологию КИ, что необходимо для обоснования лечебно-профилактических и противоэпидемических мероприятий. Однако вопросы совместного влияния данных возбудителей друг на друга в составе ассоциаций и на течение инфекционного и развитие эпидемического процессов до сих пор остаются открытыми.

Представленные данные свидетельствуют о том, что чаще для сочетанных КИ характерен фекально-оральный механизм передачи. По результатам собственных исследований удельный вес сочетаний КИ с фекально-оральным механизмом составляет $18,3 \pm 2,6\%$ от всего числа сочетанных инфекций. Однако возможны варианты КИ в сочетании

Таблица 2

Некоторые клинко-эпидемиологические особенности случая сочетанной инфекции [24]

Инфекция (случай)	Кампилобактериоз	Ротавирус	Норовирус
Вид возбудителя	Бактерия	Вирус	Вирус
Пораженный орган (система)	ЖКТ	ЖКТ	ЖКТ
Локализация возбудителя	Внеклеточная	Внутриклеточная	Внутриклеточная
Механизм передачи	Фекально-оральный (пищевой, контактно-бытовой) Вертикальный	Фекально-оральный (контактно-бытовой, водный, пищевой) Аспирационный (воздушно-капельный)	Фекально-оральный (пищевой и водный пути)
Инкубационный период	6 ч — 11 дней (в среднем 1 — 2 дня)	14 — 16 ч — 7 дней (в среднем — 1 — 4 дня)	10 ч — 2 — 3 дня
По экологии возбудителя	Зооноз	Антропоноз	Антропоноз

с инфекциями, передающимися с помощью других механизмов передачи возбудителей. В этом случае удельный вес сочетанных КИ может достигать $48,9 \pm 3,3\%$. Удельный вес сочетания двух возбудителей КИ с фекально-оральным механизмом передачи (ВГА + шигеллез, сальмонеллез + ротавирусная инфекция, брюшной тиф + иерсиниоз и др.) составил $29,2 \pm 6,5\%$, трех возбудителей КИ (брюшной тиф + аскаридоз + анкилостомоз, брюшной тиф + сальмонеллез + дизентерия, кампилобактериоз + ротавирусная инфекция + норовирусная инфекция и др.) — $10,3 \pm 4,3\%$, четырех возбудителей КИ (хламидиоз + токсоплазмоз + лямблиоз + глистная инвазия) — $5,9 \pm 11,6\%$. По экологии возбудителя сочетанные КИ чаще всего относятся к антропонозам, поэтому в общей структуре сочетания кишечных антропонозов с антропонозами составили $61,9 \pm 5,3\%$, антропонозов с зоонозами — $31,1 \pm 5,0\%$, другие сочетания (зооноз и зооноз, зооноз и сапроноз, антропоноз с зоонозом и сапронозом) — $7,0 \pm 9,3\%$. При этом наибольший удельный вес имеют сочетания двух антропонозов — $46,4 \pm 5,4\%$ (от всех сочетаний КИ) и $75,0 \pm 6,9\%$ (среди всех сочетаний с участием антропонозов).

Профилактические и противоэпидемические мероприятия при КИ изложены в различных нормативно-методических документах. Это санитарные правила и нормы, санитарно-эпидемиологические правила, различные методические документы по отдельным инфекционным заболеваниям (сальмонеллез, ротавирусная инфекция, норовирусная инфекция, иерсиниоз, кампилобактериоз, брюшной тиф, гельминтозы и др.). Кроме того, существует Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 9 октября 2013 г. № 53 «Об утверждении СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций»», в которых обобщены профилактические мероприятия при КИ [26]. Однако в нем отсутствуют сведения об эпидемиологии и профилактике сочетанных КИ, паразитозах, которые обусловлены ассоциациями возбудителей (например, брюшной тиф + трихоцефаллез, брюшной тиф + дизентерия, дизентерия + лямблиоз, сальмонеллез + ротавирусы, сальмонеллез + норовирусы, дизентерия + амебиаз и т.д.) или даже тремя и более возбудителями (брюшной тиф + сальмонеллез + дизентерия, лямблиоз + токсокароз + аскаридоз, дизентерия + трихоцефаллез + энтеробиоз).

Отдельной проблемой для врачей-инфекционистов становится диагностика, тактика лечения и постановка основного и сопутствующего диагнозов при одновременном выявлении у пациента двух или более инфекционных заболеваний.

Обращает на себя внимание крайне низкая этиологическая расшифровка острых КИ в целом по стране. Например, в Москве она составляет в

среднем у детей всего 24% [27]. В связи с этим в клинической практике возникает ряд проблемных вопросов относительно этиотропности лечения, в частности допустимости (правомерности) применения антибактериальных препаратов при отсутствии лабораторного подтверждения КИ.

Заключение

Учитывая особенности диагностики, лечения и профилактики сочетанной инфекционной патологии, требуется внесение корректив в подготовку кадров на додипломном и особенно последипломном уровне. Так, по некоторым данным, при прохождении ординатуры по специальности «Инфекционные болезни» не запланирована подготовка курсантов по коморбидности инфекционной патологии и, в частности, при острых КИ [28]. Необходимо отметить, что в учебной литературе и руководствах по эпидемиологии, инфекционным болезням и смежным дисциплинам специальные разделы, посвященные сочетанным КИ, отсутствуют.

С нашей точки зрения, формирование системы единой подготовки медицинских кадров с целью изучения сочетанной патологии должна включать следующие компоненты:

- особенности патогенеза, клинических проявлений сочетанной инфекции;
- характеристика методов диагностики с учетом полиэтиологичности;
- особенности лечения при сочетанной патологии;
- диспансерное динамическое наблюдение за переболевшими сочетанными КИ;
- персонифицированный мониторинг сочетанной инфекции;
- организация лечения пациентов с сочетанной КИ;
- санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия при выявлении случаев сочетанных КИ.

Кроме того, необходимо решить ряд вопросов по учету, уточнению и обоснованию комплекса профилактических и противоэпидемических мероприятий при сочетанных КИ. Так, по основному заболеванию регистрация и учёт проходит по стандартной схеме, но при этом затруднен эпидемиологический надзор за заболеваемостью при одновременном наличии у больного второй и более инфекций. Они могут регистрироваться как отдельные инфекции либо вообще могут «выпасть» из мониторинга. В этой связи требуется подготовить комплексные предложения по внесению изменений в существующую нормативно-правовую базу относительно эпидемиологического надзора, диагностики, лечения и профилактики сочетанных КИ.

Литература

1. Ляшенко, Ю.И. Смешанные инфекции / Ю.И. Ляшенко, А.И. Иванов. — Л.: Медицина, 1989. — 237 с.
2. Особенности клинического течения некоторых смешанных форм кишечных инфекций / Э.Ф. Зайкова [и др.] // Смешанные инфекции и инвазии. — Омск, 1981. — С. 79–81.
3. Матинов, Ш.К. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение острого амебиаза кишечника в Республике Таджикистан : дис. ... канд.мед.наук: 14.02.02. — Матинов Шарофидин Кудбидинович. — Душанбе, 2011. — 105 с.
4. Шарипов, Т.М. Клинико-эпидемиологические особенности сочетанного течения брюшного тифа и малярии в Республике Таджикистан: дис. ...канд.мед.наук: 14.02.02. — Шарипов Турахон Махмудович. — Душанбе, 2011. — 109 с.
5. Клинико-эпидемиологические особенности малярии в сочетании с другими инфекциями и инвазиями / А.В. Кондрашин [и др.] // Журнал паразитологии и паразитарные болезни. — 2016. — №2. — С. 53–59.
6. Сочетанное течение брюшного тифа с острым амебиазом кишечника / Э.Р. Рахманов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 5. — С. 47–48.
7. Hepatosplenomegaly in Kenyan schoolchildren: exacerbation by concurrent chronic exposure to malaria and *Scistosoma mansoni* infection / S. Wilson [et al.] // Trop. Med. Int. Health. — 2007. — Vol.12. — P. 1442–1449.
8. Co-infection with *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium*: protective effect of schistosomiasis on malaria in Senegalese children? / V. Briand [et al.] // Am.J.Trop.Med.Hyg. — 2005. — 72. — P. 702–705.
9. Протозойные СПИД-ассоциируемые инфекции: Клиническая паразитология / под ред. А.Я. Лысенко. — Женева, 2002. — С. 279–284.
10. Vivax malaria and bacteremia: a prospective study in Kolkata, India (31 May 2013) / S.K. Bhattacharya [et al.] // Malaria J. — 2013. — Vol. 12. — P.176.
11. Burke, A. Typhoid fever vs. malaria in a febrile returning traveler: typhomalaria revisited — an Oslerian perspective / A. Burke, A.G. Cunha, S. Munoz-Gomez // Travel Medicine and Infectious Disease. — January-February 2013. — Vol.11, №1. — P. 66–69.
12. HIV infection, malnutrition, and invasive bacterial infection among children with severe malaria / J.A. Berkley [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49, № 3. — P. 336–343.
13. Short report: hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria / M. Nacher [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. — 2001. — Vol. 65. — P. 136–137.
14. Актуальные проблемы, итоги и перспективы изучения острых кишечных инфекций / В.В. Малеев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 1. — С. 4–8.
15. Моно- и коинфицированные с вирусами формы сальмонеллеза у взрослых / А.А. Яковлев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т.5, №3. — с. 13–18.
16. Клинические особенности иерсиниозных микстинфекций у детей / С.Н. Бенкова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — №1. — С. 37–40.
17. Горелов, А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — № 8 (6). — С. 72–78.
18. Молекулярно-генетический мониторинг острых кишечных инфекций вирусной этиологии в детском многопрофильном стационаре / А.В. Сергеева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2015. — Т. 5, № 3. — С. 243–252.
19. Мехтиев, Х.Ш. Характеристика острых кишечных инфекций смешанной вирусно-бактериальной этиологии у детей раннего возраста / Х.Ш. Мехтиев, Э.К. Мурадова, А.Н. Ахыева // Детские инфекции. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 69–70.
20. Особенности вирусных гастроэнтеритов у детей / О.И. Ныrkova [и др.] // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 4. — С. 96.
21. Денисюк, Н.Б. Ротавирусная инфекция у детей: моно- и сочетанные формы, особенности клиники и лечения / Н.Б. Денисюк // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 20–24.
22. Эпидемиология острых кишечных инфекций у новорожденных / И.М. Брагина [и др.] // Детские инфекции. — 2013. — № 2. — С. 53–56.
23. Лукьянова, А.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика вирусных диарей у детей / А.М. Лукьянова, М.К. Бехтерева, Н.Н. Птичникова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 60–65.
24. A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000 / A. Galloway [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. — 2006. — № 12 (6). — P. 561–570.
25. Тимченко, О.А. Протеомные методы исследования в диагностике синдрома Гийена-Барре, ассоциированного с инфекционным процессом / О.А. Тимченко, Н.Д. Юшук // Инфекционные болезни. — 2015. — № 2. — С. 56–63.
26. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 9 октября 2013 года № 53 «Об утверждении СП 3.1.1.3108-13 «Профилактика острых кишечных инфекций».
27. Мазанкова, Л.Н. Детская инфекционная заболеваемость в Москве: проблемы и их решение / Л.Н. Мазанкова [и др.] // Детские инфекции. — 2016. — № 1. — С. 9–14.
28. Кузнецов, В.Ф. Некоторые аспекты обучения клинических ординаторов по специальности «инфекционная патология» / В.Ф. Кузнецов, А.В. Горелов, В.В. Малеев // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2013. — № 1. — С. 76–78.

References

1. Ljashenko, Ju.I. Smeshannyye infekcii / Ju.I.Ljashenko, A.I. Ivanov. — L.:Medicina, 1989. — 237 s.
2. Osobennosti klinicheskogo techeniya nekotorykh smeshannykh form kishhechnykh infekcij / Je.F.Zajkova [i dr.] // Smeshannyye infekcii i invazii. — Omsk. — 1981. — S.79–81.
3. Matinov, Sh.K. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti i lechenie ostrogo amebiaza kishhechnika v Respublike Tadzhikistan: dis. ... kand.med.nauk: 14.02.02. — Matinov Sharofidin Kudbidinovich. — Dushanbe, 2011. — 105 s.
4. Sharipov, T.M. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti sochetannogo techeniya brjushnogo tifa i maljarii v Respublike Tadzhikistan: dis. ...kand.med.nauk: 14.02.02. — Sharipov Turahon Mahmudovich. — Dushanbe, 2011. — 109 s.
5. Kliniko-jepidemiologicheskie osobennosti maljarii v sochetanii s drugimi infekcijami i invazijami / A.V. Kondrashin [i dr.] // Zhurnal parizitologija i parazitarnye bolezni. — 2016. — №2. — S.53–59.
6. Sochetannoe techenie brjushnogo tifa s ostrym amebiazom kishhechnika / Je.R. Rahmanov [i dr.] // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2009. — №5. — S. 47–48.
7. Hepatosplenomegaly in Kenyan schoolchildren: exacerbation by concurrent chronic exposure to malaria and *Scistosoma mansoni* infection / S.Wilson [et al.] // Trop. Med. Int. Health. — 2007. — Vol.12. — P.1442-1449.
8. Co-infection with *Plasmodium falciparum* and *Schistosoma haematobium*: protective effect of schistosomiasis on malaria in Senegalese children? / V.Briand [et al.] // Am.J.Trop. Med.Hyg. — 2005. — 72. — P.702-705.

9. Protozojnye SPID-associiruemye infekcii: Klinicheskaja parazitologija / Pod redakciej A.Ja. Lysenko. — Zheneva, 2002. — S.279 — 284.
10. Vivax malaria and bacteremia: a prospective study in Kolkata, India (31 May 2013) / S.K. Bhattacharya [et al.] // *Malaria J.* — 2013. — Vol. 12. — P.176.
11. Burke, A. Typhoid fever vs. malaria in a febrile returning traveler: typhomalaria revisited — an Oslerian perspective / A.Burke, A.G.Cunha, S.Munoz-Gomez // *Travel Medicine and Infectious Disease.* — January-February 2013. — Vol.11, №1. — P.66 — 69.
12. HIV infection, malnutrition, and invasive bacterial infection among children with severe malaria / J.A.Berkley [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — Vol.49, №3. — P. 336 — 343.
13. Short report: hookworm infection is associated with decreased body temperature during mild *Plasmodium falciparum* malaria / M. Nacher [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* — 2001. — Vol. 65. — P.136 — 137.
14. Aktual'nye problemy, itogi i perspektivy izuchenija ostrыh kishhechnыh infekcij / V.V.Maleev [i dr.] // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* Aktual'nye voprosy. — 2014. — №1. — s.4-8.
15. Mono- i koinficirovannыe s virusami formy sal'monelleza u vzroslyh / A.A. Jakovlev [i dr.] // *Zhurnal infektologii.* — 2013. — T.5, №3. — s. 13 — 18.
16. Klinicheskie osobennosti iersinioznyh mikstinfekcij u detej / S.N.Benkova [i dr.] // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* — 2003. — №1. — S.37-40.
17. Gorelov, A.V. Rotavirusnaja infekcija u detej / A.V.Gorelov, D.V.Usenko // *Voprosy sovremennoj pediatrii.* — 2008. — №8(6). — S.72 — 78.
18. Molekularno-geneticheskij monitoring ostrыh kishhechnыh infekcij virusnoj jetiologii v detskom mnogoprofil'nom stacionare / A.V. Sergeeva [i dr.] // *Infekcija i immunitet.* — 2015, T.5. — №3. — s.243-252.
19. Mehtiev, H.Sh. Harakteristika ostrыh kishhechnыh infekcij smeshannoј virusno-bakterial'noj jetiologii u detej ranego vozrasta / H.Sh.Mehtiev, Je.K.Muradova, A.N.Ahyeva // *Detskie infekcii.* — 2010. — T.9, №4. — S.69 — 70.
20. Osobennosti virusnyh gastrojenteritov u detej / O.I.Nyrkova [i dr.] // *Zhurnal infektologii.* — 2010. — T.2, №4. — S.96.
21. Denisjuk, N.B. Rotavirusnaja infekcija u detej: mono- i sochetannыe formy, osobennosti kliniki i lechenija / N.B.Denisjuk // *Zhurnal infektologii.* — 2012. — T.4, №4. — S.20-24.
22. Jepidemiologija ostrыh kishhechnыh infekcij u novorozhdennyh / I.M.Bragina [i dr.] // *Detskie infekcii.* — 2013. — №2. — S.53 — 56.
23. Luk'janova, A.M. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika virusnyh diarej u detej / A.M.Luk'janova, M.K.Behtereva, N.N.Ptichnikova // *Zhurnal infektologii.* — 2014. — T.6, №1. — S.60 — 65.
24. A large multi-pathogen waterborne community outbreak linked to faecal contamination of a groundwater system, France, 2000 / A. Gallay [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection.* — 2006. — №12(6). — P.561-570.
25. Timchenko, O.L. Proteomnye metody issledovanija v diagnostike sindroma Gijena-Barre, associirovannogo s infekcionnym processom / O.L. Timchenko, N.D. Jushhuk // *Infekcionnye bolezni.* — 2015. — №2. — S. 56 — 63.
26. Postanovleniju Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 9 oktjabrja 2013 goda №53 «Ob utverzhenii SP 3.1.1.3108-13 «Profilaktika ostrыh kishhechnыh infekcij»
27. Detskaja infekcionnaja zabolevaemost' v Moskve: problemy i ih reshenie / L.N.Mazankova [i dr.] // *Detskie infekcii.* — 2016. — №1.- S.9-14.
28. Kuznecov, V.F. Nekotorye aspekty obuchenija klinicheskikh ordinatorov po special'nosti «infekcionnaja patologija» / V.F.Kuznecov, A.V.Gorelov, V.V.Maleev // *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* Aktual'nye voprosy. -2013. — № 1. — S.76-78.

Авторский коллектив:

Шкапин Вячеслав Васильевич — заведующий кафедрой эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(831)439-01-63, e-mail: prezident@gma.nnov.ru

Чубукова Ольга Алексеевна — старший преподаватель кафедры эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии, к.м.н.; тел.: +7-950-614-73-43, e-mail: tschubukowa.olga@yandex.ru

Благонравова Анна Сергеевна — профессор кафедры эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.м.н.; e-mail: a.blagonravova@mail.ru

Сергеева Анжелика Вячеславовна — старший преподаватель кафедры эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии, к.м.н.; e-mail: sergeeva-av2013@yandex.ru

ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА ПРИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

И.В. Бабаченко, А.С. Левина, С.Н. Чупрова, Е.В. Шарипова

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

Heart disease in children with respiratory infections

I.V. Babachenko, A.S. Levina, S.N. Chuprova, E.V. Sharipova

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

Резюме

Общезвестна связь кардиологической патологии с инфекционными возбудителями. Несмотря на высокую частоту кардиальной патологии при инфекционных болезнях, диагностируется она редко в связи с отсутствием специфичных жалоб, клинических и лабораторных признаков. Особенно сложна диагностика у детей. Воздушно-капельные инфекции в структуре инфекционной заболеваемости детей занимают ведущее место.

Целью работы было изучение характера поражений сердца у детей, больных острыми инфекционными заболеваниями с поражением респираторного тракта.

Материалы и методы. Скрининговым методом дисперсионного картирования ЭКГ обследован 341 ребенок старше 3 лет, получавший лечение по поводу острого инфекционного заболевания средней степени тяжести с поражением респираторного тракта, не состоящий ранее на учете у кардиолога. Признаки патологии со стороны сердца были выявлены у 76 детей (22,3 %), обследованных в дальнейшем с использованием инструментальных (ЭКГ, ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ), биохимического и этиологических (ИФА, ПЦР, иммуноцитохимический) методов исследования для определения характера поражения сердца и этиологии заболевания.

Результаты. По заключению кардиолога, у 2,6 % пациентов был диагностирован миокардит, у 21 % — нарушения процесса реполяризации, у 35 % — нарушения ритма сердца (из них 4 % — АВ-блокады). Наиболее часто признаки поражения сердца выявляли у детей с Эпштейна — Барр вирусной (32 %), стрептококковой (28 %), цитомегаловирусной (25 %), герпес-вирусной 6 типа инфекцией (24 %). Возбудители из группы ОРВИ определены у 28 %. Реже диагностировали энтеровирусную (10 %), гемофильную (10 %), микоплазменную (10 %), пневмококковую (9 %), хламидийную (9 %), парвовирусную (6 %) инфекции.

Заключение. Чувствительным скрининговым тестом для выявления кардиальной патологии является метод дисперсионного картирования. Поражения сердца у детей при респираторных заболеваниях в 60 % случаев ассоциированы со смешанными инфекциями. Своевременная диагностика поражений сердца при инфекционных заболеваниях у детей позволяет скорректировать терапию на ранних этапах, что уменьшает вероятность развития хронической патологии сердца.

Ключевые слова: дети, поражения сердца, дисперсионное картирование, вирусные и бактериальные инфекции с поражением респираторного тракта.

Abstract

The link between heart disease and infectious pathogens is well known. Despite the high frequency of cardiac pathology in infectious diseases, it is rarely diagnosed because of lack of specific clinical and laboratory symptoms. It is especially difficult to diagnose in children. Airborne infections in the structure of infectious morbidity of children occupy a leading place.

The aim of this work was to study the nature of the lesions of the heart in children suffering from acute infection of the respiratory tract.

Materials and methods: 341 children with acute respiratory infection of moderate severity were surveyed by a method of ECG dispersion mapping. Cardiac pathology has not previously been determined in these children. Signs of disease of the heart was identified in 76 children (22 %). Further study included instrumental (ECG, ECHO-KG, daily monitoring of ECG), biochemical and etiological (ELISA, PCR, immunocytochemical) research methods for determining the nature of the damage to the heart and the etiology of the disease.

Results. Myocarditis was diagnosed in 2 % of children, a violation of repolarization — in 21 %, heart rhythm disorders — in 35 % (AV — blockade in 4 %). Most often signs of heart disease were detected in children with Epstein-Barr virus (32 %), streptococcal (28 %), cytomegalovirus (25 %), herpesvirus type 6 infection (24 %). Pathogens from the group of acute respiratory virus infections were identified in 28 %, enterovirus — in 10 %, Haemophilus influenzae — in 10 %, Mycoplasma pneumonia — in 10 %, Pneumococcus — in 9 %, Chlamydia — in 9 %, Parvovirus B19 — in 6 %.

Conclusion. Sensitive screening test to detect cardiac pathology is the method of ECG dispersion mapping. Heart damage in children with respiratory diseases in 60 % of cases is associated with mixed infections. Timely diagnosis of lesions of the heart in infectious diseases in children allows to adjust the therapy in the early stages and prevent the development of chronic pathology of the heart.

Key words: children, cardiac complications, dispersion mapping, viral and bacterial infection with lesions of the respiratory tract.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются преобладающей причиной инвалидизации и смертности взрослого населения в экономически развитых странах, в том числе и в России, причем неуклонно увеличивается доля молодых людей работоспособного возраста и детей с данной патологией [1, 2]. Подавляющее большинство заболеваний сердца и сосудов формируется длительно и склонно к хроническому течению. Истоки многих, нередко фатальных патологических изменений сердечно-сосудистой системы взрослых следует искать именно в детском возрасте [3].

В настоящее время общеизвестна связь кардиологической патологии с инфекционными возбудителями. При инфекционных заболеваниях могут поражаться все оболочки сердца, однако чаще страдает миокард [4, 5].

Воздушно-капельные инфекции в структуре инфекционной заболеваемости детей занимают одно из ведущих мест. У ребенка, находящегося в организованном коллективе, ОРЗ возникают в среднем 8 раз на первом году посещения, 5–6 раз — на втором, 3–4 раза — на третьем году. У часто болеющих детей острые респираторные заболевания возникают, как правило, ежемесячно [6].

По некоторым данным, считается, что миокардит сопровождает до 2% всех случаев ОРВИ и гриппа [7], а среди госпитализированных пациентов — до 8% [8].

В острый период инфекционного заболевания поражение миокарда обусловлено прямым цитопатическим действием возбудителей на клетки миокарда, а также воздействием токсинов и провоспалительных цитокинов, в том числе и на проводящую систему сердца. Инфекционно-токсические воздействия на организм больного способствуют развитию и прогрессированию нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Высокая частота данной патологии определяется у пациентов с персистирующей хламидийной, микоплазменной и герпес-вирусной инфекцией, а также при хронической носоглоточной инфекции [9, 10].

Поражение миокарда при инфекционных заболеваниях приводит к развитию миокардитического кардиосклероза. По результатам многолетнего изучения эндомикардиальных биопсий в последние десятилетия была подтверждена роль инфекционных агентов в формировании кардиомиопатий, показана постепенная трансформация острого миокардита в дилатационную кардиомиопатию, которая, в свою очередь, является одной из причин внезапной сердечной смерти у лиц младше 40 лет. Считают, что у детей миокардит может быть причиной развития дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) в 46% случаев; причем у 14–52% пациентов наблюдается развитие кардиомиопатии в течение

5 лет после перенесенного острого вирусного миокардита [11–13].

В терапевтической практике известны критерии Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, используемые для диагностики миокардита. Выделены большие (перенесенная инфекция, появление признаков заболевания в течение 10 дней после нее, застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, полная АВ-блокада, изменения на ЭКГ, повышение активности миокардиальных энзимов) и малые (лабораторное подтверждение перенесенного вирусного заболевания, тахикардия, ослабление I тона, ритм галопа, результаты субэндомикардиальной биопсии) критерии. Данные анамнеза и сочетание двух больших или одного большого и двух малых критериев достаточны для установления диагноза [14, 15].

В случаях малосимптомного или бессимптомного вариантов миокардита нередко единственным симптомом, указывающим на возможное наличие воспалительного поражения миокарда, является отрицательная динамика ЭКГ.

Несмотря на высокую частоту кардиальной патологии инфекционной природы, диагностируется она редко [5]. Трудности диагностики обусловлены вариативностью клинической картины миокардитов, которая зависит от степени распространенности и локализации изменений в миокарде. При диффузном поражении сердечной мышцы развиваются признаки сердечной недостаточности; ограниченный воспалительный процесс, локализованный в области проводящей системы сердца, может привести как к незначительным (АВ-блокада I степени), так и к серьезным жизнеугрожающим последствиям (АВ-блокады, желудочковые аритмии высоких градаций) [14].

Особенно сложна диагностика у детей, которые зачастую не могут дифференцировать свои ощущения боли и дискомфорта и предъявить жалобы, характерные для заболеваний сердечно-сосудистой системы. Клинические симптомы инфекционных поражений миокарда у детей неспецифичны и многообразны. Часто кардиальная симптоматика маскируется симптомами основного заболевания, вегетативной дистонией, малыми аномалиями развития сердца [15]. По статистике лишь около четверти поражений миокарда, приведших к летальному исходу у детей раннего возраста, были диагностированы при жизни [16]. Кардиальные жалобы, такие как одышка, непереносимость физической нагрузки, боль за грудиной, предъявляют чаще дети старшей возрастной группы. Таким образом, основную роль в диагностике поражений сердца у детей при инфекционных заболеваниях играют лабораторные и инструментальные методы исследования.

«Золотым стандартом диагностики» миокардита является метод эндомикардиальной биопсии (ЭМБ). Однако в связи с риском развития осложнений (в 6% случаев, в том числе в 0,5% случаев — перфорации ми-

окарда), а также с неоднозначностью интерпретации морфологических изменений биоптатов показания к проведению ЭМБ в соответствии с рекомендациями Американской коллегии кардиологов ограничены быстро прогрессирующей кардиомиопатией, рефрактерной к стандартному лечению, и нарастающим поражением проводящей системы [14, 17, 18].

В настоящее время электрокардиография остается одним из самых изученных и широко применяемых методов диагностики, позволяющих выявлять нарушения ритма и проводимости, косвенные признаки гипертрофии отделов сердца, метаболические нарушения миокарда. Для регистрации аритмий и детальной (включая топическую диагностику) их характеристики показана длительная (многочасовая или суточная) регистрация ЭКГ при помощи портативных устройств (холтеровское мониторирование) [14, 19].

В последние годы в терапевтической практике появилась модификация метода электрокардиографии на основе современных способов цифровой обработки ЭКГ-сигналов, которая позволяет регистрировать параметры электрической активности миокарда, недоступные для обычной электрокардиограммы. Метод дисперсионного картирования ЭКГ-сигнала от конечностей основан на анализе электромагнитного излучения миокарда по низкоамплитудным флуктуациям поверхностных потенциалов и обеспечивает выявление патологических процессов с уточнением локализации на трёхмерном визуальном «портрете сердца» [20]. «Портрет сердца» в области желудочков отражает интегральную картину дисперсионных изменений, рассчитанную как для деполяризации, так и для реполяризации миокарда. Дисперсионные изменения на «портрете сердца» в области предсердий соответствуют только фазе деполяризации, цветовой кодировкой выделяют зоны патологических и нормальных дисперсий ЭКГ-сигнала. Зеленым цветом обозначаются области нормального распределения дисперсионных характеристик. При различных отклонениях от нормы цвет в соответствующей области изменяется от зеленого до желтого или красного. Цвет «портрета» меняется не только при отклонениях амплитуды дисперсионных характеристик, но и при их запаздывании или опережении, что коррелирует с величинами ЭКГ — интервалов PQ, QT, QRS. В настоящее время прибор «Система скрининга сердца компьютерная «Кардиовизор»» и метод дисперсионного картирования ЭКГ, положенный в основу этого прибора, прошел медицинские испытания в различных учреждениях и научных центрах нашей страны и зарубежья, продемонстрировав высокую скрининговую чувствительность [21, 22].

Таким образом, метод дисперсионного картирования ЭКГ может служить скрининговым методом для выявления поражения сердца при инфекционном заболевании у ребенка.

Цель исследования — изучение характера поражений сердца у детей, больных острыми и хроническими инфекционными заболеваниями с поражением респираторного тракта.

Материалы и методы

Скрининговым методом дисперсионного картирования ЭКГ обследован 341 ребенок старше 3 лет, находившийся на лечении в клинике Научно-исследовательского института детских инфекций по поводу острого или хронического инфекционного заболевания средней степени тяжести с поражением респираторного тракта, не состоявший ранее на учете у кардиолога с патологией сердечно-сосудистой системы. В исследование вошли 76 детей (22,3%), у которых были выявлены патологические изменения, что явилось основанием для комплексного обследования этих детей.

Комплексное обследование 76 детей, вошедших в исследование, включало в себя:

- биохимический анализ крови с определением маркеров воспаления (С-реактивный белок), уровня миокардиальных ферментов — КФК-МВ, ЛДГ;
 - инструментальные методы исследования — ЭКГ (с обязательной оценкой частотозависимых интервалов в зависимости не только от возраста, например интервала PQ, но и ЧСС), ЭХО-КГ;
 - консультацию кардиолога;
 - по рекомендации кардиолога — суточное Холтеровское мониторирование ЭКГ;
 - этиологическую диагностику с использованием бактериологических, серологических и молекулярно-биологических методов исследования.
- Этиологическая диагностика проводилась комплексно и включала выявление:
- нуклеиновых кислот (НК) возбудителей ОРВИ в мазке из ротоглотки (грипп А и В, парагрипп, аденовирус, респираторно-синцитиальный вирус, риновирус, бокавирус, метапневмовирус, коронавирусы) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
 - ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в мазке из ротоглотки методом ПЦР;
 - ДНК герпес-вирусов (вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ 6), энтеровирусов, парвовируса В19 в сыворотке крови;
 - антигенов ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 6 типа, хламидий, микоплазм, парвовируса В19 методом иммуноцитохимии (ИЦХ) в мазке из ротоглотки;
 - антигенов энтеровирусов методом модифицированной реакции связывания комплемента (мРСК) в сыворотке крови;
 - антител класса IgM и IgG к ВЭБ, ЦМВ, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Наряду с этим, проводили бактериологическое исследование отделяемого из верхних дыхательных путей, а также определение в сыворотке крови уровня антистрептолизина-О (АСЛ-О).

Дети с выявленными нарушениями со стороны сердца в дальнейшем наблюдались инфекционистом и кардиологом в течение одного года 1 раз в 3–6 месяцев. Мониторинг включал в себя контроль гематологических, биохимических показателей, ЭКГ, ЭХО-КГ, маркеров инфекционного заболевания, диагностированного первично, в случаях герпес-вирусных инфекций. Терапия пациента складывается из назначений кардиолога и инфекциониста.

Результаты и обсуждение

Средний возраст детей с выявленной патологией при дисперсионном картировании ЭКГ составил $6,3 \pm 0,4$ года, что достоверно меньше возраста детей, у которых при картировании патологии не обнаружено ($9,3 \pm 0,6$ года, $P < 0,001$). Преобладали дети от 3 до 6 лет — 75%; мальчики составили 57%.

Среди включенных в исследование детей в 43% случаев была диагностирована острая инфекция верхних дыхательных путей. Среди осложнений респираторных инфекций отмечали отит в 12% случаев, синусит — в 7%, пневмонию — в 5%. У 14% пациентов диагностировали простой или обструктивный бронхит как проявление респираторных вирусных инфекций. Наряду с ОРВИ, у 16% детей регистрировали инфекционный мононуклеоз, у 14% — острый стрептококковый тонзиллит, у 4% — вирусную инфекцию с поражением кожи и слизистых, у 1% — пневмококковую септицемию. У 43% пациентов ОРВИ протекали на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов.

У детей с выявленными методом дисперсионного картирования ЭКГ-нарушениями всегда определялись признаки функциональной нестабильности миокарда, в 94% случаев признаки гипоксии миокарда, в 61% — умеренные нарушения процессов реполяризации желудочков, в 27% — нарушения ритма сердца (брадикардия, тахикардия).

Только у 6 детей с выявленными при картировании ЭКГ отклонениями при стандартной ЭКГ не было выявлено признаков патологии, из них у 2 детей установлено снижение сократительной способности миокарда на ЭХО-КГ, у одного ребенка регургитация I степени трикуспидального и пульмонального клапанов, у 4 детей выявлено повышение кардиальных ферментов (КФК-МВ и ЛДГ).

У 70 детей при проведении стандартной ЭКГ были зарегистрированы изменения: нарушения процессов реполяризации (21%), миграция водителя ритма (8%), АВ-блокады (4%), неполная блокада

правой ножки пучка Гиса (31%), синдром укорочения PQ (4%), синусовая брадикардия (19%), синусовая тахикардия (8%), нарушение внутрижелудочковой проводимости (14%).

При проведении ЭХО-КГ у половины пациентов выявлены признаки пульмональной регургитации I степени, в 34% случаев — трикуспидальной регургитации I степени, у 6% пациентов — пролапс митрального клапана, у 14% — снижение сократительной способности сердца, у 4% — снижение ударного объема, у 4% — повышение расчетного систолического давления в легочной артерии, у 2% — выявлено открытое овальное окно, гемодинамически незначимое и в 44% — дополнительная хорда левого желудочка.

У 60,5% детей, включенных в исследование, выявлено повышение КФК-МВ до $74,4 \pm 7,1$ Ед/л (в среднем в 3 раза по сравнению с нормой (25 Ед/л)). ЛДГ было повышено у 56,6% пациентов до $332,7 \pm 11,3$ Ед/л (норма до 220 Ед/л).

По результатам этиологических методов исследования (ИФА, ПЦР, ИЦХ, мРСК, бактериологическое исследование отделяемого верхних дыхательных путей) наиболее часто определяли маркеры активной Эпштейна — Барр вирусной (32%), стрептококковой (28%), цитомегаловирусной (25%), герпес-вирусной 6 типа (24%) инфекций. Возбудители из группы ОРВИ выявлены у 28% пациентов. Реже диагностировали энтеровирусную (10%), гемофильную (10%), микоплазменную (10%), пневмококковую (9%), хламидийную (9%), парвовирусную В19 (6%) инфекции. У 60% пациентов диагностировали смешанную инфекцию. Этиологическая структура респираторных заболеваний у детей с выявленными кардиологическими нарушениями представлена на рисунке.

По заключению кардиолога, на основании анамнеза, осмотра, результатов комплексного клиничко-лабораторного и инструментального обследования у 2,6% пациентов был диагностирован миокардит, у 21% — нарушения процесса реполяризации, у 35% — нарушения ритма сердца (из них у 4% — АВ-блокады).

При анализе жалоб у детей в анамнезе в течение 6–12 месяцев после выздоровления в 7% случаев отмечались частые головные боли, у 9% — повышенная утомляемость, у 7% — повышенная потливость. Головокружения отмечались у 4% детей.

Через 6 месяцев при контрольном комплексном обследовании детей, которое проводилось у детей в период «клинического здоровья», то есть вне острого заболевания, у 75% пациентов сохранялись признаки патологии при ЭКГ-исследовании: в 37% случаев регистрировалась брадикардия, в 4% — синусовая тахикардия, в 14% — укорочение интервала PQ, в 7% — миграция водителя ритма, в 7% — правопредсердный ритм, в 7% — нарушения процесса реполяризации желудочков.

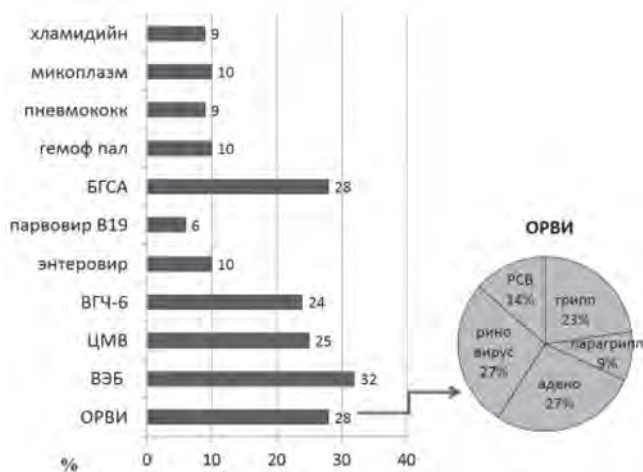


Рис. Этиологическая структура респираторных инфекций у детей с выявленными нарушениями со стороны сердца

По результатам ЭХО-КГ при катamnестическом исследовании у половины пациентов сохранялась пульмональная регургитация I степени, у 29% — трикуспитальная регургитация I степени, у 4% — II степени, снижение сократительной способности миокарда — у 12%, на нижней границе нормы — у 14%. Повышение КФК-МВ через год выявляли у 61% детей, вошедших в исследование, в среднем до $39,4 \pm 1,8$ Ед/л (в 1,6 раза по сравнению с нормой), уровень ЛДГ оставался незначительно повышенным у 45% пациентов в среднем до $272 \pm 9,7$ Ед/л (в 1,2 раза по сравнению с нормой).

Заключение

Симптомы поражения сердца у детей при инфекционных заболеваниях носят неспецифический и чаще стертый характер. Основную роль в диагностике играют методы инструментальной и лабораторной диагностики. Чувствительным скрининговым тестом для выявления кардиальной патологии является метод дисперсионного картирования с помощью кардиовизора. В результате использования метода дисперсионного картирования ЭКГ при обследовании детей с острыми инфекционными заболеваниями респираторного тракта в 22% случаев удалось выявить признаки поражения сердца. Биохимические показатели позволили подтвердить воспалительную природу выявленных изменений в 62% случаев.

Наиболее часто признаки поражения сердца выявляли у детей с Эпштейна — Барр вирусной (32%), стрептококковой (28%), цитомегаловирусной (25%), герпес-вирусной 6 типа инфекцией (24%). Возбудители из группы ОРВИ ассоциировались с кардиальными поражениями у 28% наблюдаемых пациентов. Реже диагностировали энтеровирусную (10%), гемофильную (10%), ми-

коплазменную (10%), пневмококковую (9%), хламидийную (9%), парвовирусную (6%) инфекции. Поражения сердца у детей при респираторных заболеваниях в 60% случаев регистрировали при смешанных инфекциях.

Катamnестическое наблюдение пациентов в течение 6—12 месяцев продемонстрировало долгосрочный характер кардиальных нарушений. У 75% пациентов сохранялись признаки поражения сердца по результатам лабораторных и инструментальных методов исследования.

Своевременная диагностика поражений сердца при инфекционных заболеваниях у детей с применением электрокардиографических, эхокардиографических и лабораторных методов позволяет скорректировать терапию на ранних этапах, а также проводить дальнейший мониторинг с привлечением узких специалистов (кардиолог, инфекционист, оториноларинголог), что уменьшает вероятность развития хронической патологии сердца.

Литература

1. Леонтьева, И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева. — М.: ИД-Медпрактика, 2005. — 535 с.
2. Цицлашвили, М.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы и спектр гетерофильных антикардиальных антител у детей на фоне вирусных и бактериальных инфекций: дис...канд. мед. наук / М.Ю. Цицлашвили — М.: ГОУВПО «Российский университет дружбы народов», 2006. — 143 с.
3. Школьников, М.А. Детская кардиология в России на рубеже столетий / М.А. Школьников // Вестник аритмологии. — 2000. — № 18. — С. 15—18.
4. Самсон, А.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях / А.А. Самсон, Е.П. Кишкурно // Медицина неотложных состояний. — 2008. — Т. 14, № 1. — С. 19—24.
5. Руженцова, Т.А. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 2. — С. 80—87.
6. Учайкин, В.Ф. Острые респираторные заболевания (ОРЗ) у детей (стандарты терапии) / В.Ф. Учайкин // Детский доктор. — 1999. — № 1. — С. 33—37.
7. Дерюгин, М.В. Хронические миокардиты / М.В. Дерюгин, С.А. Бойцов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005. — 288 с.
8. Mason JW, Trehan S, Renlund DG. Myocarditis. In: Willerson JT, ed. Cardiovascular Medicine. 3rd ed. London, UK: Springer; 2007: 1313—1347.
9. Юлиш, Е.И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е.И. Юлиш, Н.В. Нагорная // Здоровье ребенка. — 2007. — 2(5). — С. 53—59.
10. Ялымова, Д.Л. Хронический тонзиллит в практике отоларинголога и кардиолога / Д.Л. Ялымова, В.Н. Костюк, В.В. Вишняков // Кардиосоматика. — 2014. — Т. 5. № 3—4. — С. 60—63.
11. Тябут, Т.Д. Некоронарогенные заболевания миокарда. Инфекционный эндокардит: курс лекций / Т.Д. Тябут. — Минск.: БелМАПО, 2004. — 145 с.
12. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart 2001; 85: 499-504.
13. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart diseases: is there a link. Lancet. 1997; 350: 430-6.

14. Поляков, В.П. Некоронарогенные и инфекционные заболевания сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения) : монография / В.П. Поляков, Е.Н. Николаевский, А.Г. Пичко // Самара: Самарский государственный медицинский университет Росздрава, 2010. — 355 с.

15. Руженцова, Т.А. Метаболическая терапия при миокардитах и кардиомиопатиях, развившихся у детей, больных распространенными острыми инфекционными заболеваниями / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов, Т.В. Смирнова // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 39–45.

16. Dancea A., Cute A., Rohlicek C., et al. Патология сердца при неожиданной внезапной смерти у детей раннего возраста // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. I №6. — С. 15-20.

17. Рекомендации РНМОТ и ОССН по диагностике и лечению миокардитов / под ред. Е.В. Шляхто. — М., 2012. — 61 с.

18. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM 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. Journal of the American College of Cardiology 2007; 50 (19): 1914-31.

19. Гиляревский, С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р. Гиляревский. — М.: Медиасфера, 2008. — 324 с.

20. Иванов, Г.Г. Анализ микроальтераций ЭКГ методом дисперсионного картирования в клинической практике / Г.Г. Иванов, А.С. Сула. — М.: Техносфера, 2014. — 104 с.

21. Применение скрининговой компьютерной системы оценки состояния сердца «Кардиовизор» при проведении исследований в ходе лечебно-реабилитационных и профилактических мероприятий: Мед. технология / А.М. Щегольков [и др.]. — М., 2007. — 44 с.

22. Култышкин, И.Ю. Применение метода дисперсионного картирования ЭКГ для выявления изменений функциональных показателей сердечной деятельности у юных спортсменов различных специализаций / И.Ю. Култышкин, М.В. Зверева // Вест. Моск. Гор. Пед. Унив. — 2015. — № 3 (19). — С. 36–44.

References

1. Leonteva I.V. Lectures on cardiology of children's age: Moscow: ID Medpraktika; 2005 (in Russian).

2. Cicilashvili M.U. Sostojaniye serdechno-sosudistoj sistemy I spektr geterofilnih antikardialnih antitel u detej yf fone virusnih I bakterialnih infekcij [The cardiovascular system and the range anticardiolipin heterophilic antibodies in children with viral and bacterial infections] [dissertation]. Moscow (Russia): Russian University of friendship of peoples; 2006. 143 p (in Russian).

3. Shkolnikova M.A. Vestnik aritmologii. 2000; 18: 15-8 (in Russian).

4. Samson A.A., Kishkurno E.P. Medicina neotlozhnyx sostoanij. 2008; 1(14): 19-24 (in Russian).

5. Ruzhencova T.A., Gorelov A.V. Epidemiologija I infekcionnyje bolezni. 2014; 2: 80-7 (in Russian).

6. Uchajkin V.F. Detskij doctor. 1999; 1: 33-7 (in Russian).

7. Derugin M.V., Bojcov S.A. Chronic myocarditis: Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2005 (in Russian).

8. Mason JW, Trehan S, Renlund DG. Myocarditis. In: Willerson JT, ed. Cardiovascular Medicine. 3rd ed. London, UK: Springer; 2007: 1313–1347.

9. Yulish E.I., Nagornaja N.V. Zdorove rebenka. 2007; 2(5): 53-9 (in Russian).

10. Yalymova D.L., Kostuk V.N., Vishnjakov V.V. Kardiosomatika. 2014; 3-4(5):60-3 (in Russian).

11. Tyabut T.D. Noncoronary diseases of the myocardium. Infective endocarditis: a course of lectures. Minsk.: BelMAPO; 2004 (in Russian).

12. D'Ambrosio A, Patti G, Manzoli A, et al. The fate of acute myocarditis between spontaneous improvement and evolution to dilated cardiomyopathy: a review. Heart 2001; 85: 499-504.

13. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart diseases: is there a link. Lancet. 1997; 350:430-6.

14. Polyakov V.P., Nikolaevskij E.N., Pichko A.G. Infectious and noncoronary heart disease (modern aspects of clinic, diagnostics, treatment). Samara; 2010 (in Russian).

15. Ruzhencova T.A., Gorelov A.V., Smirnova T.V. Infekcionnyje bolezni. 2010; 8(3): 39-45 (in Russian).

16. Dancea A., Cute A., Rohlicek C., et al. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2002; 1 (6): 39-45 (in Russian).

17. National Guidelines for the diagnosis and treatment of myocarditis. / Edited by E. V. Shlyakhtor. Moscow; 2012 (in Russian).

18. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM 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. Journal of the American College of Cardiology 2007; 50 (19): 1914-31.

19. Gilyarevskij S.P. Myocarditis: current approaches to diagnosis and treatment. Moscow; 2008 (in Russian).

20. Ivanov G.G., Sula A.S. Analysis microlithiasis ECG by the method of dispersion mapping in clinical practice. Moscow; 2014 (in Russian).

21. Shhegolkov A.M. The application of screening computer system evaluation state of the heart «CardioVisor» when conducting research in the course of treatment and rehabilitation and preventive measures: Medical technology. Moscow; 2007 (in Russian).

22. Kultyshkin I.U., Zvereva M.V. Vestnik Moskovskogo Gorodskogo Pedagogicheskogo Universiteta. 2015; 3(19): 36-44. (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Левина Анастасия Сергеевна — старший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)2342987, e-mail: rossii@mail.ru

Чупрова Светлана Николаевна — старший научный сотрудник отдела реабилитации и восстановительной терапии Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: + 7-929-676-49-78, e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

Шарипова Елена Витальевна — научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Научно-исследовательского института детских инфекций, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: lenowna2000@yandex.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БРУЦЕЛЛЕЗА У ДЕТЕЙ В СТАВРОПОЛЬСКОМ КРАЕ

С.М. Безроднова¹, Н.А. Яценко², И.В. Ковальчук³

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Краевая клиническая инфекционная больница, Ставрополь, Россия

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, Ставрополь, Россия

Clinical and epidemiological features of the brucellosis in children of the Stavropol territory

S.M. Bezrodnova¹, N.A. Yatsenko², I.V. Kovalchuk³

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases, Stavropol, Russia

³Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Stavropol Territory, Stavropol, Russia

Резюме

Цель исследования: изучение клинико-эпидемиологических особенностей бруцеллеза у детей в Ставропольском крае.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости бруцеллезом и выяснена доля бруцеллеза на территории Ставропольского края с 2010 по 2016 г. В работе использовали данные Территориального управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Проанализированы динамические клинические показатели у 17 детей с бруцеллезом, находящихся на лечении и диспансерном наблюдении в Краевой клинической инфекционной больнице. Проанализирована вспышка бруцеллеза в г. Ессентуки в 2016 г. Были использованы следующие методы: библиографический, монографического описания, эпидемиологический, аналитический, статистический.

Результаты. Доля заболеваемости бруцеллезом у детей в Ставропольском крае по сравнению с российскими показателями составила: в 2010 г. — 8,33 %, в 2016 г. — 56 %. Увеличивается бытовой путь заражения, в том числе у детей, заражение которых произошло в собственных хозяйствах родителей. Возраст инфицирования был 12–16 лет (47,06 %), 8–11 лет (35,29 %) и 4–7 лет (17,65 %).

Основными клиническими синдромами являлись: артритический, вегетативный, астенический, лимфопролиферативный, поражение печени, спленомегалия. Не встречались изолированные формы. Преимущественно поражались крупные суставы с нарушением функции суставов I–II степени. Характерно позднее обращение от первичной манифестации, поздно начатое лечение. Этиотропная терапия проводится не менее 4 недель, при наличии кардита — до 16 недель.

Заключение. Эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу в Ставропольском крае остается напряженной на протяжении последних лет. Активная миграция населения из регионов Северо-Кавказского федерального округа способствует этому. Интенсивный показатель заболеваемости бруцеллезом ежегодно превышает средний российский уровень в 5–8 раз. В клинической картине преобладает сочетание локомоторной и вис-

Abstract

Objective: to study the clinical and epidemiological features of brucellosis in children in the Stavropol region.

Materials and methods: Analysis of brucellosis is made and the share of brucellosis in the Stavropol Territory from 2010 to 2014 is clarified. The paper used the data from the Territorial Rospotrebnadzor in the Stavropol Territory. Dynamic clinical indices were analyzed in 17 children with brucellosis under treatment and dispensary observation in the State Budget Institution of Health of the Stavropol Territory «Regional Clinical Hospital of Infectious Diseases». Analyzed an outbreak of brucellosis in Essentuki in 2016. We used the following methods: bibliographic, monographic description, epidemiological, analytical, statistical methods.

Results. The proportion of the incidence of brucellosis in children in Stavropol Krai in comparison with the Russian figures were: in 2010 — 8,33 %, in 2016 — 56 %. A household way of infection increases, including children, who were infected in the farms of their own parents. The age of infection was 12–16 (47,06 %), 8–11 (35,29 %) and 4–7 years (17,65 %).

The main clinical syndromes were: arthritic, vegetative, asthenic, lymphoproliferative syndrome, liver disease, splenomegaly. Isolated forms did not occur. Predominantly, large joints with dysfunction of joints of I–II degree were affected. Late referral after the initial manifestation is typical. Late initiation of treatment. The etiotropic therapy is carried out at least 4 weeks, in the presence of carditis — up to 16 weeks.

Conclusion. The epidemiological situation of brucellosis in the Stavropol territory has been tense in the recent years. The active migration of the population from the regions of the North Caucasus Federal District contributes to this. Intensive incidence rate of brucellosis exceeds the average Russian level by 5–8 times each year.

The combination of the locomotor and visceral forms prevailed in the clinical picture. In dynamics, within 2–7 years persistent asthenovegetative and arthritic changes were formed and frequent exacerbation of bacterial flora and ENT pathology of the gastrointestinal tract was observed.

церальной форм. В динамике в течение 2–7 лет формировались стойкие астеновегетативные и артритические изменения и частое обострение бактериальной флоры оториноларингологической патологии и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: бруцеллез, дети, подростки, клиника, эпидемиология, лечение.

Введение

Бруцеллёз (лат. brucellosis) — зоонозная инфекция, передающаяся от больных животных человеку, характеризующаяся множественным поражением органов и систем организма человека. Синонимы — мальтийская лихорадка, лихорадка Кипра, лихорадка Гибралтара, волнообразная лихорадка, болезнь Брюса, болезнь Банга. В Российской Федерации эпидемиологическая обстановка по бруцеллезу остается неблагоприятной. Около 50% заболевших бруцеллезом людей приходится на Северо-Кавказский регион. Показатели в Ставропольском крае превышают среднероссийские показатели заболеваемости бруцеллезом почти в 8 раз. Основными источниками для людей остаются сохраняющиеся эпизоотии бруцеллеза среди мелкого и крупного рогатого скота. Бруцеллез остается одной из наиболее распространенных инфекций в группе особо опасных зоонозов. Для бруцеллеза характерны многочисленные и разнообразные поражения со стороны различных органов и систем. Очаговые и системные поражения характеризуются ответной воспалительной реакцией организма на возбудитель, местной воспалительной реакцией, аллергической реакцией на циркулирующий эндотоксин и аутоиммунными реакциями организма на циркулирующий возбудитель. Социально-экономической значимостью проблемы бруцеллеза является течение заболевания с развитием хронических форм и инвалидности.

Цель исследования — изучение клинко-эпидемиологических особенностей бруцеллеза у детей в Ставропольском крае.

Задачи исследования

1. Изучить причины и условия заражения бруцеллезом детей в Ставропольском крае в 2010 — 2016 гг.
2. Охарактеризовать особенности клиники бруцеллеза у детей в Ставропольском крае.

Материалы и методы

Проведен анализ заболеваемости бруцеллезом и выяснена доля бруцеллеза на территории Ставропольского края с 2010 по 2016 г. В работе использовали данные Территориального управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю. Про-

Key words: Brucellosis, children, adolescents, clinical picture, epidemiology, treatment.

анализированы динамические клинические показатели у 17 детей с бруцеллезом, находящихся на лечении и диспансерном наблюдении в Краевой клинической инфекционной больнице, а также вспышка в г. Ессентуки в 2016 г. Были использованы следующие методы: библиографический, монографического описания, эпидемиологический, аналитический, статистический.

Результаты и обсуждение

Нами проанализировано 17 случаев бруцеллеза у детей в возрасте от 3 до 17 лет за период 2010 — 2014 г. и вспышка (13 случаев) бруцеллеза в 2016 г. В число анализируемых детей вошли как дети, впервые инфицированные за 5 лет (12 человек), так и дети, которые находились на диспансерном учете в кабинете инфекционных заболеваний, инфицированные в предыдущие годы, а также 13 детей из эпидемиологического очага. Двое детей не наблюдались в г. Ставрополе. Все 17 детей проживали в сельской местности.

Основные неблагоприятные районы для детей выделены красным цветом на рисунке 1.



Рис. 1. Районы Ставропольского края

Основными неблагоприятными районами для детей являются: Нефтекумский (9), Курский (3), Туркменский (1), Кочубеевский (1), Ипатовский (1), Арзгирский (1), Степновский (1). Однако вспышка отмечалась в Предгорном районе (г. Ессентуки).

За период 2010 — 2014 г. заболело бруцеллезом 12 детей до 17 лет. Семьи содержали индивидуальное поголовье сельскохозяйственных животных. Заражение бруцеллезом могло осуществиться как при уходе за больным бруцеллезом поголовьем, так и при употреблении в пищу продуктов живот-

новодства, полученных от больных животных, и не прошедших термическую обработку молочных продуктов домашнего производства (чаще это молоко, рассольный сыр, творог). По результатам эпидемиологических исследований установлено, что у 10 детей в анамнезе употребление молочной продукции домашнего производства, т.е. имела место реализация пищевого пути передачи возбудителя инфекции, из них у 9 детей в семье имелось домашнее хозяйство, у 1 ребенка родители приобретали молочную продукцию с рук. У остальных имел место контактный путь заражения при уходе за больным бруцеллезом поголовьем сельскохозяйственных животных. У одного больного, подростка 17 лет, источник инфекции, пути и факторы передачи возбудителя не установлены. Из 5 детей, находящихся на диспансерном учете в кабинете инфекционных заболеваний, связи с инфицированием в домашнем хозяйстве констатированы у 4 детей, у одного источник не установлен.

Основной возраст инфицирования был 12–16 лет (47,06%), 8–11 лет (35,29%) и 4–7 лет (17,65%). Преобладали мальчики (11).

Нами была использована классификация, предложенная Г.П. Рудневым (1955 г.).

По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная + висцеральная) бруцеллеза.

При госпитализации были выделены следующие клинические синдромы: у всех детей и подростков — артритический и вегетативный, астенический (16), лимфопролиферативный (14), поражение печени (14), спленомегалия (12), поражение нервной системы (3), миокардит (1), миозит (1), вазоспастический (1).

Наиболее часто очаговые поражения наблюдаются со стороны опорно-двигательного аппарата. Поражения суставов наблюдается на всех стадиях и при всех формах развития бруцеллеза. Наблюдаются: артралгии системного характера, чаще в крупных суставах: коленных (13), голеностопных (10), тазобедренных (9), локтевых (7), плечевых (1). Нарушение функции суставов отмечалось I степени — у 8, II степени — у 7, II–III степени — у 2 детей. Сакроилеит установлен у одного ребенка. Наблюдалось двустороннее поражение обоих крестцово-подвздошных сочленений. Ребенок жаловался на постоянные боли, иррадиирующие в поясницу, крестец, ягодицы и бедра, как при сидении, так и при длительном стоянии и ходьбе. Определялась болезненность при пальпации в области крестцово-подвздошных сочленений.

Бруцеллез протекал на фоне обострения сопутствующих заболеваний, преимущественно оториноларингологической патологии (хронического тонзиллита (88,23%), синусита (35,39%), аденоидита (35,29%)) и заболеваний желудочно-кишечного

тракта (билиарной дисфункции желчного пузыря (64,7%); холецистопанкреатита (29,4%), хронических запоров (29,4%).

Анализируя вспышку в г. Ессентуки с 18.07.2016 г. по 15.08.2016 г., выявили, что заболело 15 человек, из них 13 детей. Вероятным источником инфекции послужило индивидуальное поголовье коз с подворья в г. Ессентуки. Окончательный диагноз у 8 человек — острый бруцеллез средней степени тяжести, фаза генерализации инфекции, формирования очаговых поражений, у 7 — острый бруцеллез, латентное течение. У 15 человек острая форма заболевания, у 8 (53,3%) — средняя степень тяжести клинических проявлений, у 7 (46,6%) — латентное течение.

Доминирующие симптомы заболеваний: у 40 % от всех заболевших — подъем температуры до 38–39,0°C, слабость, головная боль — 13,3%, боли в суставах — 6,6%, повышенная потливость — 6,6 %. У 7 человек (46,7%) клинические проявления отсутствовали.

Из числа заболевших 12 — жители г. Ессентуки, 1 — жительница Предгорного района и 2 — жители г. Тимашевска Краснодарского края, временно проживающие в г. Ессентуки. 2 заболевших детей являются родственниками (внуки), остальные — знакомые хозяйки коз. Распределение по полу: мужчин — 11, женщин — 4. Распределение больных по возрастам: 1 год — 1, 2 года — 1, 5 лет — 1, 6 лет — 3, 8 лет — 3, 12 лет — 2, 15 лет — 1, 16 лет — 1. Всего до 17 лет — 13 (86,6%), 20–29 лет — 1, старше 60 лет — 1, взрослых — 2 (13,4%).

Распределение больных по социальным группам: неорганизованные дети — 4 (26,7%), организованные дети — 2 (13,3%), школьники — 7 (46,6%).

Диагностика бруцеллеза включала сочетание эпидемического анамнеза, анализа клинических проявлений, серологических реакций (реакция Райта — 1:200 — 1:6400, реакция Хеддельсона — резко положительная, реакция пассивной гемагглютинации — 1:200 — 1:1600) и кожно-аллергической пробы Бюрне: положительная (свыше 3 см отек) у 65%.

Учитывая высокую частоту встречаемости обострения хронических заболеваний, мы использовали схему лечения антибактериальными препаратами доксициклина. У детей дошкольного и раннего школьного возраста применяли цефтриаксон. Этиотропная терапия проводится не менее 4 недель. В одном случае при наличии кардита антибактериальная терапия применялась до 16 недель.

Кроме антибактериальной терапии, применялась патогенетическая терапия, включающая десенсибилизирующие, антиоксидантные, иммунокорректирующие, нестероидные противовоспалительные средства.

Заболеваемость бруцеллезом в России и в Ставропольском крае показана на рисунке 2.

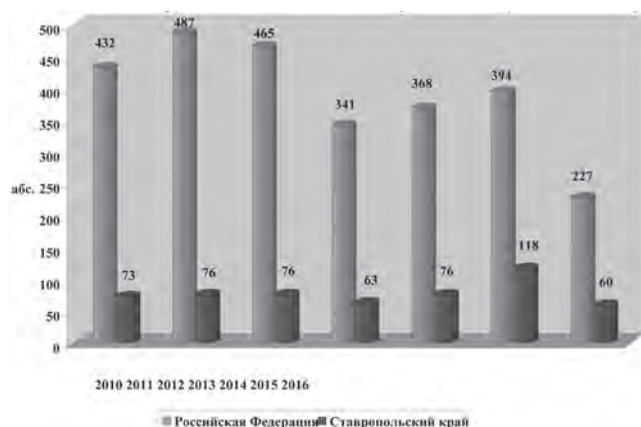


Рис. 2. Заболеваемость бруцеллезом в России и в Ставропольском крае

Доля заболеваемости бруцеллезом в Ставропольском крае по сравнению с российскими показателями составили: в 2010 г. — 16,89%, в 2011 г. — 15,61%, в 2012 г. — 16,34%, в 2013 г. — 17,36%, в 2014 г. — 20,65%, в 2015 г. — 29,95%, в 2016 г. (с января по август) — 26,43%. Таким образом, наблюдается тенденция нарастания доли заболеваемости бруцеллезом в Ставропольском крае по сравнению с Российской Федерацией.

Заболеваемость бруцеллезом в России и в Ставропольском крае детей показана на рисунке 3.

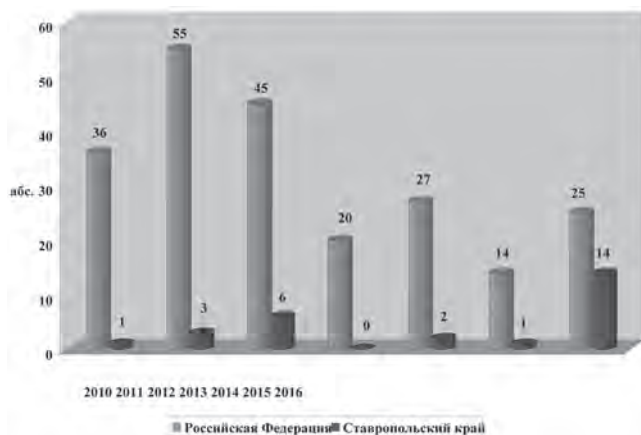


Рис. 3. Заболеваемость бруцеллезом в России и в Ставропольском крае детей

Наибольшая заболеваемость бруцеллезом среди детей в Ставропольском крае наблюдалась в 2012 и в 2016 гг. Доля заболеваемости бруцеллезом у детей в Ставропольском крае по сравнению с российскими показателями составили: в 2010 г. — 8,33%, в 2011 г. — 5,45%, в 2012 г. — 13,33%, в 2014 г. — 7,41%, в 2015 г. — 7,14%, в 2016 г. — 56%.

Основными путями передачи бруцеллеза у детей в Ставропольском крае являлись: контактный,

пищевой. Источником опасных для человека бруцелл в Ставропольском крае являются главным образом коровы (*Brucella abortus*), козы (*Brucella melitensis*), овцы (*Brucella melitensis*), выделяющие возбудителя с молоком, мочой, околоплодными водами. Установлено, что один или оба родителя имели хроническую форму бруцеллеза.

Чаще всего заболевали дети школьного возраста и подростки. По характеру очаговых поражений преобладала комбинированная форма (локомоторная + висцеральная) бруцеллеза.

Заболевание развивалось остро. Наблюдались повышение температуры до 39–40°C, резкая слабость, выраженная потливость, особенно ночью. У всех детей отмечались холодные конечности и гипергидроз ладоней. Затем появлялись жалобы на выраженную боль, отек, покраснение, ограничение движений в суставах.

При поступлении у детей и подростков встречались синдромы, характерные для бруцеллеза: артритический, вегетативный, астенический, лимфопролиферативный, гепатомегалия, спленомегалия. У одного ребенка был миокардит и у одного миозит.

Моноартриты не встречались. Характерны полиартриты. Чаще поражались суставы: коленный, голеностопный, тазобедренный, локтевой.

У всех детей выявились сопутствующие воспалительные заболевания, в основном гастро- и ЛОР-патология.

При анализе вспышки вероятным источником инфекции послужило индивидуальное поголовье коз с подворья жительницы в г. Ессентуки, что подтверждалось результатами исследований биологического материала козы (кровь, молоко), в котором обнаружена ДНК бактерий *Brucella spp.*, а также обнаружением в клиническом материале у 3 больных возбудителя бруцеллеза *Brucella melitensis*, биовар III. Механизм передачи инфекции фекально-оральный, путь передачи пищевой. У 46,7% выявлена латентная форма, у остальных острая. Больные были не привиты в связи с отсутствием эпидемических показаний, так как в предшествующий период в г. Ессентуки регистрировались единичные спорадические случаи заболеваний бруцеллезом у людей.

Диагноз подтверждался реакциями агглютинации (Райта, Хеддельсона) и РПГА с бруцеллезным диагностикумом.

Заключение

Ставропольский край является одним из крупных животноводческих регионов (крупного и мелкого рогатого скота), где сохраняется эпизоотическое неблагополучие по бруцеллезу. Заболеваемость бруцеллезом у детей в Ставропольском крае по сравнению с российскими показателями была высокой в 2012 г. — 13,33% и в 2016 г. — 56%.

Заболеваемость бруцеллезом на территории Ставропольского края выявлена в основном в восточных районах. Все дети — жители сельской местности, инфицировались в собственных фермерских хозяйствах. Установлены семейные очаги заболевания. Чаще болеют мальчики пубертатного периода. Основными клиническими синдромами являлись: артритический, вегетативный, астенический, лимфопролиферативный, поражение печени, спленомегалия. Преимущественно поражались крупные суставы с нарушением функции суставов I—II степени. Динамическое наблюдение за детьми и подростками осуществлялось от 2 до 7 лет. В динамике формировались стойкие астеновегетативные и артритические изменения и частое обострение бактериальной флоры в ЛОР-органах и желудочно-кишечном тракте.

Анализ вспышки показал, что источником инфекции являлись козы, у которых обнаружена ДНК бактерий *Brucella* spp. Путь передачи пищевой. Острая типичная форма выявлена у 53,3% больных, латентная форма — у 46,7%.

Детям, проживающим в сельской местности, имеющим в хозяйстве крупный рогатый скот, овец, необходимо строгое соблюдение ветеринарно-санитарных правил. Обеззараживание молока необходимо посредством кипячения и пастеризации. Вакцинацию проводить в районах, где имеется заболеваемость бруцеллезом среди животных. Специфическая профилактика достигается применением живой противобруцеллезной вакцины, обеспечивающей иммунитет на 1—3 года. Обязательной иммунопрофилактике подлежат дети и подростки, обслуживающие сельскохозяйственных животных.

Авторский коллектив:

Безроднова Светлана Михайловна — заведующая кафедрой педиатрии Ставропольского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-419-90-99, e-mail: ksdstav@rambler.ru

Яценко Наталья Александровна — заведующая вторым детским диагностическим отделением Краевой клинической инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: 8(8652)24-13-61, e-mail: natali.yanet@yandex.ru

Ковальчук Ирина Васильевна — заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Ставропольскому краю, к.м.н.; тел.: 8(8652)28-59-63, e-mail: Kovalchuk_IV@26.rospotrebnadzor.ru

Обязательная диспансеризация детей с бруцеллезом в кабинетах инфекционных заболеваний, госпитализация в острых и при обострении хронического бруцеллеза показана в специализированные инфекционные отделения.

Литература

1. Бруцеллез (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи) / И.В. Санникова [и др.] — Ставрополь, 2015. — 84 с.
2. Желудков, М.М. Бруцеллез в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: дис. ... д-ра мед. наук / М.М. Желудков. — М., 2009. — 263 с.
3. Ляпина, Е.П. Хронический бруцеллез: этиология, патогенез, клиника, лечение / Е.П. Ляпина, А.А. Шульдякова, В.Ф. Спирина. — Саратов, 2011. — 160 с.
4. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals / M.J. Corbel // World Health Organization. — 2006. — 89 p.
5. Villaverde H. Chronic, progressive back pain, fever and a noticeable paravertebral mass / H. Villaverde, E. Gotuzzo, C. Seas // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2011. — Vol. 84 (3). — P.363.

References

1. Brucellosis (clinical, diagnostics, treatment, the organization of medical care / I.V. Sannikova et al. — Stavropol, 2015. — 84 p.
2. Zheludkov M.M. Brucellosis in Russia: modern epidemiology and laboratory diagnostics [dissertation] Moscow (Russia): 2009. — 263 p.
3. Liapina E.A. Chronic brucellosis: etiology, pathogenesis, clinical, treatment / E.A. Liapina, A.A. Chuldiakova, V. Spirina. — Saratov, 2011. — 160 p.
4. Corbel M.J. Brucellosis in humans and animals / M.J. Corbel // World Health Organization. — 2006. — 89 p.
5. Villaverde H. Chronic, progressive back pain, fever and a noticeable paravertebral mass / H. Villaverde, E. Gotuzzo, C. Seas // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. — 2011. — Vol. 84 (3). — P.363.

ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН В 2015 ГОДУ

Р.Г. Яппаров, Г.Р. Габитова

Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан, Уфа, Россия

Epidemiological situation on HIV infection in the Republic of Bashkortostan in 2015

R.G. Yapparov, G.R. Gabitova

Republican Center for Prophylaxis and Fight Against AIDS and Infectious Diseases in Bashkortostan, Ufa, Russia

Резюме

В Республике Башкортостан сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции, продолжается распространение вируса иммунодефицита человека среди населения и увеличение кумулятивно-го числа инфицированных и больных.

Цель исследования: характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан и городе Уфе.

На основании медицинской документации (учетной формы № 058/у «Экстренное извещение об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, необычной реакции на прививку», карты эпидемиологического обследования очага ВИЧ-инфекции, карты амбулаторного больного) было проанализировано 23 143 случая ВИЧ-инфекции, 5343 случая смерти ВИЧ-инфицированных больных.

В результате исследования выявлены тенденции распространения ВИЧ-инфекции в республике: рост числа вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц (2015 г. — 2907 новых случаев ВИЧ-инфекции, 2014 г. — 2862 случая, 2013 г. — 2475 случаев); сохранение высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией (71,39 на 100 000 населения); увеличение удельного веса полового пути передачи ВИЧ (51,42 %), реализуемого как при гетеросексуальных контактах, так и в группе мужчин, практикующих сексуальные контакты с мужчинами (МСМ) (48 случаев); рост на 37,9 % числа умерших ВИЧ-инфицированных от всех причин и в том числе вследствие ВИЧ-инфекции; преобладание среди ВИЧ-инфицированных на момент выявления возрастной категории от 31 до 40 лет (48,8 %).

Сложившаяся ситуация требует принятия неотложных мер по стабилизации и снижению заболеваемости ВИЧ-инфекцией, включающей в том числе проведение профилактической работы с работающим населением.

Ключевые слова: Республика Башкортостан, город Уфа, ВИЧ-инфекция, эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции.

Abstract

In the Republic of Bashkortostan the intense epidemiological situation on HIV infection remains, spread of a human immunodeficiency virus among the population and augmentation of cumulative number infected and patients continues.

Research objective: detection of nature of epidemic process of HIV infection in the Republic of Bashkortostan and the city of Ufa.

On the basis of medical documentation: a registration form No. 058/at "Emergency notice on an infectious disease, food poisoning, unusual reaction to an inoculation", the card of epidemiological inspection of the center of HIV infection, the card of an ambulatory, — 23 143 cases of HIV infection, 5343 cases of death of HIV-positive patients were studied.

As a result of research tendencies of spread of HIV infection in the republic are taped: body height of number of again taped HIV-positive persons (2015 — 2 907 new cases of HIV infection, 2014 — 2 862 case, 2013 — 2 475 cases); conservation of a high incidence of HIV infection (71,39 on 100 000 population); augmentation of specific gravity of a sexual way of transfer of the HIV (51,42 %) realized both at heterosexual contacts and in group of men who have sex with men (48 cases); growth by 37,9 % of number of the died HIV-positive people of all reasons and, including, owing to HIV infection; prevalence among HIV-positive people at the time of identification of an age category from 31 to 40 years (48,8 %).

Current situation demands acceptance of urgent measures for stabilization and depression of a case rate the HIV infection including carrying out scheduled maintenance with the working population.

Key words: The Republic of Bashkortostan, City Ufa, HIV infection, an epidemic situation on HIV infection.

Введение

По данным Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИД,

каждый год в Российской Федерации число ВИЧ-инфицированных увеличивается в среднем на 10%.

Случаи ВИЧ-инфекции зарегистрированы во всех субъектах Российской Федерации. Высокая пораженность ВИЧ-инфекцией (более 0,5% среди всего населения) в 2015 г. была зарегистрирована в 26 регионах, где проживало 41,5% населения страны [1].

В Республике Башкортостан (РБ) ситуация по ВИЧ-инфекции напряженная. Несмотря на все усилия по противодействию распространению ВИЧ-инфекции, число новых случаев продолжает нарастать, увеличивается общее количество больных и число смертей среди ВИЧ-инфицированных, происходит смещение инфекции из уязвимых групп населения в общую популяцию.

Распространение ВИЧ-инфекции представляет угрозу сохранению численности населения, нормальному функционированию системы здравоохранения, влияет на социальную и экономическую жизнь общества. Половой путь передачи ВИЧ обуславливает преимущественное заражение экономически активной части населения. Смерть больных через 10 лет после заражения увеличивает общую смертность среди лиц активного возраста, что, в свою очередь, ведет к уменьшению рождаемости [2]. ВИЧ-инфекция становится мощным фактором, вызывающим уменьшение численности населения и средней продолжительности жизни. Для стран с отрицательным приростом населения, таких как Россия, масштабная эпидемия ВИЧ-инфекции может усугубить демографические проблемы.

Болезнь и смерть лиц в наиболее работоспособном возрасте приводит к уменьшению трудовых ресурсов. Больные СПИДом теряют трудоспособность, отмечается снижение не только численности, но и качества рабочей силы.

Цель исследования — выявить характер эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан и г. Уфе.

Материалы и методы

Материалом послужила медицинская документация: учетная форма № 058/у «Экстренное изве-

щение об инфекционном заболевании, пищевом отравлении, необычной реакции на прививку», карты эпидемиологического обследования очага ВИЧ-инфекции, карты амбулаторного больного, база персонифицированного учета лиц с ВИЧ-инфекцией Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Проанализированы данные о 23 143 случаях ВИЧ-инфекции и 5343 случаях смерти лиц, инфицированных ВИЧ.

Результаты и обсуждение

За весь период наблюдения, начиная с 1987 г., в Республике Башкортостан лабораторно выявлено 23 143 ВИЧ-инфицированных, умерло — 5343 чел. (в том числе прибывших из других регионов — 139 чел.), выбыло за пределы республики — 2498 чел. (в том числе прибывших из других регионов — 622 чел.). Прибыли из других регионов РФ и взяты на учет 940 чел.

На 31.12.2015 г. в медицинских организациях республики подлежали учету 17 025 пациентов, в том числе мужчин — 10 673 (62,7%), женщин — 6352 (37,3%). Среди всех ВИЧ-инфицированных городское население составляло 9597 чел. (56,37%), сельские жители — 5236 чел. (30,75%), находятся в УФСИН России по РБ — 1615 чел. (9,49%), лица без определенного места жительства — 577 чел. (3,39%).

С 1987 г. в городском округе (ГО) г. Уфы выявлен 5651 случай поражения ВИЧ-инфекцией. На 31.12.2015 г. уровень распространенности ВИЧ-инфекции составляет 510,6 на 100 тыс. населения, что больше республиканского показателя на 22,1% (418,1). В 3 административных районах ГО г. Уфы пораженность населения выше, чем в среднем по городу: Калининский (699,1), Ленинский (634,9), Орджоникидзевский (607,3), в шести административных районах выше, чем по республике: Калининский (699,1), Ленинский (634,9), Орджоникидзевский (607,3), Демский (489,1), Кировский (468,7), Октябрьский районы (431,1) (табл. 1).

Таблица 1

Численность лиц, инфицированных ВИЧ в г. Уфе на 31.12.2015 г.

Территория	Мужчины	Женщины	Состоит на учете	Показатель пораженности на 100 000 населения
Уфа (всего)	3455	2196	5651	510,6
— Октябрьский район	624	403	1027	431,1
— Демский район	212	121	333	489,1
— Кировский район	416	288	704	468,7
— Орджоникидзевский район	641	414	1055	607,3
— Советский район	397	236	633	360,6
— Калининский район	858	543	1401	699,1
— Ленинский район	307	191	498	634,9

В 2015 г. в республике зарегистрировано 2907 новых случаев ВИЧ-инфекции (2013 г. — 2475 случаев, 2014 г. — 2862). Показатель заболеваемости составил 71,3 на 100 000 населения, что выше уровня 2014 г. (70,3) на 1,5% [3]. В 2015 г. в УФСИН России по Республике Башкортостан выявлено 548 чел. (18,9% всех новых случаев) (2013 г. — 340 чел. (13,7%), 2014 г. — 373 чел. (13%)).

В республике с начала регистрации случаев ВИЧ-инфекции с 1987 по 2001 г. наблюдался рост заболеваемости, далее снижение с 2002 по 2005 г., с 2006 г. показатель заболеваемости ежегодно возрастал, достигнув в отчетном году самого высокого показателя. Однако следует отметить, что с 2012 г. темпы прироста заболеваемости замедлились (рис. 1).

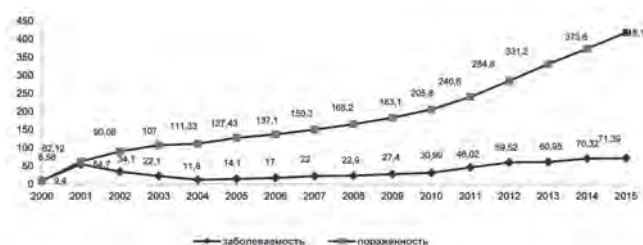


Рис. 1. Динамика заболеваемости и пораженности ВИЧ-инфекцией в Республике Башкортостан в 2000 — 2015 гг. (на 100 000 населения)

Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией в г. Уфе отражает эпидемиологический процесс, происходящий в республике: с 2004 г.а заболеваемость постоянно растет, и в 2015 г. ее уровень достиг 76,1 на 100 тыс. населения, превысив республиканский показатель (71,3) на 6,7%. В 4 административных районах ГО г. Уфы заболеваемость выше, чем в среднем по городу: Орджоникидзевский (113,4), Ленинский (102), Калининский (100,8) и Демский (79,8) районы.

В Республике Башкортостан среди подлежащих учету пациентов половым путем инфицированы 51,4% ВИЧ-инфицированных (7788 чел.), в основном через гетеросексуальные контакты, но 48 пациентов указали на гомосексуальные связи; 46,8% пациентов — парентеральным путем (7091 чел.); 1,2% — инфицировались от ВИЧ-инфицированных матерей вертикальным путем (187 детей с перинатальным контактом), в 0,53% случаев путь инфицирования установить не удалось (81 чел.), через грудное молоко — 0,01% (1 ребенок).

В 2000 г. 89,2% вновь выявленных ВИЧ-инфицированных заразились при употреблении инъекционных наркотиков. Вплоть до 2006 г. парентеральный путь передачи являлся преоблада-

ющим. Начиная с 2007 г., соотношение полового и наркозависимого путей передачи остается практически неизменным, в среднем 53,9% вновь выявленных больных инфицируются ВИЧ во время незащищенных половых контактов. Однако необходимо отметить, что в 2011 г. наблюдался рост передачи ВИЧ-инфекции при внутривенном употреблении наркотиков (с 42,4% в 2010 г. до 49,2% в 2011 г.).

В г. Уфе превалирует парентеральный путь передачи ВИЧ-инфекции, за весь период наблюдения его доля составляет 53,6%, половым путем инфицировались 44,7%, вертикальным — 1,7%.

С начала регистрации заболевания в республике возрастная структура ВИЧ-инфицированных заметно изменилась. Следует отметить тревожную ситуацию с ростом инфицирования населения в возрасте 30 — 39 лет (с 22,3% в 2000 г. до 48,8% в 2015 г.) и в возрасте 40 — 49 лет (с 3,3% в 2000 г. до 14,2% в 2015 г.). Указанные возрастные группы, как правило, остаются вне действия адресных профилактических программ, проводимых среди работающего населения.

В остальных возрастных группах зарегистрировано снижение инфицирования, в том числе доли лиц в возрасте 20 — 29 лет среди впервые выявленных инфицированных ВИЧ (69% в 2000 г. и 29% в 2015 г.) (рис. 2).

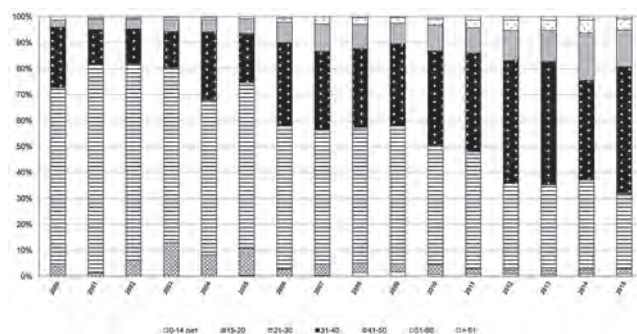


Рис. 2. Возрастная структура впервые выявленных ВИЧ-инфицированных в Республике Башкортостан в 2000 — 2015 гг.

Среди подлежащих учету основная роль в эпидпроцессе сохраняется за неработающими людьми (46,7%). Лишь четверть ВИЧ-инфицированных (25,5%) работает. В социальной структуре ВИЧ-инфицированных лица, находящиеся в учреждениях УФСИН России по РБ, составляют 9,4% состоящих на учете, служащие — 3,4%, дети — 1,13%. Прочее население (студенты, пенсионеры, инвалиды и др.) составляет 13,6% (рис. 3).

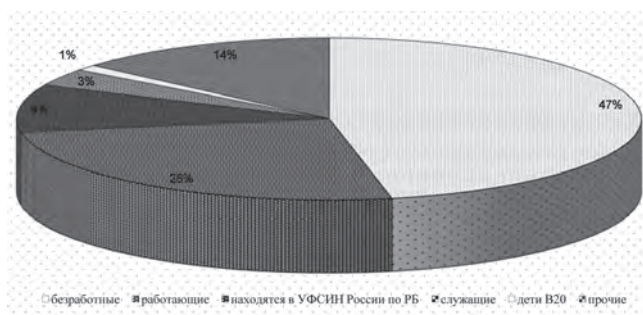


Рис. 3. Социальный состав ВИЧ-инфицированных, состоящих на учете в Республике Башкортостан

В 2015 г. среди вновь выявленных ВИЧ-инфицированных доля безработных составляет 31,6%, рабочих — 19,8%, лиц, находящихся в местах лишения свободы, — 18,8%, служащих — 1,7%.

Прочие категории (дети, студенты, учащиеся, пенсионеры, инвалиды, лица с неуточненным статусом) составляют до 28% пациентов.

Характерными чертами развития эпидемического процесса являются увеличение числа больных ВИЧ-инфекцией в стадии вторичных заболеваний, рост смертности среди ВИЧ-инфицированных пациентов. За весь период наблюдения в Республике Башкортостан умерли 5343 ВИЧ-позитивных пациента, в том числе у 1548 чел. (28,9%) ВИЧ-инфекция стала непосредственной причиной смерти [3].

Основную долю умерших ВИЧ-инфицированных составляют мужчины — 3975 чел. (74,4%), что в 3 раза больше, чем женщин — 1368 чел. (25,6%). При этом 51,7% составили лица в возрасте 31 — 40 лет (2764 чел.).

В 2015 г. зарегистрировано 1051 умершее лицо с ВИЧ-инфекцией (6,2% от подлежащих учету), что выше уровня 2014 г. на 37,9% (рис. 4).

В 2015 г. в структуре причин смерти ВИЧ-положительных лиц лидирующую позицию (55,7%

от всех случаев летальных исходов) занимают причины, не связанные с ВИЧ-инфекцией, от них умерло 586 чел. (рис. 5, табл. 2). Наибольший удельный вес принадлежит соматическим заболеваниям (заболевания желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, сердечно-сосудистые заболевания) — 29,5% (310 чел.).

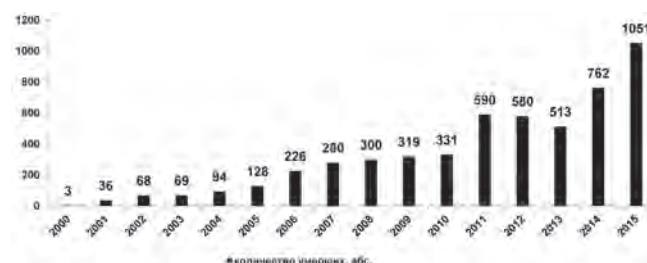


Рис. 4. Динамика зарегистрированных случаев смерти ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Башкортостан в 2000 — 2015 гг.

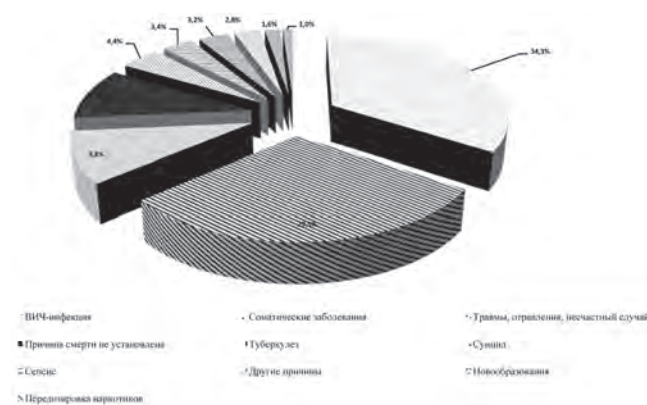


Рис. 5. Структура причин смерти ВИЧ-инфицированных лиц в Республике Башкортостан в 2015 г.

Таблица 2

Структура причин смерти ВИЧ-позитивных лиц в Республике Башкортостан в 2015 г.

Количество случаев смерти ВИЧ-инфицированных в 2015 г.						
По причине ВИЧ-инфекции		Причина не установлена		Причина не связана с ВИЧ-инфекцией		
абс.	%	абс.	%	причина	абс.	%
360	34,3	105	10	Всего:	586, в том числе:	55,7
в том числе от СПИД 279 чел.	26,5			— передозировка наркотиков	11	1,05
				— травмы	52	4,95
				— туберкулез	46	4,4
				— сепсис	34	3,24
				— болезни органов дыхания	72	6,85
				— несчастный случай	7	0,67
				— новообразования	17	1,62
				— болезни желудочно-кишечного тракта	137	13
				— болезни сердечно-сосудистой системы	101	9,6
				— другие	29	2,76
				— суициды	36	3,43
				— отравления	44	4,19

Существенная доля летальных исходов (21,8%) обусловлена травмами, отравлениями, несчастными случаями, суицидами и т.д. (230 чел.). Туберкулез стал причиной смерти у 4,4% ВИЧ-инфицированных пациентов (46 чел.).

ВИЧ-инфекция является второй значимой причиной смерти ВИЧ-инфицированных лиц, на ее долю приходится 34,3% (360 чел.), в том числе 279 случаев летальных исходов связаны с состояниями, относящимися к СПИД (26,5% всех летальных исходов). В 10% случаев причина смерти ВИЧ-инфицированных лиц не установлена.

Заключение

Таким образом, эпидемиологическая ситуация как в целом по республике, так и в г. Уфе отражает общероссийские тенденции и характеризуется ростом числа вновь выявленных ВИЧ-инфицированных лиц, сохранением высокого уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией, продолжающимся ростом удельного веса полового пути передачи ВИЧ, реализуемого как при гетеросексуальных контактах, так и в группе MSM, ростом числа умерших ВИЧ-инфицированных от всех причин и в том числе вследствие ВИЧ-инфекции, преобладанием среди ВИЧ-инфицированных на момент выявления лиц возрастной категории от 31 до 40 лет (48,8%) [3].

Сохраняющийся высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией, не снижающиеся темпы прироста новых случаев заражения, «взросление»

популяции вновь выявленных больных и переход из уязвимых групп в общее население (за счет роста полового пути передачи) свидетельствуют о необходимости увеличения обследования на ВИЧ и проведения профилактической работы с работающим населением [4].

Литература

1. Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2015 г.». — Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями.
2. Покровский, В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2001. — № 1. — С. 7–10.
3. ВИЧ-инфекция в ПФО в 2015 году / Н.Н. Носов [и др.] // ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. — № 62. — С. 3, 9, 15.
4. Погорелова, Э.И. О совершенствовании государственного статистического наблюдения по ВИЧ-инфекции / Э.И. Погорелова // Здравоохранение Российской Федерации. — 2008. — № 3. — С. 8–11.

References

1. Help «HIV-infection in Russian Federation at 31.12.2015» Federal scientific and methodological center for prevention and control of AIDS and infectious diseases;
2. Pokrovsky, V.I. Clinical classification of HIV infection/ V. I. Pokrovsky, Pokrovsky V. V., Yurin O. G. // Epidemiology and infectious diseases. — 2001. — №1. — Pp. 7-10;
3. HIV infection in the Volga Federal district in 2015/N.N. Nosov [et al.]/HIV infection. Newsletter No. 62. - S. 3, 9, 15;
4. Pogorelova E. I. improvement Of state statistical observations on HIV / Pogorelova E. I. // Health of the Russian Federation. — 2008. — № 3 — Pp. 8-11.

Авторский коллектив:

Яппаров Рафаэль Галиевич — главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан, тел. 8(347)251-11-36, e-mail: rafdok@yandex.ru

Габитова Гюзель Римовна — заместитель главного врача по организационно-методической работе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан; тел.: 8(347)251-11-27, e-mail: grgabitova@mail.ru

РОЛЬ И МЕСТО ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ И ROC-АНАЛИЗА В РЕШЕНИИ МЕДИЦИНСКИХ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ЗАДАЧ

С.Г. Григорьев, Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко

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

The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task

S.G. Grigoryev, Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko

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

Резюме

Диагностика, наряду с профилактикой и лечением, является основой медицинской науки и практики. За свою историю медицина накопила множество диагностических методов различных заболеваний и патологических состояний. Тем не менее, и в настоящее время разрабатываются и рекомендуются к применению новые тесты, методы и инструменты. В качестве методов оценки их диагностической способности используются такие показатели, как чувствительность и специфичность, которые определяются на основе построения четырехпольных таблиц сопряженности или метода ROC-анализа с построением ROC-кривой (Receiver operating characteristic). Четырехпольная таблица используется в случае оценки метода, который подтверждает или отрицает диагноз — качественный показатель. ROC-кривая, являясь графиком, позволяет дать оценку качеству модели по разделению двух классов на основе определения точки отсечения непрерывного или дискретного количественного признака.

В статье представлен метод логистической регрессии в качестве инструмента по разработке математико-статистической модели прогноза вероятности наступления интересующего исследователя события при наличии двух возможных вариантов исхода. В качестве инструмента оценки качества модели избран и детально описан метод ROC-анализа. Возможности названных методов продемонстрированы на реальном примере создания и оценки эффективности (чувствительности и специфичности) модели прогноза вероятности развития у детей с atopическим дерматитом осложнения в форме пиодермита.

Ключевые слова: математико-статистическая модель, логистическая регрессия, ROC-анализ, чувствительность диагностического метода, специфичность диагностического метода, atopический дерматит.

Abstract

Diagnostics, equally with prevention and treatment, is a basis of medical science and practice. For its history the medicine has accumulated a great variety of diagnostic methods for different diseases and pathologic conditions. Nevertheless, new tests, methods and tools are being developed and recommended to application nowadays. Such indicators as sensitivity and specificity which are defined on the basis of fourfold contingency tables construction or ROC-analysis method with ROC — curve modelling (Receiver operating characteristic) are used as the methods to estimate the diagnostic capability. Fourfold table is used with the purpose to estimate the method which confirms or denies the diagnosis, i.e. a quality indicator. ROC-curve, being a graph, allows making the estimation of model quality by subdivision of two classes on the basis of identifying the point of cutting off a continuous or discrete quantitative attribute.

The method of logistic regression technique is introduced as a tool to develop some mathematical-statistical forecasting model of probability of the event the researcher is interested in if there are two possible variants of the outcome. The method of ROC-analysis is chosen and described in detail as a tool to estimate the model quality. The capabilities of the named methods are demonstrated by a real example of creation and efficiency estimation (sensitivity and specificity) of a forecasting model of probability of complication development in the form of pyodermitis in children with atopic dermatitis.

Key words: mathematical-statistical model, logistic regression, ROC-analysis, sensitivity of diagnostic method, specificity of diagnostic method, atopic dermatitis.

В медицинской науке и практике одним из решающих является вопрос диагностики. Решение диагностической задачи — повседневность любого практикующего врача. При этом, наряду с большим количеством проверенных методов диагностики, зарекомендовавших себя многолетней практикой, постоянно появляются новые, бази-

рующиеся на последних достижениях науки, техники и информационных технологий, которые требуют подтверждения своей диагностической способности [1, 2].

Настоящая статья посвящена оценке диагностической способности количественного показателя, являющегося непрерывной или дискретной

величиной. Предметом изучения стал метод диагностики, разработанный с помощью логистической регрессии, а в качестве инструмента оценки его диагностической способности — метод ROC-анализа. Логистическая регрессия применяется для решения задач отнесения исследуемого объекта к одной из двух ранее известных групп [2, 3, 4]. ROC-анализ тесно связан с логистической регрессией и, являясь, по сути, завершающим этапом разработки наиболее адекватной модели, применяется для оценки ее качества. Он позволяет проанализировать чувствительность и специфичность, подобрать порог отсечения и выбрать модель с наилучшей прогностической силой [5, 6, 7].

Построение моделей для показателей состояния многомерных медицинских систем в зависимости от воздействующих на них факторов является важной задачей статистического анализа, выполняемого исследователями с применением современных информационных технологий [3, 7, 8, 9]. С помощью модели решают основные задачи исследования, среди которых изучение характера изменения показателя при изменении действующих на систему факторов; оценка степени влияния факторов на величину показателя-отклика; прогнозирование показателя-отклика для заданных уровней факторов; определение оптимальных уровней факторов для получения требуемых или желаемых значений показателей состояния системы. Построение таких моделей проводится на основе выборочного наблюдения, по результатам которого формируется исходная база данных (обучающей информации), представляющая собой матрицу наблюдений с числом строк, равным числу наблюдавшихся объектов, и числом столбцов, равным числу контролируемых факторов и моделируемого показателя-отклика на воздействующие факторы.

Наряду с дисперсионным анализом, регрессионным анализом, анализом времени жизни, весомое место занимает логистическая регрессия как разновидность множественной регрессии, общее назначение которой состоит в анализе связи между несколькими независимыми переменными (называемыми также регрессорами или предикторами) и зависимой переменной (откликом). Логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная является бинарной (т.е. может принимать только два значения). Прогнозируемым откликом в этом случае является вероятность наступления положительного события для конкретного испытуемого (больной/здоровый, ухудшение состояния/улучшение состояния, исход тяжелой травмы благополучный/летальный и т.д.). Возможный вариант решения является непрерывной величиной, значение которой может находиться в интервале от 0 до 1. Значение откли-

ка, близкое к 0, говорит о малой вероятности наступления интересующего нас исхода, и напротив — значение, близкое к 1, говорит в пользу высокой вероятности наступления этого исхода [3, 4].

Что является положительным событием, а что отрицательным, зависит от конкретной задачи. Например, в случае если прогнозируется вероятность наличия заболевания, то положительным исходом будет класс «Больной пациент», отрицательным — «Здоровый пациент». И наоборот, если необходимо определить вероятность того, что человек здоров, то положительным исходом будет класс «Здоровый пациент» и т.д.

Так как результат решения диагностической задачи по логистической регрессионной модели не дает однозначного ответа, а лишь предлагает вероятность одного из двух заданных состояний, то естественным является вопрос, какое же решение принять в каждой конкретной ситуации. В связи с этим принято, что прогноз положительного эффекта дается при его вероятности $>0,5$, отрицательного — при его вероятности $\leq 0,5$. Для более точного решения поставленной задачи, соответствующего конкретной ситуации, используется ROC-кривая (ROC — Receiver operating characteristic), которая, являясь графиком, позволяет дать оценку качеству модели по разделению двух классов [5–7]. По оси ординат обозначена частота истинно положительных результатов (чувствительность), по оси абсцисс — частота ложноположительных результатов (1 минус специфичность) по всему диапазону точек разделения. Значения по осям соответствуют вероятностям от 0 до 1 (т.е. от 0 до 100%). В результате вырисовывается некоторая кривая (рис. 1). График часто дополняют прямой $y = x$.

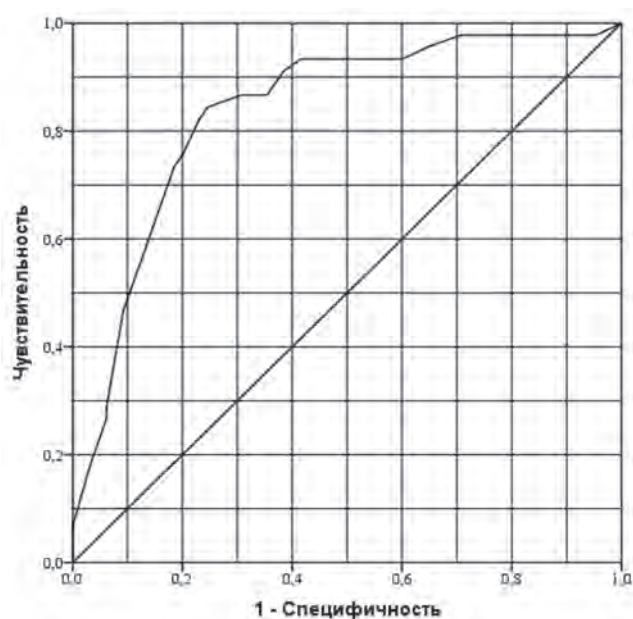


Рис. 1. Пример ROC-кривой

Поскольку классов два, один из них называется классом с положительными исходами, второй — с отрицательными исходами. ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, возможно получить то или иное разбиение на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value), которая является наиболее адекватной точкой отсечения одной диагностируемой группы от другой. Как правило, этой точкой является точка, ближе всего расположенная к верхнему левому углу графика или максимально удаленная от диагональной прямой линии.

Для идеального классификатора график ROC-кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 1,0, или 100% (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

На рисунке 1 такой точкой может быть точка для 0,8 (80%) чувствительности и 0,22 1-специфичности (соответствует специфичности, равной 78%).

Кроме графика ROC-кривой, для оценки качества модели используется характеристика площади под кривой ROC AUC (Area under ROC). С большими допущениями можно считать, что чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Вся площадь в рамках осей графика равна 1, а площадь под кривой — в долях 1. Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели:

- 0,9–1,0 — отличное;
- 0,8–0,9 — очень хорошее,
- 0,7–0,8 — хорошее;
- 0,6–0,7 — среднее;
- 0,5–0,6 — неудовлетворительное.

Однако следует отметить, что показатель AUC предназначен скорее для сравнительного анализа нескольких моделей и не содержит никакой информации о чувствительности и специфичности модели. В нашем случае (см. рис. 1) площадь под кривой равна $0,836 \pm 0,04$ (95% доверительный интервал 0,758–0,914), что свидетельствует об очень хорошем качестве полученной модели.

Для единого понимания трактовки оценок качества тестируемого метода диагностики приняты

определенные характеристики (дефиниции). Исходные данные, на основе которых рассчитываются характеристики метода, задаются в виде четырехпольной таблицы (табл. 1).

Таблица 1

Четырехпольная таблица исходных данных, на основе которых рассчитываются характеристики метода

Решение по тестируемому методу	Фактическое состояние объектов	
	положительное	отрицательное
Положительное	TP	FP
Отрицательное	FN	TN

Определения характеристик следующие:

— TP (True Positives) — верно классифицированные положительные примеры (истинно положительные случаи);

— TN (True Negatives) — верно классифицированные отрицательные примеры (истинно отрицательные случаи);

— FN (False Negatives) — положительные примеры, классифицированные как отрицательные (ошибка I рода). Это так называемый «ложный пропуск» — когда интересующее нас событие ошибочно не обнаруживается (ложноотрицательные примеры);

— FP (False Positives) — отрицательные примеры, классифицированные как положительные (ошибка II рода). Это ложное обнаружение, т.к. при отсутствии события ошибочно выносится решение о его присутствии (ложноположительные случаи).

При анализе качества диагностического теста чаще оперируют не абсолютными показателями, а относительными — долями, выраженными в процентах, которые транслируются в такие определения, как: чувствительность и специфичность метода.

Чувствительность (Sensitivity) — это и есть доля истинно положительных случаев, которые были правильно идентифицированы тестируемым методом:

$$Se = \frac{TP}{TP + FN} \times 100\%.$$

Специфичность (Specificity) — доля истинно отрицательных случаев:

$$Sp = \frac{TN}{TN + FP} \times 100\%.$$

Модель с высокой чувствительностью часто дает истинный результат при наличии положительного исхода (обнаруживает положительные примеры). Наоборот, модель с высокой специфичностью чаще дает истинный результат при наличии отрицательного исхода (обнаруживает отри-

цательные примеры). Если рассуждать в терминах медицины — задачи диагностики заболевания, где модель классификации пациентов на больных и здоровых называется диагностическим тестом, то получится следующее:

1. Чувствительный диагностический тест проявляется в гипердиагностике — максимальном предотвращении пропуска больных. Допущение повышенной чувствительности приемлемо при разработке скрининговых методов диагностики, где гипердиагностика оправдана.

2. Специфичный диагностический тест диагностирует только подлинно больных. Это важно в случае, когда, например, лечение больного связано с серьезными побочными эффектами и гипердиагностика не желательна.

Не вызывает сомнения, что определение положительного и отрицательного события зависит от конкретной задачи. В одном случае положительным исходом будет класс «Больной пациент», отрицательным — «Здоровый пациент», в другом случае может быть и наоборот.

Идеальная модель обладает 100% чувствительностью и специфичностью. Однако на практике добиться этого невозможно, более того, невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс находится с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение определяется соотношением чувствительности и специфичности. В этих случаях принято говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value). Порог отсечения нужен для того, чтобы применять модель на практике, а именно относить новые примеры к одному из двух классов. Для уточнения оптимального порога нужно задать критерий его определения, т.к. в разных задачах присутствует своя оптимальная стратегия. Критериями выбора порога отсечения могут выступать:

1. Требование минимальной величины чувствительности модели. Например, нужно обеспечить чувствительность теста не менее 80%. В этом случае оптимальным порогом будет максимальная специфичность, которая достигается при 80% чувствительности.

2. Требование максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели, т.е.

$$\text{Cutt_off} = \max (\text{Se} + \text{Sp}).$$

3. Требование баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $\text{Se} \approx \text{Sp}$:

$$\text{Cutt_off} = \min |\text{Se} - \text{Sp}|.$$

Последовательность и технику применения ROC-кривой продемонстрируем на конкретном примере.

Поставлена задача разработать математико-статистическую модель прогноза вероятности развития осложнения атопического дерматита в форме пиодермита у детей, пролеченных в стационаре и катamnестически наблюдавшихся в течение года после выписки [2]. На этапе одномерного анализа из общей совокупности первичных данных определены факторы (признаки), выявляемые при сборе анамнестических особенностей ребенка, наблюдавшиеся в возрасте до одного года и достоверно связанные с развитием осложнения атопического дерматита в форме пиодермита. Характерной особенностью этих признаков с позиций статистического анализа данных является их дихотомический характер — регистрация признака на двух уровнях: наличие его проявления или отсутствие. Дихотомическим является и признак-отклик — наличие или отсутствие осложнения атопического дерматита в форме пиодермита в течение годового катamnестического наблюдения после выписки из стационара. Именно преимущественно дихотомический характер предиктных признаков, а также признака отклика является весомым аргументом при выборе математико-статистического метода моделирования вероятности развития осложнения в пользу метода логистического регрессионного анализа. Селектированная с помощью этого метода модель предназначена для определения индивидуального прогноза вероятности возникновения осложнения атопического дерматита в форме пиодермита на первичном приеме. Признаки, включенные в модель, и их коэффициенты с уровнем значимости приведены в таблице 2.

Таблица 2

Признаки, включенные в модель прогноза вероятности развития осложнений атопического дерматита в форме пиодермита

Наименование признаков		Уровни признаков	Код признаков	Коэффициент (В)	Уровень значимости, р
Прием антибиотиков ребенком в возрасте до года	Да — 1, Нет — 0	X1	1,07	0,029	
Атопический дерматит в анамнезе	Да — 1, Нет — 0	X2	0,72	0,153	
В анамнезе заболевания гепато-билиарной системы	Да — 1, Нет — 0	X3	1,40	0,009	

Окончание таблицы 2

Наименование признаков		Уровни признаков	Код признаков	Коэффициент (В)	Уровень значимости, р
В анамнезе заболевания проявления аллергии	Да – 1, Нет – 0	X4	0,89	0,095	
Болезни кожи в возрасте до года	Да – 1, Нет – 0	X5	2,52	0,000	
Константа			-2,28	0,002	

Модель имеет вид:

$$y = \exp(-2,28 + X1 \times 1,07 + X2 \times 0,72 + X3 \times 1,40 + X4 \times 0,89 + X5 \times 2,52) / (1 + \exp(-2,28 + X1 \times 1,07 + X2 \times 0,72 + X3 \times 1,40 + X4 \times 0,89 + X5 \times 2,52)).$$

Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретного больного, рассчитывается «у» — вероятность развития осложнения атопического дерматита в форме пиодермита. Если рассчитанное значение «у» равно или больше 0,5, то данного больного следует отнести в группу больных, у которых дерматит будет сопровождаться пиодермитом. Если же рассчитанное значение «у» меньше 0,5, то данного больного следует отнести в группу больных, у которых такого осложнения, вероятнее всего, не будет. Статистическая значимость модели оказалась вполне достаточной ($p < 0,001$). Классификационная способность модели определялась по данным обучающей выборки и составила 78,2%. Чувствительность модели оказалась равной 80,0%, а специфичность — 75,6% (табл. 3).

Таблица 3

Классификационная таблица обучающей информации по модели

Результаты прогноза	Результат наблюдения		Процент совпадения
	с осложнением	без осложнения	
С осложнением	52	13	80,0%
Без осложнения	11	34	75,6%

Проведена оценка качества созданной модели с помощью построения ROC-кривой. Предиктор — результат решения диагностической задачи с помощью логистической регрессионной модели для каждого ребенка, включенного в матрицу обучающей информации (Прогноз). Отклик — результат годового катамнестического наблюдения после выписки из стационара: наличие (1) или отсутствие (0) осложнения атопического дерматита в форме пиодермита (осложнение). Исходные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Результаты катамнестического наблюдения и решения прогностической задачи с помощью математической модели

№	Осложнение	Прогноз	№	Осложнение	Прогноз	№	Осложнение	Прогноз
1	0	0,245	13	0	0,403	25	0	0,622
2	0	0,087	14	0	0,580	26	0	0,117
3	0	0,074	15	0	0,051	27	0	0,062
4	0	0,087	16	0	0,117	28	0	0,541
5	0	0,828	17	0	0,452	29	0	0,051
6	0	0,580	18	0	0,137	30	0	0,137
7	0	0,117	19	0	0,013	31	0	0,403
8	0	0,326	20	0	0,162	32	0	0,663
9	0	0,288	21	0	0,403	33	0	0,278
10	0	0,580	22	0	0,062	34	0	0,031
11	0	0,326	23	0	0,013	35	0	0,622
12	0	0,037	24	0	0,142	36	0	0,117

Окончание таблицы 4

№	Осложнение	Прогноз	№	Осложнение	Прогноз	№	Осложнение	Прогноз
37	0	0,828	62	0	0,051	87	1	0,663
38	0	0,142	63	0	0,051	88	1	0,801
39	0	0,213	64	0	0,403	89	1	0,663
40	0	0,051	65	0	0,142	90	1	0,622
41	0	0,580	66	1	0,801	91	1	0,663
42	0	0,142	67	1	0,452	92	1	0,663
43	0	0,213	68	1	0,541	93	1	0,622
44	0	0,142	69	1	0,908	94	1	0,117
45	0	0,663	70	1	0,801	95	1	0,663
46	0	0,253	71	1	0,908	96	1	0,663
47	0	0,051	72	1	0,580	97	1	0,663
48	0	0,213	73	1	0,580	98	1	0,403
49	0	0,213	74	1	0,828	99	1	0,288
50	0	0,497	75	1	0,707	100	1	0,908
51	0	0,100	76	1	0,497	101	1	0,013
52	0	0,801	77	1	0,828	102	1	0,137
53	0	0,326	78	1	0,580	103	1	0,580
54	0	0,142	79	1	0,622	104	1	0,253
55	0	0,497	80	1	0,580	105	1	0,801
56	0	0,801	81	1	0,497	106	1	0,663
57	0	0,137	82	1	0,580	107	1	0,828
58	0	0,051	83	1	0,828	108	1	0,278
59	0	0,253	84	1	0,828	109	1	0,622
60	0	0,013	85	1	0,497	110	1	0,580
61	0	0,100	86	1	0,580			

Задача построения ROC-кривой решается с помощью пакета по статистической обработке данных SPSS. Файл, созданный в формате Statistica или Excel, открывается в SPSS (рис. 2). Порядок и последовательность конвертации файла – типичные для Windows приложений.

Для решения задачи активируется пункт меню «Анализ» и выбирается процедура «ROC-кривые». В появившемся окне (рис. 3) в качестве проверяемых переменных задается переменная «Прогноз», в качестве переменной состояния – «Осложнение», значение переменной состояния – 1 (обозначение состояния – наличия осложнения).

Активируются ярлычки для вывода результатов решения:

1. ROC-кривые.
2. С диагональной опорной линией.
3. Стандартная ошибка и доверительный интервал.
4. Координатные точки ROC-кривой.

	Пор. №	Осложнение	Прогноз	пер	пер	пер	пер
1	1	0	,245				
2	2	0	,087				
3	3	0	,074				
4	4	0	,087				
5	6	0	,828				
6	7	0	,580				
7	8	0	,117				
8	9	0	,326				
9	10	0	,288				
10	11	0	,580				

Рис. 2. Вид окна с открытым файлом исходных данных

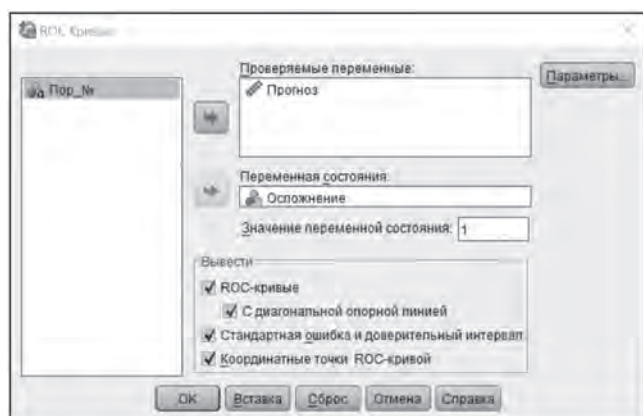


Рис. 3. Вид окна с заданными условиями решения

После нажатия кнопки «ОК» получается решение задачи.

Из анализа графического представления ROC-кривой оптимальной точкой отсечения являются показатель чувствительности, равный 0,85 (85%), и показатель 1-специфичности — 0,25 (специфичность 75%). Площадь под кривой (табл. 5), равная 0,84, говорит об очень хорошем качестве модели. Таблица координат ROC-кривой (табл. 6) позволяет более точно избрать сочетание чувствительности — 0,844 (84,4%) и 1-специфичности — 0,246 (специфичность 0,754 или 75,4%), определившие точку отсечения — 0,43.

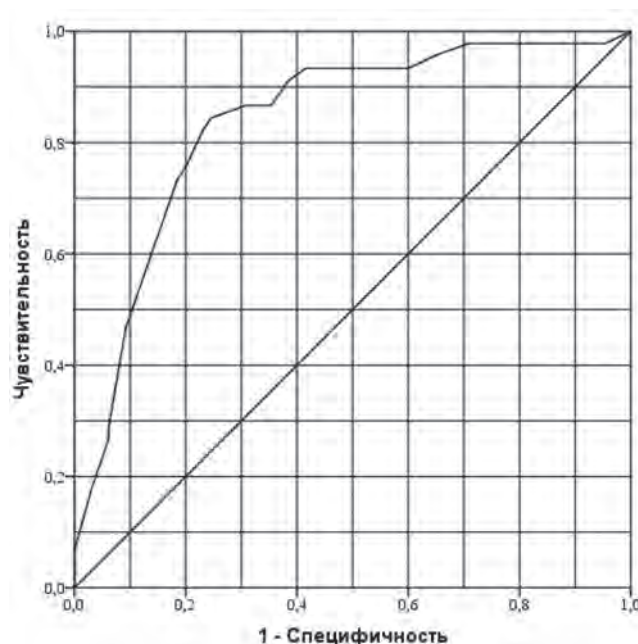


Рис. 4. ROC-кривая диагностической способности логистической регрессионной модели прогноза осложнения атопического дерматита

Таблица 5

Площадь под кривой

Тестовая переменная(ые): Прогноз

Площадь	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95% доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
,836	,040	,000	,758	,914

Таблица 6

Координаты кривой

Тестовая переменная(ые): Прогноз

Положительное, если больше или равно	Чувствительность	1-специфичность
0,000	1,000	1,000
0,022	,978	,954
0,034	,978	,938
0,044	,978	,923
0,057	,978	,815
0,068	,978	,785
0,080	,978	,769
0,093	,978	,738
0,108	,978	,708
0,127	,956	,646
0,139	,933	,600

Окончание таблицы 6

Положительное, если больше или равно	Чувствительность	1-специфичность
0,152	,933	,508
0,188	,933	,492
0,229	,933	,431
0,249	,933	,415
0,266	,911	,385
0,283	,889	,369
0,307	,867	,354
0,364	,867	,308
0,428	,844	,246
0,475	,822	,231
0,519	,756	,200
0,560	,733	,185
0,601	,556	,123
0,642	,467	,092
0,685	,289	,062
0,754	,267	,062
0,814	,178	,031
0,868	,067	0,000
1,000	0,000	0,000

Для определения точки отсечения возможно также воспользоваться двумя ранее описанными показателями: максимальной суммарной чувствительности и специфичности модели ($Cutt_off = \max (Se + Sp)$) и баланса между чувствительностью и специфичностью, т.е. когда $Se \approx Sp$ ($Cutt_off = \min |Se - Sp|$). Расчет этих показате-

телей представлен в таблице 7, из которой следует, что точка отсечения по первому показателю ($Se + Sp$) равна 0,428, которой соответствует чувствительность, равная 0,84 (84,4%), и специфичность — 0,754 ($1 - 0,246$) (75,4%). Близкие по значению данные определены по графику и координатам ROC-кривой.

Таблица 7

Координаты ROC-кривой с рассчитанными показателями определения точки отсечения

Положительное, если больше или равно	Чувствительность	специфичность	Специфичность	Se + Sp	Se - Sp
0,000	1,000	1,000	0,000	1,000	1,000
0,022	0,978	0,954	0,046	1,024	0,932
0,034	0,978	0,938	0,062	1,039	0,916
0,044	0,978	0,923	0,077	1,055	0,901
0,057	0,978	0,815	0,185	1,162	0,793
0,068	0,978	0,785	0,215	1,193	0,762
0,080	0,978	0,769	0,231	1,209	0,747
0,093	0,978	0,738	0,262	1,239	0,716
0,108	0,978	0,708	0,292	1,270	0,685
0,127	0,956	0,646	0,354	1,309	0,602

Окончание таблицы 7

Положительное, если больше или равно	Чувствительность	специфичность	Специфичность	Se + Sp	Se-Sp
0,139	0,933	0,600	0,400	1,333	0,533
0,152	0,933	0,508	0,492	1,426	0,441
0,188	0,933	0,492	0,508	1,441	0,426
0,229	0,933	0,431	0,569	1,503	0,364
0,249	0,933	0,415	0,585	1,518	0,349
0,266	0,911	0,385	0,615	1,526	0,296
0,283	0,889	0,369	0,631	1,520	0,258
0,307	0,867	0,354	0,646	1,513	0,221
0,364	0,867	0,308	0,692	1,559	0,174
0,428	0,844	0,246	0,754	1,598	0,091
0,475	0,822	0,231	0,769	1,591	0,053
0,519	0,756	0,200	0,800	1,556	0,044
0,560	0,733	0,185	0,815	1,549	0,082
0,601	0,556	0,123	0,877	1,432	0,321
0,642	0,467	0,092	0,908	1,374	0,441
0,685	0,289	0,062	0,938	1,227	0,650
0,754	0,267	0,062	0,938	1,205	0,672
0,814	0,178	0,031	0,969	1,147	0,791
0,868	0,067	0,000	1,000	1,067	0,933
1,000	0,000	0,000	1,000	1,000	1,000

Современный уровень развития и доступности пакетов прикладных программ по математико-статистической обработке данных научных исследований обеспечивает исследователя большим арсеналом анализа и моделирования сложных биомедицинских систем. Рассмотренный в статье метод математико-статистического моделирования прогноза вероятности развития отдаленных осложнений атопического дерматита в форме пиодермита, разработанный с использованием логистического регрессионного анализа, а также метод ROC-анализа в роли оценки его эффективности, являются лишь малой долей того потенциала, который представляют современные инновационные технологии.

Литература

1. Ермоленко, К.Д. Прогнозирование функциональных заболеваний органов пищеварения у реконвалесцентов ротавирусной инфекции / К.Д. Ермоленко, Н.В. Гончар, С.Г. Григорьев // Материалы всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика». СПб., 2016 // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, Приложение № 3. — С. 65–66.
2. Кострыкина, Л.Н. Роль инфекционного фактора при атопическом дерматите у детей / Л.Н. Кострыкина : дис.... канд.мед.наук. — СПб., 2007. — 154 с.
3. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров,

С.Г. Григорьев, М.В. Резванцев. — 3-е изд., доп. — СПб.: ВМедА, 2011. — 318 с.

4. Hosmer D.W. Applied Logistic Regression, 2nd ed. / D.W. Hosmer, S. Lemeshow — N.-Y.: Wiley, 2000. — 375 с.

5. Паклин Николай, <https://basegroup.ru/users/nikolay-paklin>

6. Файнзильберг, Л.С. Гарантированная оценка эффективности диагностических тестов на основе усиленного ROC-анализа / Л.С. Файнзильберг, Т.Н. Жук // Управляющие системы и машины. — 2009. — № 5. — С. 3–13.

7. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers / T. Fawcett. — Kluwer Acad. Publ., 2004. — 38 p.

8. Каримов, Р.Н. Статистика для врачей, биологов и не только... : монография.-в 2 ч. / Р.Н. Каримов, Ю.Г. Шварц. — Саратов: Саратов. гос. мед. ун-т, 2007, 2010. — Ч.1. — 200 с. — Ч.2. — 204 с.

9. Себер, Дж. Линейный регрессионный анализ / Дж. Себер. — М.: Мир, 1980. — 456 с.

References

1. Ermolenko KD, Gonchar NV, Grigor'yev SG. Prognozirovanie funktsional'nykh zabolevaniy organov pishchevarenia u rekonvalescentov rotavirusnoy infektsii [Forecasting of Digestion Functional Diseases in Rotavirus Infection Reconvalescent Patients]. In: Infektsionnye bolezni u detey: diagnostika, lechenie i profilaktika [Infectious Diseases in Children: Diagnostics, Treatment and Prevention]. Materials of Russian annual congress. — Saint Petersburg (Russia), 2016. Zhurnal infektologii. 2016; V 8, Suppl. 3: 65-6. (in Russian).

2. Kostyrykina LN. Rol' infektsionnogo faktora pri atopicheskom dermatite u detey [Role of Infectious Factor in Case of Atopic Dermatitis in Children] [Dissertation]. Saint Petersburg; 2007. 154 p. (in Russian).
3. Yunkerov VI, Grigor'yev SG, Rezvantsev MV. Mathematical-Statistical Data Processing in Medical Research. 3-rd edition, supplemented. Saint Petersburg: Military Medical Academy; 2011. 318 p. (in Russian).
4. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression. 2nd ed. N.-Y.: Wiley; 2000. 375 p.
5. Paklin N. [cited 2016 oct16] Available from: <https://base-group.ru/users/nikolay-paklin>.
6. Faynzil'berg LS, Zhuk TN. Upravlyayushchie sistemy i mashiny. 2009; 5: 3-13 (in Russian).
7. Fawcett T. ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers. Kluwer Acad. Publ; 2004. 38 p.
8. Karimov RN, Shvarts YuG. Statistics for Doctors, Biologists and Not Only for Them...: monograph work: in 2 parts. Saratov: Saratov State Medical University; 2007, 2010. (in Russian).
9. Seber Dzh. Linear Regression Analysis. Moscow; 1980. 456 p. (in Russian).

Авторский коллектив:

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института детских инфекций, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)292-34-79, e-mail: gsg_rj@mail.ru

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

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

РОЛЬ АЛЛЕЛЬНОГО ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА В ПЕРСИСТЕНЦИИ ВИРУСА ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА

О.П. Гумилевская¹, Т.С. Киселева², М.А. Риттер¹, В.Н. Цыган¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

²Михайловская центральная районная больница, Михайловка, Волгоградская область, Россия

The role of allelic polymorphism of receptor genes of innate immunity in the persistence of human papillomavirus

O.P. Gumilevskaya¹, T.S. Kiseleva², M.A. Ritter¹, V.N. Tsygan¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² Mikhailovka Central District Hospital, Mikhailovka, Volgograd Region, Russia

Резюме

Формирование устойчивой иммунорезистентности против вируса папилломы человека происходит во многом благодаря реакциям врожденной иммунной системы, опосредованным через Toll-like рецепторы. Аллельный полиморфизм генов Toll-like рецепторов, связанный с однонуклеотидными заменами, может влиять на чувствительность рецепции и приводить к нарушению распознавания патогенов и снижению восприимчивости организма к действию инфекционных агентов. Целью исследования стал поиск ассоциации полиморфизмов T-1237C, A2848G гена TLR 9, Phe-412 Leu гена TLR 3 и C-819 T, G-1082 A гена IL-10 с персистенцией вируса папилломы человека высокоонкогенного типа. В ходе работы было проведено обследование 194 женщин в возрасте 18–42 лет с наличием вируса папилломы человека 16 и 18 типов. Материалом для лабораторного исследования являлись соскоб со слизистой оболочки урогенитального тракта и периферическая кровь пациенток. В зависимости от присутствия вируса женщины были разделены на две группы: 98 пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией и 96 женщин без вируса. При сравнении пациенток были выявлены значимые отличия в распределении вариантов полиморфных локусов (A2848G) TLR 9, (Phe412 Leu) TLR 3 и (G-1082A) IL-10.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, полиморфизм, Toll-рецептор.

Abstract

The development of a stable immunoresistance against human papillomavirus occurs largely due to the reactions of the innate immune system, mediated through Toll-like receptors. It is known, that allelic polymorphism of the Toll-like receptors genes, associated with single nucleotide polymorphisms can influence on the sensitivity of reception and lead to disruption of pathogen recognition and, thus lead to reduced susceptibility of the body to infectious agents. The aim of the study was to find the association of polymorphisms T-1237S, A2848G of TLR 9 gene, Phe-412 Leu of TLR 3 gene and C-819 T, G-1082 A of IL-10 gene with persistence of human papillomavirus infection of high oncogenic types. There were examined 194 women aged 18–42 years with the presence of HPV types 16 and 18. The material for laboratory studies were scraped from the mucosa of the urogenital tract and peripheral blood of patients. Depending on the presence of virus women were divided into two groups: 98 patients with persistent human papillomavirus infection and 96 women without it. As the result after investigation some significant differences in the distribution of variants of polymorphic loci (A2848G) TLR 9, (Phe412 Leu) TLR 3 and (G-1082A) IL-10 were identified.

Key words: human papillomavirus, polymorphism, Toll-like receptor.

Введение

Согласно данным современной литературы, инициирующая роль в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии принадлежит вирусу папилломы человека (ВПЧ) [1], который, длительно персистируя в многослойном эпителии, создает предпосылки для неогенеза. Следует отметить, что хроническая ВПЧ-инфекция после первичного заражения развивается не у всех инфицированных, и тому есть условия, обеспеченные индивидуальным генетическим фоном. Так, риск рака шей-

ки матки (РШМ) вдвое выше у родных сестер по сравнению со сводными сестрами или падчерицами. Учитывая тропность ВПЧ к многослойному плоскому эпителию, можно предположить, что в хронизации инфекции решающее значение имеет система местной защиты органов репродуктивного тракта [2]. С ответом на инфекцию и манифестацией заболевания может быть ассоциирован функциональный полиморфизм генов, кодирующих рецепторы врожденного иммунитета, которые играют ключевую роль в предрасположенно-

сти и тяжести инфекционного процесса [3]. Tool-like рецепторы (TLR) являются предметом активного изучения как в норме, так и при различных патологиях [4]. В последние годы ведутся работы по поиску ассоциаций аллельных полиморфизмов в генах TLR с патологическими состояниями на уровне слизистых оболочек, в том числе при заболеваниях урогенитального тракта [5]. С другой стороны, установлено, что для элиминации ВПЧ важен баланс между Т-хелпер1 и Т-хелпер2 путями иммунного ответа [6], на который может влиять способность ВПЧ усиливать продукцию иммуносупрессорного IL-10 [7, 8].

Цель исследования — поиск ассоциации полиморфизмов T-1237C, A2848G гена TLR 9, Phe-412 Leu гена TLR 3 и C-819 T, G-1082 A гена IL-10 с персистенцией ВПЧ в эпителии шейки матки.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать распределение полиморфизмов T-1237C, A2848G TLR 9, Phe-412 Leu TLR 3 и C-819 T, G-1082 A гена IL-10 у женщин с персистирующей формой папилломавирусной инфекции высокого онкогенного типа Волгоградской области.

2. Оценить связь полиморфных вариантов T-1237C, A2848G TLR 9, Phe-412 Leu TLR 3 и C-819T, G-1082A гена IL-10 с персистенцией ВПЧ 16, 18 типов.

Материалы и методы

В ходе работы было проведено обследование 194 женщин в возрасте 18–42 лет ($30,57 \pm 1,81$), из анамнеза которых известно наличие ВПЧ ВОТ. Материалом для лабораторного исследования являлись соскоб со слизистой оболочки урогенитального тракта и периферическая кровь пациенток, взятая утром натощак, в пробирки с антикоагулянтом 3% ЭДТА. Все обследуемые наблюдались на протяжении не менее трех лет. Всем пациентам определяли наличие ДНК ВПЧ 16 и 18 типов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) по конечной точке (наборы реагентов «АмплиСенс ВПЧ 16/18-FL», производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, ООО «ИнтерЛабСервис», Москва). В зависимости от присутствия вируса женщины были разделены на две группы: 98 пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией (первая группа ВПЧ+) и 96 женщин без ВПЧ (вторая группа ВПЧ-).

Для исследования точечных нуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов TLR и IL-10 использовались образцы ДНК, выделенной из лейкоцитов крови. Идентификация полиморфных аллелей генов осуществлялась методом аллельспецифической полимеразной цепной реакции с последую-

щей электрофоретической детекцией в агарозном геле. На всех стадиях проведения молекулярно-генетических исследований использовались реактивы и методики, разработанные ООО НПФ «Литех» (г. Москва).

Результаты и обсуждение

Необходимо отметить, что в научной литературе имеются многочисленные и в то же время противоречивые данные о роли TLR 9 и его полиморфизмов в развитии РШМ при ВПЧ. В ряде исследований установлено, что у пациенток с персистирующей ПВИ не выявлялись клетки, продуцирующие TLR 9. Другие исследования показали активную экспрессию TLR 9 раковыми клетками. Существует достаточно работ, посвященных оценке роли полиморфных вариантов гена TLR 9, в реализации риска РШМ при ВПЧ [9, 10]. Таким образом, можно предположить, что конкретные SNP TLR 9 могут влиять и на клиренс вируса.

Результаты исследования распределения аллелей локуса A2848G TLR 9 позволили установить, что у пациенток с персистенцией ВПЧ частота встречаемости гомозиготы AA была 23%, что значительно больше, чем в группе женщин без ВПЧ (12%). В то же время гетерозиготный фенотип AG у пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией встречался реже, чем у женщин без ВПЧ (35% и 53% соответственно). При сравнении пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией и женщин без ВПЧ не было выявлено значимых отличий в распределении вариантов еще одного исследованного аллельного полиморфизма TLR 9, T-1237C.

TLR3 является одним из основных медиаторов противовирусного иммунного ответа, поскольку распознает вирусную РНК в цитоплазме зараженных клеток. Однако данные относительно роли TLR 3 и персистенции ПВИ и ее исходов не однозначны. Так, одни исследователи обнаружили связь между клиренсом ВПЧ и уровнем экспрессии TLR 3 [10], другие установили, что повышенный уровень TLR 3 может быть маркером уже диспластических изменений эпителия [11].

Анализ частот встречаемости аллельных вариантов полиморфного локуса Phe412 Leu гена TLR 3 позволил установить значительно меньшую частоту встречаемости гомозиготного генотипа Phe/Phe у пациенток с персистенцией ВПЧ по сравнению с группой женщин без ВПЧ (4% против 13%). В то же время гомозиготный фенотип Leu/Leu у пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией встречался чаще, чем у женщин без ВПЧ (56% и 38% соответственно).

При сравнении пациенток с персистирующей папилломавирусной инфекцией и женщин без ВПЧ не было выявлено значимых отличий рас-

пределения аллельных вариантов полиморфизма C-819T гена IL-10. В то же время исследование аллельной вариации локуса G-1082A гена IL-10 позволило установить, что у пациенток с персистенцией ВПЧ частота встречаемости гетерозиготы GA была 51%, что значимо больше, чем в группе женщин без ВПЧ (37%). Данные литературы относительно полиморфизма гена (G-1082A) IL-10 и риска развития РШМ разноречивы. Согласно G.A. Stanczuk et al. существует значимая связь полиморфизма G1082A гена IL-10 с РШМ [12], в то время как M. Zoodsma et al., сообщают об отсутствии такой связи [13]. Таким образом, учитывая тот факт, что генотип AA ассоциирован с низким синтезом IL-10, а генотипы GA и GG связаны с умеренной и высокой продукцией соответственно, можно ожидать снижения иммунологической защиты на локальном уровне при наличии мутации в гене IL-10 в результате повышения его концентрации в цервикальной слизи, и как следствие — повышение частоты развития неоплазий шейки матки.

Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что особенности рецепции toll-like рецепторами играют важную роль в персистенции вируса ВПЧ и наличие определенных аллельных вариантов полиморфных маркеров A2848G гена TLR 9, Phe-412Leu гена TLR 3 может предрасполагать к неэффективности клиринга от инфекта. Кроме того, уровень синтеза иммуносупрессорного цитокина IL-10, определяемого полиморфизмом G-1082A гена IL-10 также способен оказать значимое влияние на эффективность иммунного ответа при инфекции ВПЧ. Выявленные ассоциации необходимо учитывать в прогностической диагностике ВПЧ-инфекции.

Литература

- Абрамовских, О.С. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин / О.С. Абрамовских [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2012. — № 2. — С. 95—101.
- Нестеров, И.М. Иммунокорригирующая терапия инфекционно-воспалительных заболеваний женской половой сферы: практическое пособие для практикующих врачей акушеров-гинекологов, студентов медицинских вузов, врачей-интернов и клинических ординаторов / И.М. Нестеров, А.А. Тотолян, Э.К. Айламазян. — СПб.: Тактик-Студио, 2007. — 56 с.
- Иванов, А.М. Полиморфизм рецепторов врожденного иммунитета / А.М. Иванов [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2009. — Т. 1, № 25. — С. 172—184.
- Бережная, Н.М. Toll-like рецепторы и онкогенез / Н.М. Бережная // Онкология. — 2013. — Т. 15, № 2. — С. 76—87.
- Лемякина, Е.В. Особенности snp полиморфизма генов Toll рецепторов при хроническом неспецифическом цервиците / Е.В. Лемякина, Б.Ю. Гумилевский // Врач-аспирант. — 2013. — Т. 61, № 6.3. — С. 427—431.
- Долгушин, И.И. Содержание цитокинов в цервикальной слизи женщин с хроническим цервицитом, ассоциированным с папилломавирусной инфекцией, в зависимости от вирусной нагрузки / И.И. Долгушин [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 20—22.
- Курмышкина, О.В. Иммунный ответ организма при индукции и прогрессии рака шейки матки — возможные механизмы / О.В. Курмышкина [и др.] // Гинекология. — 2011. — № 3. — С. 65—70.
- Ризванова, Ф.Ф. Генетическая диагностика: полиморфизм генов цитокинов / Ф.Ф. Ризванова [и др.] // Практическая медицина. — 2010. — Т. 6, № 45. — С. 41—43.
- Chen X, Wang S, Liu L et al. A genetic variant in the promoter region of Toll-like receptor 9 and cervical cancer susceptibility. *DNA Cell Biol.* 2012 May;31(5):766-71.
- Daud II, Scott ME, Ma Y. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *International Journal of Cancer.* 2011; 128:879—86.
- DeCarlo CA, Rosa B, Jackson R et al. Toll-Like Receptor Transcriptome in the HPV-Positive Cervical Cancer Micro-environment. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012; 2012:1-9.
- Stanczuk GA, Sibanda EN, Perrey Ch et al. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene polymorphism coding for increased IL-10 production. *International Journal of Cancer.* 2001 Sep;94(6):792—94.
- Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M et al. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre) neoplastic cervical disease. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2005;15(3):282—90.

References

- Abramovskikh O.S., Telesheva L.F., Letyaeva O.I. et al. *Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya.* 2012; 2: 95-101 (in Russian).
- Nesterov I.M., Totoljan A.A., Ajlamazjan Je.K. *Immunotherapy of infectious and inflammatory diseases of the female reproductive organs: a practical guide for practitioners obstetricians, medical students, medical interns and medical residents.* SPb.: Taktik-Studio; 2007 (in Russian).
- Ivanov A.M., Apchel A.V., Kamilova T.A. et al. *Vestnik Rossiyskoy voenno- medicinskoj akademii.* 2009; 1(25): 172-84 (in Russian).
- Berezhnaya N.M. *Onkologiya.* 2013; 15(2): 76-87 (in Russian).
- Lemjakina E.V., Gumilevskij B.Ju. *Vrach-aspirant.* 2013; 61(6.3): 427-31 (in Russian).
- Dolgushin I. I., Dolgushina V.F., Telesheva L.F. et al. *Citokiny i vospalenie.* 2010; 4 (9): 20-2 (in Russian).
- Kurmyshkina O.V., Volkova T.O., Kovchur P.I. et al. *Ginekologiya.* 2011; № 3: 65-70 (in Russian).
- Rizvanova F.F., Pikuza O.I., Fayzullina R.A. et al. *Prakticheskaya medicina.* 2010; 6(45): 41-3 (in Russian).
- Chen X, Wang S, Liu L et al. A genetic variant in the promoter region of Toll-like receptor 9 and cervical cancer susceptibility. *DNA Cell Biol.* 2012 May;31(5):766-71.
- Daud II, Scott ME, Ma Y. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *International Journal of Cancer.* 2011; 128:879—86.
- DeCarlo CA, Rosa B, Jackson R et al. Toll-Like Receptor Transcriptome in the HPV-Positive Cervical Cancer Micro-environment. *Clinical and Developmental Immunology.* 2012; 2012:1-9.
- Stanczuk GA, Sibanda EN, Perrey Ch et al. Cancer of the uterine cervix may be significantly associated with a gene poly-

morphism coding for increased IL-10 production. International Journal of Cancer. 2001 Sep;94(6):792 – 94.

13. Zoodsma M, Nolte IM, Schipper M et al. Interleukin-10 and Fas polymorphisms and susceptibility for (pre) neoplastic cervical disease. Int. J. Gynecol. Cancer. 2005;15(3):282 – 90.

Авторский коллектив:

Гумилевская Оксана Петровна — начальник центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., наук, доцент; тел.: +7-905-225-03-30, e-mail: ogum@mail.ru

Киселева Татьяна Сергеевна — врач клинической лабораторной диагностики клинико-диагностической лаборатории Консультативно-диагностического центра Михайловской центральной районной больницы; тел.: +7-906-171-42-74, e-mail: sveklashka@rambler.ru

Риттер Мария Александровна — заведующая лабораторией контроля качества центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-999-214-10-46; e-mail: ritterm@rambler.ru

Цыган Василий Николаевич — заведующий кафедрой патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-965-003-97-15

ИЗУЧЕНИЕ УРОВНЯ АДРЕНОКОРТИКОТРОПНОГО ГОРМОНА И КОРТИЗОЛА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ

Т.Н. Малюгина, И.С. Захарова

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

Adrenocorticotropin hormone and cortisol dynamic variation in case of children's neuroinfections

T.N. Malyugina, I.S. Zaharova

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

Резюме

В статье представлены данные по исследованию изменений уровня кортизола и кортикотропина в динамике нейроинфекций. Данная работа проводилась с целью выявления зависимости уровней кортизола и аденокортикотропного гормона от этиологии, пола, возраста, тяжести и периода болезни.

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 109 детей с различными нозологическими формами нейроинфекций: менингиты неясной этиологии (вирусные и гнойные), энтеровирусные менингиты, менингоэнцефалиты неясной этиологии. Группу контроля составили 10 здоровых детей идентичного возраста. У всех пациентов методом ИФА определялся уровень аденокортикотропного гормона и кортизола сыворотки крови в острый период и в период реконвалесценции.

Установлено, что при нейроинфекциях, независимо от этиологии, происходит угнетение тропной функции гипофиза на всем протяжении болезни. При исследовании функции надпочечников в острый период отмечается повышенная секреция кортизола, уровень которого достоверно выше при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах, чем при вирусных менингитах неясной этиологии и энтеровирусных менингитах. При выздоровлении показатели кортизола нормализуются при всех нозологических формах нейроинфекций. Выявлена достоверная зависимость уровня АКТГ и кортизола от степени тяжести гнойных менингитов и менингоэнцефалитов. Доказано, что содержание аденокортикотропного гормона и кортизола не зависит от пола и возраста пациентов.

Ключевые слова: менингит, менингоэнцефалит, аденокортикотропный гормон, кортизол, дети.

Abstract

The data presented in the article deal with research of hormone changes in hypophysial-paraneuric system in the course of neuroinfections. The given work was carried out with the purpose of detection of dependence of the cortisol and adrenocorticotropin hormone level on aetiology, gender, severity and period (cycle) of the disease. A comprehensive clinical and laboratorial checkup of 109 children with different nosological forms of neuroinfections was carried out: meningitis: viral, enteroviral, purulent and cerebromeningitis. Control board group was composed of 10 healthy children of the identical age. All the patients underwent the Adrenocorticotropin Hormone and Cortisol blood serum level, IFA technique being used, during acuity and reconvalescence. It has been determined that in case of neuroinfections irrespective of the ethiology, hypophysis trophic function undergoes arrest during the whole disease period. While studying adrenal gland functioning during the acuity the increased cortisol secretion is observed, the degree of which is authentically higher in case of purulent meningitis and meningoencephalitis compared to hydromeningitis. On recovery the cortisol values decrease to healthy children's level. A reliable dependence of the ACTH and cortisol level on the severity degree in case of purulent meningitis and meningoencephalitis was discovered (brought to light). It is also satisfactorily brought to light that ACTH and cortisol levels depend on the severity degree in case of purulent meningitis and meningoencephalitis. It is proved that adrenal gland system function does not depend on the patients' gender and age in case of neuroinfections.

Key words: meningitis, meningoencephalitis, adrenocorticotropin hormone, cortisol, children.

Введение

Инфекционные поражения нервной системы характеризуются острым, часто внезапным началом, развитием тяжелых осложнений (функциональные нарушения и органические поражения нервной системы), высокой летальностью, в связи с чем изучение данной патологии остается актуальным. Менингиты и менингоэнцефалиты явля-

ются наиболее частыми клиническими формами нейроинфекций [1–3], течение и исход которых зависит не только от состояния гуморального и клеточного звена иммунитета, но и от реактивности организма, развития адаптивных реакций, в частности активации системы гипоталамус — гипофиз — корковое вещество надпочечников. По данным Г. Селье, стрессовые стимулы вызывают

прежде всего активацию именно гипофизарно-надпочечниковой системы и как следствие — гиперпродукцию глюкокортикостероидов и катехоламинов [4].

Исследования по данному направлению проводились при острых кишечных инфекциях [5], инфекционном мононуклеозе [6], острых пневмониях и бронхитах [7], геморрагической лихорадке с почечным синдромом [8]. Изучены адаптационные возможности гормональной системы после перенесенной дифтерии [9]. Имеются отдельные научные исследования по изучению состояния надпочечников при нейроинфекциях. Опубликованы данные об исследовании уровня кортизола в сыворотке крови при менингококковом сепсисе. Авторами установлено, что в случае летального исхода у больных определялись очень низкие показатели кортизола по сравнению с таковыми у больных с благоприятным исходом заболевания [10]. Вызывают интерес данные об изменении уровня кортизола в цереброспинальной жидкости у пациентов с бактериальным менингитом: выявлена гиперкортизолемиа, которая напрямую коррелировала со степенью тяжести болезни [11]. Однако научных работ по комплексному изучению в системе гипоталамус — гипофиз — надпочечники при нейроинфекциях у детей в сопоставлении с этиологией, тяжестью и периодом болезни в литературе практически не встречалось.

Цель исследования — выявить динамические изменения уровня кортизола и кортикотропина при нейроинфекциях у детей в зависимости от этиологии, пола, возраста, тяжести и периода болезни.

Материалы и методы

Проведено обследование 109 детей в возрасте от 1 года до 14 лет, госпитализированных в Областную детскую инфекционную клиническую больницу г. Саратова. Из них мальчиков было 79, девочек — 30. Согласно периодам детского возраста, пациенты распределялись следующим образом: ранний (1–3 года) — 24 (22%) больных, дошкольный (3–7 лет) — 33 (30%) ребенка, школьный (7–14 лет) — 52 (48%) пациента. В зависимости от этиологии нейроинфекций наблюдаемые были

разделены на 4 группы. Первая группа включала 26 больных с вирусным менингитом неясной этиологии (ВМНЭ): 12 — со среднетяжелой формой, 14 — с тяжелой. Вторая группа состояла из 52 детей с энтеровирусным менингитом (ЭМ): 44 — со среднетяжелой формой, 8 — с тяжелой. В третью группу был включен 21 ребенок с гнойным менингитом неясной этиологии (ГМНЭ): 5 — со среднетяжелой формой, 16 — с тяжелой. Четвертая группа была сформирована из 10 лиц с менингоэнцефалитом неясной этиологии (МЭНЦ): 4 — со среднетяжелой формой, 6 — с тяжелой. Оценка степени тяжести проводилась в зависимости от выраженности интоксикации, неврологической симптоматики, развития осложнений. Тяжелая форма отмечалась чаще у больных с менингоэнцефалитами (60%) и гнойными менингитами неясной этиологии (76%). Серозные менингиты в основном протекали в средне-тяжелой форме: у 85% детей с энтеровирусным менингитом и у 54% больных с вирусным менингитом неясной этиологии. Всем пациентам проводилось полное клиническое обследование, включающее общий анализ крови, общий анализ мочи, копрограмму, клинический анализ ликвора, при серозных менингитах — вирусологическое исследование ликвора и фекалий на энтеровирусы, молекулярно-биологическое (ПЦР) исследование ликвора и крови на энтеровирусы, при гнойных менингитах — бактериоскопия мазка спинномозговой жидкости, бактериологическое исследование ликвора и слизи с задней стенки глотки. Всем пациентам методом ИФА определялся уровень кортизола и АКТГ сыворотки крови в первые часы пребывания в стационаре и на 14–16-е сутки (ООО «Алкор Био», г. Санкт-Петербург). Группу контроля составили 10 практически здоровых детей идентичного возраста. Для статистической обработки данных использован пакет прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий в группах по изучаемому признаку регистрировалось при значениях $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проявления клинической картины острых нейроинфекций в зависимости от нозологии отражены в таблице 1.

Таблица 1

Частота и длительность клинических симптомов при нейроинфекциях

Симптомы	Группа 1 Вирусный менингит неясной этиологии n = 26	Группа 2 Энтеровирусный менингит n = 52	Группа 3 Гнойный менингит неясной этиологии n = 21	Группа 4 Менингоэнцефалит неясной этиологии n = 10	Достоверность отличий $p < 0,05$
Длительность лихорадки, дни	4,1±0,9	3,4±0,2	6,8±0,6	8,3±0,3	***

Окончание таблицы 1

Симптомы	Группа 1 Вирусный менингит неясной этиологии n = 26	Группа 2 Энтеровирусный менингит n = 52	Группа 3 Гнойный менингит неясной этиологии n = 21	Группа 4 Менингоэнцефалит неясной этиологии n = 10	Достоверность отличий p<0,05
37 – 37,9°C абс. / %	14(53%)	32(62%)	0	1(10%)	**/**
38 – 39,0°C абс. / %	8(31%)	15(29%)	8(38%)	7(70%)	**
Выше 39,0°C абс. / %	5(19%)	5(9%)	13(62%)	2(20%)	**
Катаральные симптомы абс. / %	16(61%)	43(83%)	14(67%)	4(40%)	—
Наличие рвоты абс. / %	14(53%)	34(65%)	14(67%)	3(30%)	**
Рвота 1 – 2-кратная абс. / %	11(42%)	25(48%)	5(24%)	3(30%)	—
Рвота многократная абс. / %	3(11%)	17(33%)	14(67%)	0	**/**
Интенсивная головная боль абс. / %	11(42%)	20(38%)	21(100%)	10(100%)	***
Умеренная головная боль абс. / %	14(53%)	34(65%)	0	0	***
Светобоязнь абс. / %	11(42%)	17(33%)	18(85%)	4(40%)	**
Гиперестезия	3(11%)	8(15%)	18(85%)	4(40%)	***
Длительность МС (дни)	4,0±0,4	4,1±0,4	6,4±0,3	7,8±0,3	***
Ригидность мышц затылка абс. / %	11(42%)	20(38%)	21(100%)	10(100%)	***
Вязкость мышц затылка абс. / %	15(58%)	32(61%)	0	0	***
Симптом Кернига абс. / %	6(23%)	20(38%)	21(100%)	6(60%)	***
Симптом Брудзинского абс. / %	1(4%)	3(6%)	18(85%)	6(60%)	***
Нарушение сознания абс. / %	2(8%)	0	11(52%)	10(100%)	*/**
Судорожный синдром абс. / %	2(8%)	0	0	4(40%)	*/**
День санации ликвора абс. / %	15,3±0,9	16,1±0,4	18,1±0,9	21,0±1,0	***
Длительность тяжести состояния (дни)	3,9±0,3	3,7±0,2	5,7±0,5	8,0±0,5	**/**
День поступления	1,9±0,1	2,2±0,5	1,5±0,1	1,7±0,2	-
Койкодни	16,2±0,5	16,3±0,5	19,5±2,1	21,5±2,7	***

* — достоверность отличия показателей первой и второй групп;

** — достоверность отличия показателей третьей и четвертой групп;

*** — достоверность отличия комплексных показателей при серозных менингитах и гнойных менингитах/менингоэнцефалитах.

Большинство детей с нейроинфекциями поступали в стационар в первые сутки болезни. Анализ клинической симптоматики различных нозологических форм выявил следующие особенности. Синдром интоксикации проявлялся подъе-

мом температуры различной степени выраженности. При гнойных менингитах неясной этиологии в 100% случаев была зафиксирована фебрильная лихорадка: до 39° — у 38% детей, выше 39° — у 62% пациентов. При менингоэнцефалитах неясной

этиологии температура поднималась до 39° в 80% случаев, выше 39° — в 20%. Общая длительность лихорадки при ГМНЭ составила $6,8 \pm 0,6$ дней, при МЭНЦ — $8,3 \pm 0,3$ дней. При серозных менингитах преобладала субфебрильная температура: у 53% пациентов с вирусными менингитами неясной этиологии и у 62% детей с энтеровирусными менингитами. Продолжительность лихорадки при серозных менингитах была достоверно короче ($p < 0,05$), чем при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах неясной этиологии и составила $3,7 \pm 0,6$ и $4,1 \pm 0,9$ дней соответственно.

Синдром повышенного внутричерепного давления проявлялся головной болью различной интенсивности, рвотой, гиперестезией. При серозных менингитах преобладала умеренная головная боль, которая встречалась при энтеровирусных менингитах у 65% больных, при вирусных менингитах неясной этиологии — в 53% случаев. Гнойные менингиты и менингоэнцефалиты неясной этиологии в 100% случаев протекали с резкой головной болью распирающего характера, сопровождающейся светобоязнью и гиперестезией у 40% детей с МЭНЦ и 85% больных с ГМНЭ. При вирусных менингитах неясной этиологии светобоязнь встречалась в 42% случаев, гиперестезия — в 11% случаев, при энтеровирусных менингитах эти симптомы отмечены у 33% и 15% больных соответственно. Многократная «мозговая» рвота при гнойных менингитах неясной этиологии отмечалась в 67% случаев и сохранялась в среднем до 2 дней. При вирусных менингитах неясной этиологии многократная рвота наблюдалась лишь у 11% больных, чаще (у 42% детей) отмечалась 1–2-кратная рвота. Аналогичная картина наблюдалась и при энтеровирусных менингитах, при которых многократная рвота зафиксирована в 33% случаев, а 1–2-кратная — в 48%. Что касается продолжительности рвоты, то при серозных менингитах данный симптом исчезал на сутки раньше, чем при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах. С клиникой отека-набухания головного мозга поступали 52% больных с гнойными менингитами неясной этиологии. У всех детей отмечалось нарушение сознания, у 24% больных наблюдалась преходящая очаговая симптоматика, которая купировалась на фоне дегидратационной терапии в течение 2–3 дней. При менингоэнцефалитах неясной этиологии у 40% поступивших наблюдался судорожный синдром, после чего возникала стойкая очаговая симптоматика, которая сохранялась на фоне дегидратационной терапии. Она проявлялась у 70% больных симптомами поражения черепно-мозговых нервов: девиацией языка, асимметрией глазной щели, сглаженностью носогубной складки, а также тонусными нарушениями. У 40% детей было выявлено снижение мышечной силы в

конечностях, асимметрия, оживление сухожильных рефлексов. При вирусных менингитах неясной этиологии тяжелая форма с нарушением сознания и генерализованными тонико-клоническими судорогами зафиксирована у 8% больных. При энтеровирусных менингитах данные симптомы не встречались.

Менингеальный синдром был более выражен при гнойных менингитах/менингоэнцефалитах неясной этиологии, чем при серозных менингитах. «Полный» менингеальный синдром (ригидность/вязкость мышц затылка, симптом Кернига, симптом Брудзинского) отмечался у 85% больных с гнойным менингитом неясной этиологии и у 60% пациентов с менингоэнцефалитом неясной этиологии, причем ригидность мышц затылка в 100% случаев была «доскообразной». У остальных детей (15% с ГМНЭ и 40% с МЭНЦ) ригидность мышц затылка сопровождалась только положительным симптомом Кернига. При серозных менингитах менингеальные знаки были диссоциированы, то есть возникал не весь комплекс менингеальных знаков, а лишь отдельные из них. Преобладал симптом вязкости мышц затылка: он выявлялся в 58% случаев при вирусном менингите неясной этиологии и в 61% случаев при энтеровирусном менингите. Ригидность мышц затылка определялась у 42% больных с ГМНЭ и 38% детей с ЭВМ. Вязкость/ригидность мышц затылка сочетались с симптомом Кернига при вирусном менингите неясной этиологии в 23% случаев, при энтеровирусном менингите — в 38%. «Полный» менингеальный синдром регистрировался только у 4% человек с вирусным менингитом неясной этиологии и у 6% человек с энтеровирусным менингитом.

Длительность менингеального синдрома при серозных менингитах составляла: $4,0 \pm 0,4$ дня при вирусном менингите неясной этиологии и $4,1 \pm 0,4$ дней при энтеровирусном менингите. При гнойных менингитах/менингоэнцефалитах неясной этиологии менингеальные знаки сохранялись более продолжительно: до $6,4 \pm 0,3$ — $7,8 \pm 0,3$ дней ($p < 0,05$). В тяжелом состоянии дети с гнойными менингитами неясной этиологии находились до $5,7 \pm 0,5$ дней, с гнойными менингоэнцефалитами неясной этиологии — до $8,0 \pm 0,5$ дней. У пациентов с серозными менингитами тяжелое состояние сохранялось достоверно ($p < 0,05$) более короткое время: при ГМНЭ до $3,9 \pm 0,2$ дней, при ЭВМ — до $3,7 \pm 0,3$ суток. Сроки санации ликвора зависели от характера возбудителя. Наиболее длительно данный процесс протекал при менингоэнцефалитах неясной этиологии и составил $21,0 \pm 1,0$ дней. Достаточно ранняя санация ликвора отмечалась при вирусном менингите неясной этиологии — на $15,3 \pm 0,9$ день. Сроки санации влияли на длительность пребывания

больных в стационаре: с серозными менингитами пациенты выписывались на $16,2 \pm 0,5$ сутки, с гнойными менингитами неясной этиологии — на $19,5 \pm 2,1$ день, с менингоэнцефалитами неясной этиологии — на $21,5 \pm 2,7$ сутки.

Таким образом, основные клинические синдромы (интоксикации, повышенного внутричерепного давления, менингеальные, отека-набухания мозга) были более выраженными и продолжительными при гнойных менингитах и менингоэнцефалитах неясной этиологии, чем при серозных менингитах, что совпадает с данными научной литературы [1–3].

Разнообразие нозологических и клинических форм нейроинфекций предполагало и возможность развития различных вариантов их адаптационного процесса. В связи с этим были проведены исследования, отражающие динамику (период разгара и период реконвалесценции) таких показателей адаптации, как адренкортикотропный гормон и кортизол.

Первоначально были проведены исследования уровня кортикотропина и кортизола в зависимости от пола.

Анализ полученных результатов свидетельствовал об отсутствии какой-либо зависимости динамики исследуемых гормонов от принадлежности к полу. Показатели кортикотропина (у девочек — $4,2 \pm 0,9$ Пг/л, у мальчиков — $3,2 \pm 0,6$ Пг/л, $p=0,9$) и кортизола

(у девочек — $1033,8 \pm 115,2$ нмоль/л, у мальчиков — $985,5 \pm 77,7$ нмоль/л, $p=0,9$) как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции (АКТГ у девочек — $0,6 \pm 0,1$ Пг/л, у мальчиков — $1,2 \pm 0,7$ Пг/л, $p=0,7$; кортизол у девочек — $275,1 \pm 36,5$ нмоль/л, у мальчиков — $297,3 \pm 46,6$ нмоль/л, $p=0,5$) не имели статистически достоверных различий.

Для определения уровня исследуемых гормонов в зависимости от возраста были определены 3 возрастные группы: 1–3 года, 3–7 лет и 7–17 лет [12]. Уровень АКТГ соответствовал следующим показателям: в острый период — в первой возрастной группе $4,1 \pm 0,8$ Пг/л, во второй — $3,6 \pm 0,8$ Пг/л, в третьей — $4,8 \pm 1,1$ Пг/л; в период реконвалесценции в первой возрастной группе — $0,8 \pm 0,5$ Пг/л, во второй — $1,2 \pm 0,4$ Пг/л, в третьей — $1,3 \pm 0,7$ Пг/л. При сравнении между группами возрастные показатели кортикотропина и кортизола также не имели статистических различий, так как при всех вариантах индикатор достоверности «р» был больше 0,5.

Опираясь на полученные результаты, мы в дальнейшем проводили исследования гормонов без учета принадлежности к полу и возрасту.

Необходимо было выявить зависимость уровня гормонов гипоталамико-гипофизарно-надпочечниковой системы от этиологии и нозологии нейроинфекций в острый период и при выздоровлении, что отражено в таблице 2.

Таблица 2

Содержание кортизола и АКТГ в сыворотке крови в различные периоды нейроинфекций

Группа	АКТГ (Пг/л)		Кортизол (нмоль/л)	
	Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Группа 1 Вирусный менингит неясной этиологии n = 26	$1,8 \pm 1,1$ * *****	$0,4 \pm 0,2$ * *****	$800,7 \pm 102,6$ * *** *****	$254,8 \pm 34,8$ *****
Группа 2 Энтеровирусный менингит n = 52	$3,2 \pm 1,7$ * *****	$0,5 \pm 0,2$ * *** *****	$761,1 \pm 75,0$ * *** *****	$271,2 \pm 36,7$ *****
Группа 3 Гнойный менингит неясной этиологии n = 21	$3,8 \pm 1,2$ * *****	$2,2 \pm 0,2$ * *** *****	$1594,4 \pm 183,9$ * *** *****	$269,4 \pm 29,9$ *****
Группа 4 Менингоэнцефалит неясной этиологии n = 10	$4,6 \pm 0,2$ * *****	$2,8 \pm 0,7$ * *****	$1328,3 \pm 283,8$ * *** *****	$251,0 \pm 85,9$ *****
Группа контроля, n = 10	АКТГ $8,2 \pm 0,1$ Пг/л		Кортизол $342,3 \pm 13,6$ нмоль/л	

* — достоверность различий по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$);

** — достоверность различий по сравнению между вирусным менингитом и энтеровирусным менингитом;

*** — достоверность отличий между серозными менингитами и гнойным менингитом/менингоэнцефалитом;

**** — достоверность отличий между гнойными менингитами и менингоэнцефалитами;

***** — достоверность различий по сравнению между острым периодом и реконвалесценцией.

При исследовании уровня АКТГ выявлено снижение исходной концентрации гормона в острый период у больных всех групп по сравнению с группой контроля ($p1 < 0,05$). В периоде реконвалесценции концентрация АКТГ во всех группах продолжала достоверно снижаться по отношению к таковой у здоровых детей ($p1 < 0,05$). Причем показатели кортикотропина в период реконвалесценции были достоверно ниже ($p5 < 0,05$) таковых в остром периоде. Таким образом, на протяжении всего течения нейроинфекций, включая период реконвалесценции, гипофиз функционировал в недостаточном режиме в отношении «выхода» АКТГ в кровь.

Параллельно со снижением уровня АКТГ в остром периоде определялось достоверное по сравнению с контролем ($342,3 \pm 13,6$ нмоль/л) повышение уровня кортизола сыворотки крови при всех нозологиях. Было выявлено, что синтез кортизола осуществлялся более интенсивно у детей с гнойными менингитами и менингоэнцефалитами, чем у пациентов с серозными менингитами ($p3 < 0,05$): количественно он характеризовался гиперкортизолиемией, превышающей уровень 1000 нмоль/л. Достоверных отличий показателей уровня кортизола в первых двух группах не получено ($p2 > 0,05$). Не установлены они и при сравнении результатов в третьей и четвертой группах ($p4 > 0,05$). Таким образом, надпочечниковый ответ в остром периоде при всех нозологических формах нейроинфекций характеризовался однотипной реакцией — повышением секреции кортизола. К периоду реконвалесценции у больных всех групп уровень кортизо-

ла достоверно ($p5 < 0,05$) снижался, не имел статистически достоверных нозологических различий ($p2 > 0,05$, $p4 > 0,05$) и достигал такового у здоровых детей ($p1 > 0,05$).

Данная рокировка кортикотропина и кортизола не укладывается ни в одну из известных адаптационных реакций, характеризующихся либо повышением уровня АКТГ и кортизола (реакция стресс), либо нормальными их показателями (реакция активации), либо повышением содержания кортикотропина и сохранением физиологической секреции кортизола (реакция тренировки) [13]. Можно предположить, что низкие концентрации АКТГ при нейроинфекциях являются результатом непосредственного воздействия патогена на гипофиз. Снижение функции гипофиза явилось, в свою очередь, сигналом для периферических гормональных желез — надпочечников, которые компенсировали дефицит кортикотропина и стремились вырабатывать кортизол в максимальных концентрациях, что, по-видимому, и являлось тем адаптационным механизмом, который способствовал благоприятному исходу — выздоровлению.

Так как нейроинфекции протекали при различных формах тяжести, то дальнейшее исследование динамики АКТГ и кортизола продолжалось уже в зависимости от данного параметра, то есть от наличия среднетяжелой либо тяжелой формы болезни (табл. 3).

Представленные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что снижение уровня кортикотропина не зависело от формы тяжести нейроинфекции ни в острый период, ни в период реконвалесценции.

Таблица 3

Содержание АКТГ и кортизола в сыворотке крови в зависимости от формы тяжести нейроинфекций

Группа		АКТГ (Пг/л)		Кортизол (нмоль/л)	
		Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Группа 1 Вирусный менингит	Среднетяжелая форма n = 14	$3,5 \pm 0,5$ * ..	$1,6 \pm 0,3$ * ..	$700,5 \pm 105,8$ * ..	$220,2 \pm 30,8$ * ..
	Тяжелая форма n = 12	$3,2 \pm 0,9$ * ..	$1,8 \pm 0,4$ * ..	$935,8 \pm 104,0$ * ..	$336,5 \pm 44,5$ * ..
Группа 2 Энтеровирусный менингит	Среднетяжелая форма n = 44	$3,9 \pm 0,6$ * ..	$2,2 \pm 0,6$ * ..	$765,5 \pm 79,1$ * ..	$276,1 \pm 26,4$ * ..
	Тяжелая форма n = 8	$4,4 \pm 0,9$ * ..	$2,3 \pm 0,4$ * ..	$856,3 \pm 114,5$ * ..	$252,4 \pm 59,0$ * ..
Группа 3 Гнойный менингит неясной этиологии	Среднетяжелая форма n = 5	$2,9 \pm 0,9$ * ..	$2,2 \pm 0,6$ * ..	$1059,9 \pm 230,9$ * ..	$276,4 \pm 74,3$ * ..
	Тяжелая форма n = 16	$5,9 \pm 1,0$ * ..	$3,3 \pm 0,5$ * ..	$1823,5 \pm 219,9$ * ..	$314,6 \pm 35,3$ * ..

Окончание таблицы 3

Группа		АКТГ (Пг/л)		Кортизол (нмоль/л)	
		Острый период	Период реконвалесценции	Острый период	Период реконвалесценции
Группа 4 Менингоэнцефалит неясной этиологии	Среднетяжелая форма n = 4	2,4±0,9 *	2,7±0,3 *	836,7±184,8 *	478,4±24,9 *
	Тяжелая форма n = 6	3,9±1,1 *	3,6 ±0,9 *	1235,5±209,5 *	237,8±50,4 *
Группа контроля		n = 10 АКТГ 8,2±0,1 Пг/л		Кортизол 342,3±13,6 нмоль/л	

* — достоверность различий по сравнению с группой контроля (p<0,05);

** — достоверность различий по сравнению по степени тяжести (p<0,05).

Несколько другая картина выявлялась в отношении уровня кортизола.

Содержание кортизола сыворотки крови при тяжелых формах гнойных менингитов и менингоэнцефалитов неясной этиологии было достоверно выше, чем при среднетяжелых (гнойные менингиты: среднетяжелая форма — 1059,9±230,9 нмоль/л, тяжелая — 1823,5±219,9 нмоль/л (p2<0,05); менингоэнцефалиты неясной этиологии: среднетяжелая форма — 836,7±184,8 нмоль/л, тяжелая — 1235,5±209,5 нмоль/л (p2<0,05). При серозных менингитах достоверных отличий показателей кортизола в зависимости от формы тяжести болезни не получено (p2>0,05).

Заключение

Результаты исследования динамики кортикотропина и кортизола у детей с нейроинфекциями позволили установить, что адаптационные процессы при нейроинфекциях, в том числе и при тяжелых формах, завершаются к концу третьей недели. Адаптация протекает в компенсаторном варианте: снижение секреции кортикотропина, связанного, по-видимому, с токсическим воздействием патогена на гипофиз, сопровождается повышением уровня кортизола. Гиперкортизолемиа при тяжелых формах нейроинфекций способствует повышению реактивности организма и формированию благоприятного исхода.

Выводы

1. При нейроинфекциях отмечается снижение уровня АКТГ в ответ на гиперсекрецию кортизола, гормона стресса, по механизму обратной регуляции.

2. Выявлена достоверная зависимость уровня кортизола в острый период нейроинфекции от этиологии: при бактериальных менингитах он достоверно выше, чем при серозных.

3. Установлено отсутствие зависимости динамики АКТГ и кортизола у детей при нейроинфекциях от пола и возраста.

4. Имеется достоверная зависимость уровня кортизола от периода и формы тяжести гнойных менингитов/менингоэнцефалитов неясной этиологии: гиперкортизолемиа наблюдается в острый период тяжелых форм болезни.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. — СПб.: Фолиант, 2001. — 123 с.
2. Титов, М.Б. Гнойные менингиты / М.Б. Титов, Б.Д. Луцки. — К.: Здоровья, 1990. — 160 с.
3. Сорокина, М.Н. Бактериальные менингиты у детей / М.Н. Сорокина, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2003. — 320 с.
4. Селье, Г. Стресс без дистресса / Г. Селье. — М.: Прогресс, 1979. — 87 с.
5. Эйберман, А.С. Острые кишечные инфекции у детей раннего возраста (нарушения метаболизма, диагностика и терапия) : автореф. дисс. / А.С. Эйберман. — Ленинград, 1989.
6. Клинова, Т.В. Функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и надпочечников у детей, больных инфекционным мононуклеозом : автореф. дисс. — Новосибирск, 2003.
7. Рябова, Т.М. Характеристика гормонального статуса детей грудного возраста с острыми пневмониями и бронхитами / Т.М. Рябова, И.М. Лысенко // Охрана материнства и детства. — 2010. — № 2 (16). — С. 28—31.
8. Кутдусова, А.М. Динамика гормонального статуса у женщин различных возрастных групп при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / А.М. Кутдусова, Р.Т. Мурзабаева // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2012. — Т. 8, № 2. — С. 271—277.
9. Малюгина, Т.Н. Адаптационные возможности у лиц, перенесших дифтерию / Т.Н. Малюгина [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2013. — Т. 9, № 2. — С. 178—186.
10. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, List of Issues, Volume 90, Issue 9, Marieke den Brinker, Koen F. M. Joosten et al
11. Critical Care 2007, Volume 11, Issue 2 или Crit Care. 2007;11(2):R41. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. Holub M1, Beran O, Džupová O, Hnyková J, Lacinová Z, Příhodová J, Procházka B, Helcl M

12. Калмыкова, А.С. Поликлиническая педиатрия / А.С. Калмыкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 624 с.
13. Гаркави, Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. — Ростов н/Д, 1979. — 128 с.

References

1. Y. V. Lobzin, V.V. Pilipenko, Yu. N. Gromyko/ Meningitis and Encephalitis. SPb.:Foliant, 2001.-123p.
- 2.M.B. Titov, B.D. Lutsin/ Purulent Meningitis.K.: Zdorov'ya,1990.-160p.
- 3.M.N. Sorokina, V.V. Skripchenko. Bacterial Meningitis in Children,-M.: Meditsina, 2003.-320p.
- 4.G. Selye. Stress without Distress.,-M.: Progress, 1979.-87p.
- 5.A.S. Eyberman. Acute Enteric Infection in Case of Early Age Children (metabolic imbalance, diagnostics and therapy).//Author's Abstract, Leningrad-1989
- 6.T.V. Klinova. Functional Status of Hypophysial Thyroid System and Suprarenal Glands in Case of Children Suffering from Infectious Mononucleosis.// Author's Abstract, Novosibirsk-2003
- 7.T.M. Ryabova., I.M. Lysenko. Characteristics of Hormonal Status of Babies with Acute Pneumonia and Bronchitis.// Okhrana Materinstva i Detstva. 2010.№2 (16). p. 28-31
- 8.A.M. Kutdusova, R.T. Murzabayeva. Hormone Status Dynamics in Women of Different Age Groups Suffering from Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome.//Saratovskiy Nauchno-Meditsinsky Journal. 2012. V.8.№2.p.271-277
- 9.T.N. Malyugina. Homeostasis Condition and Adaptation Problem of People Having Suffered Diphtheria. — Saratovskiy Nauchno-Meditsinsky Journal., 2013. — V. 9, №2, p. 178-186
10. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, List of Issues, Volume 90, Issue 9, Marieke den Brinker, Koen F. M. Joosten et all
- 11.Critical Care 2007,Volume 11, Issue 2 или Crit Care. 2007;11(2):R41. Cortisol levels in cerebrospinal fluid correlate with severity and bacterial origin of meningitis. Holub M1, Beran O, Džupová O, Hnyková J, Lacinová Z, Příhodová J, Procházková B, Helcl M
12. Kalmykova A. S. Polyclinic pediatrics. - M.: GEOTAR — Media, 2007. - 624 p.
13. L.H. Kvakin , E. B. Garkavi, M. A.Ukolova. Adaptation reactions and resistance of an organism. - Rostov, 1979. — 128 p.

Авторский коллектив:

Малюгина Татьяна Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н.; тел.: +7-917-208-73-16, e-mail: malugina_tn@inbox.ru

Захарова Ирина Сергеевна — аспирант кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; тел.: +7-961-645-07-63, e-mail: zahar80ova@mail.ru

АДЬЮНКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ: НЕОБХОДИМОСТЬ И ДОСТАТОЧНОСТЬ

Л.В. Савченкова, М.Н. Саидова, Н.С. Сангинова

Таджикский национальный университет, Душанбе, Таджикистан

Adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: necessity and sufficiency

L.V. Savchenkova, M.N. Saidova, N.S. Sanginova

Tajik National University, Dushanbe, Tajikistan

Резюме

Цель: анализ патогенетической и симптоматической терапии внебольничной пневмонии на догоспитальном этапе и на этапе стационарного лечения заболевания в стационарах г. Худжанд Республики Таджикистан.

Материалы и методы: проведен ретроспективный анализ 393 историй болезни больных, лечившихся по поводу внебольничной пневмонии в клинической больнице г. Худжанд с 2011 по 2015 г. Проводилась оценка объема и рациональности дополнительного медикаментозного сопровождения при лечении внебольничной пневмонии, учитывали препараты, которые назначались пациенту в амбулаторных условиях и в условиях стационара. Анализировалась рациональность назначения, адекватность дозы препарата, продолжительность лечения и соответствие проводимых мероприятий существующим международным и национальным рекомендациям по лечению внебольничной пневмонии.

Результаты: в ходе исследования выявлено, что в клинической практике 57 % больных внебольничной пневмонией получали средства патогенетической и симптоматической терапии. Установлено, что достаточно часто назначают лекарственные средства с недоказанной эффективностью. Так, 75 % больных получали отхаркивающие и муколитические препараты, 42,2 % больных получали противоаллергические средства. Нестероидные противовоспалительные средства получали 37,9 % больных с внебольничной пневмонией, почти 30 % больных получали инфузионную терапию. Достаточно часто (15,7 %) больным с внебольничной пневмонией назначались антимикотические препараты и противопаразитарный препарат — метронидазол (в 59 % случаев). Кроме того, в комплекс лечения внебольничной пневмонией включали витамины С (23,1 %) и витамин В (65,9 %).

Заключение: проведенный анализ фармакотерапии внебольничной пневмонии показал, что в лечении данного заболевания имеет место неоправданная полипрагмазия. Достаточно часто назначают лекарственные средства с недоказанной эффективностью, и, как следствие, значительна частота клинических неудач как на этапе амбулаторного лечения, так и в стационарных условиях, что значительно удорожает курс лечения. С позиций доказательной медицины, оправдано включение в лечение внебольничной пневмонии лишь муколитических препаратов и по показаниям нестероидных про-

Abstract

Objective: analysis of pathogenetic and symptomatic therapy of community-acquired pneumonia in the prehospital and at the stage of hospital treatment of disease in hospitals of city Khujand of the Republic of Tajikistan.

Materials and methods: A retrospective analysis of 393 case histories of patients treated for community-acquired pneumonia in the hospital Khujand from 2011 to 2015 is conducted. The estimation of the scope and efficiency of the additional medical support for the treatment of community-acquired pneumonia was conducted, take into account the drugs that given to patients in an outpatient setting and in a hospital. Analyzed purpose rationale, adequacy of dose, duration of treatment and compliance of the activities with existing international and national guidelines for the treatment of community-acquired pneumonia.

Results: the study found that in clinical practice, 57 % of patients with community-acquired pneumonia received funds pathogenetic and symptomatic therapy. It is found that quite often prescribed drugs with unproven efficiency. Thus, 75 % of patients received expectorants and mucolytic drugs, 42.2 % of patients received anti-allergic medicals. Non-steroidal anti-inflammatory medicals received 37.9 % of patients with community-acquired pneumonia, almost 30 % of patients receiving infusion therapy. Quite often (15.7 %) patients with community-acquired pneumonia prescribed antifungal drugs and antiprotozoal drug — metronidazole (59 % of cases). Furthermore, in complex treatment of community-acquired pneumonia include vitamin C (23.1 %) and vitamin B (65.9 %).

Conclusion: the analysis of pharmacotherapy community-acquired pneumonia showed that in the treatment of this disease occurs unjustified polypharmacy. Quite often prescribe drugs with unproven efficacy and, as a consequence of a significant frequency of clinical failures at both the outpatient and inpatient, which significantly increases the cost of treatment. From the standpoint of evidence-based medicine is justified by the inclusion in the treatment of community-acquired pneumonia, only a mucolytic drugs and indications NSAIDs as an antipyretic and analgesic short course. The use of most drugs of pathogenic therapy do not have the evidence base and the efficiency of their purpose can not be considered reasonable. In this case, the analysis can serve as a basis for planning a set of measures for improvement of pharmacotherapy community-acquired pneumonia based on the principle of minimal sufficiency.

тивовоспалительных средств, в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства коротким курсом. Применение большинства препаратов патогенетической терапии не имеют доказательной базы эффективности, и их назначение нельзя считать обоснованным. При этом проведенный анализ может служить основой для планирования комплекса мероприятий по совершенствованию фармакотерапии внебольничной пневмонии на основе принципа минимальной достаточности.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, фармакотерапия, полипрагмазия.

Введение

На сегодняшний день, несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, внебольничная пневмония (ВП) по-прежнему остается одной из ведущих причин в структуре заболеваемости болезнями органов дыхания в развитых странах. Это связано с проблемами диагностики и оценки тяжести заболевания, а также со случаями нерациональной тактики антибактериальной терапии. Так, по данным ВОЗ, более 10% всех госпитализаций с острой патологией вызваны пневмониями. Заболеваемость ВП в развитых странах, в частности в Европе, колеблется от 3,6 до 16 случаев на 1000 человек в год, в отдельных возрастных группах эта цифра достигает 34,2 случая на 1000, госпитализации подлежат 20–50% больных пневмонией [12, 17]. Так, по данным зарубежных эпидемиологических исследований, в течение года общее число больных ВП, без учета детского населения, в европейских странах (Великобритания, Франция, Италия, Германия, Испания) суммарно превышает 3 млн человек, из которых более 30% получают лечение в стационаре [14, 16]. В США ежегодно диагностируется 5–6 млн случаев ВП, из которых более 1 млн требуют госпитализации [13]. По мнению А.Г. Чучалина, показатель заболеваемости ВП в Российской Федерации во всех возрастных группах достигает 14–15%, а общее число больных ежегодно превышает 1,5 млн, т.е. заболевают пневмонией 3,9 чел. на 1000 населения [12].

Патология органов дыхания в Республике Таджикистан (РТ) также занимает ведущее место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности, лишая трудоспособности значительную часть населения [4, 18]. Статистические данные Республиканского центра Министерства здравоохранения РТ позволяют утверждать, что с 2000 по 2007 г. распространенность болезней органов дыхания стабильно занимают ведущее место среди классов болезней, превышая аналогичные показатели в 3 раза по распространенности [18]. По данным [4], за период с 2002 по 2010 г. смертность от пневмоний в Республике Таджикистан снизилась

Key words: community-acquired pneumonia, pharmacotherapy, polypharmacy.

в два раза (19 случаев на 1000 населения в 2002 г. и 8,6 случаев в 2010 г.), однако, несмотря на лечебные и организационные мероприятия, болезни органов дыхания все еще занимают третье место (10,6%) в общей структуре смертности, что указывает на важность и первоочередность исследования данной проблемы в регионе.

Результаты проведенных фармакоэпидемиологических исследований лечения ВП в амбулаторных условиях показали существование проблемы рационального выбора лекарственных средств на догоспитальном этапе. При этом анализ лечения внебольничной пневмонии в условиях стационаров также указывает на высокую частоту назначения антибактериальных средств, не входящих в современные клинические рекомендации, и существование полипрагмазии [8].

В последние годы опубликован целый ряд международных и национальных рекомендаций, направленных на оптимизацию фармакотерапии внебольничных инфекций и выполняющих функцию своеобразного «стандарта» оказания медицинской помощи, который позволяет использовать наиболее эффективную тактику ведения пациентов при оптимальном расходовании ресурсов здравоохранения [6]. Однако на реализацию рекомендаций в повседневной клинической практике могут влиять разнообразные факторы объективного и субъективного характера, что приводит к их несоблюдению и, как результат, к недостаточной эффективности проводимой фармакотерапии. Кроме того, в современных стандартах лечения пневмоний фактически регламентируются только вопросы антибактериальной терапии заболевания, от правильного выбора которых, своевременности их назначения в адекватном дозовом режиме, зависит исход заболевания. При этом применение средств патогенетической и симптоматической терапии или вовсе не оговаривается, или упоминается вскользь. Клиническая же практика свидетельствует, что неантибактериальные средства для лечения ВП применяются примерно в трех из каждых четырех случаев заболевания [7–10]. Однако, как известно, от рационально проведенной патогенетической и симптоматической терапии

зависят сроки выздоровления и профилактика осложнений заболеваний.

Именно существование проблемы полипрагматии в лечении различных заболеваний, в том числе и ВП, указывает на необходимость анализа проводимой фармакотерапии и выполнение международных и национальных рекомендаций по лечению и диагностике заболеваний в клинической практике.

Цель исследования — анализ патогенетической и симптоматической терапии ВП на догоспитальном этапе и на этапе стационарного лечения заболевания в стационарах г. Худжанд РТ.

Материалы и методы

В исследование были включены 393 больных, лечившихся по поводу ВП в клинической больнице г. Худжанд с 2011 по 2015 г. Для оценки объема и рациональности дополнительного медикаментозного сопровождения при лечении ВП учитывали препараты, которые назначались пациенту в амбулаторных условиях и в условиях стационара. Анализовалась рациональность назначения, адекватность дозы препарата, продолжительность лечения и соответствие проводимых мероприятий существующим международным и национальным рекомендациям по лечению ВП. Статистическую обработку проводили путем вычисления стандартного набора описательной статистики, критерия хи-квадрат при помощи программы SPSS 13.0 для Windows.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ проведенных исследований, из 393 пациентов с ВП амбулаторное лечение получали 84 пациента (21,4%). Антибактериальную терапию получали 67 человек (79,8%), 50 (59,6%) из них лечились одним АМП, остальные 17 пациентов (20,2%) получали комбинацию из 2–3 АМП. Учитывая тот факт, что эти пациенты в последующем были госпитализированы, проведенную фармакотерапию следует считать неэффективной.

Как видно из рисунка 1, 48 пациентов (57,1%) на догоспитальном этапе получали нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (M01A), преимущественно парацетамол (70,1%) и анальгин (14,7%), 45 пациентов (53,6%) получали ЛС, применяемые для лечения кашля и простуды (R05), среди которых наиболее часто использовали отхаркивающие и муколитические средства: бромгексин (64,5%) и мукалтин (24,5%). Кроме того, 17,9% (15 пациентов) получали антигистаминные препараты (R06) (димедрол — 53,3% и диазолин — 33,3%). 7% пациентов получали метронидазол (G01AF01) и 8,3% — стероидные противовоспалительные средства (H02AB09).

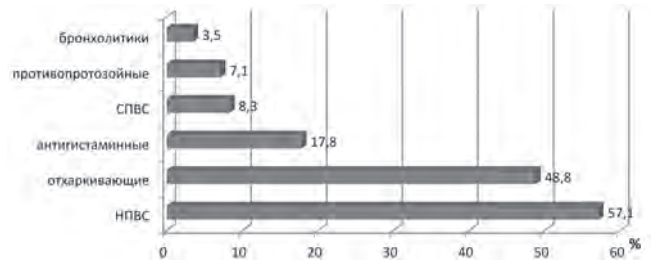


Рис. 1. Анализ адъюнктивной терапии на догоспитальном этапе лечения внебольничной пневмонии

Исходя из того факта, что проведенная фармакотерапия не дала желаемого результата, назначение большинства из указанных ЛС следует считать необоснованным с точки зрения целесообразности либо выбора дозового режима применения последних.

При поступлении в стационар все больные получали моно- или комбинированную антибактериальную терапию. Большинство АМП являются препаратами выбора (76,5%), которые рекомендованы для лечения ВП III и IV клинической группы, а именно цефалоспорины II — III поколений (цефтриаксон, цефтазидим), защищенные аминопенициллины (амоксциллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам), макролиды (азитромицин). Однако хотелось бы отметить необоснованно редкое использование амоксициллина в качестве стартовой терапии ВП, т.к. в ходе сравнительных клинических исследований эффективности макролидов и β -лактамов в лечении ВП различий выявлено не было. Альтернативными препаратами — «респираторными» фторхинолонами (левофлоксацином) лечились 2,4% пациентов. В то же время наблюдается четверть ошибочных назначений ЛС, которые либо не активны против основных респираторных патогенов — аминогликозиды (8,7%) и бисептол, либо их активность низкая — классические фторхинолоны (10,2%), цефазолин (0,75%), либо АМП с высокой токсичностью — линкосамиды (0,75%), левомецетины (0,75%).

В анализируемой группе больных, кроме антибактериальной терапии, больные получали патогенетическое и симптоматическое лечение (рис. 2).

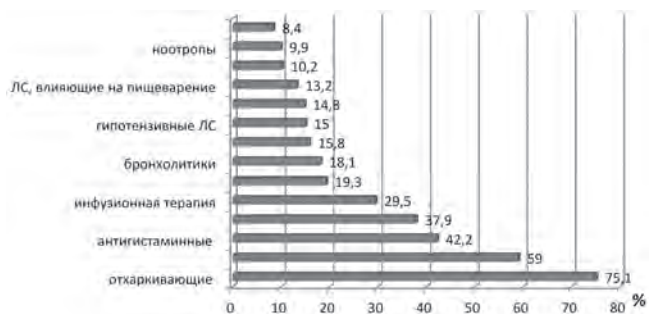


Рис. 2. Анализ адъюнктивной терапии внебольничной пневмонии на стационарном этапе лечения

Так, 75% больных получали отхаркивающие и муколитические препараты, чаще всего бромгексин (в 40,3% случаев), амброксол и бронхолитин (по 28,1%) (рис. 3). Кроме того, отмечались редкие случаи приема ацетилцистеина и карбоцистеина.

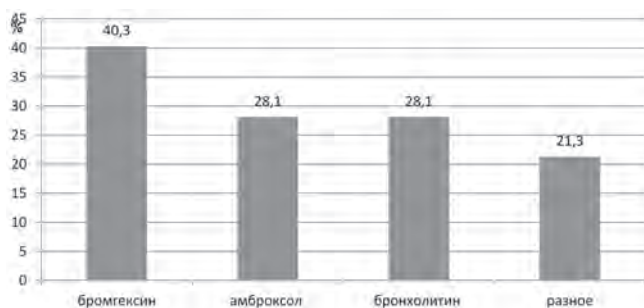


Рис. 3. Структура отхаркивающих и муколитических средств, применяемых для лечения внебольничной пневмонии в стационаре

Известно, что гиперсекреция мокроты является защитным процессом при инфекциях дыхательных путей, т. к. вызывает увеличение толщины барьера на пути инфекционных агентов, снижает адгезию микроорганизмов к эпителиальным клеткам бронхов, нейтрализует лейкоцитарные цитокины. Однако увеличение синтеза мокроты при инфекциях нижних дыхательных путей обычно не сопровождается активацией ее выделения [3]. Исходя из этого, представляется целесообразным применение муколитических средств у больных с пневмонией. Имеющиеся на сегодня данные литературы позволяют говорить о благоприятном влиянии таких муколитиков, как бромгексин и амброксол, на клиническую симптоматику пневмонии и на проникновение антибиотиков в очаг поражения. В то же время ацетилцистеин способен инактивировать многие антибиотики *in vitro* [14]. В связи с этим при назначении ацетилцистеина и антибиотиков внутрь рекомендовано принимать их раздельно с интервалом времени не менее 2 ч. Применение термопсиса и мукалтина, хотя и в редких случаях, нельзя признать целесообразным в связи с низкой эффективностью, учитывая тот факт, что в стационаре проходят лечение пациенты с ВП средней и тяжелой степени. Важно отметить, что часть пациентов получали амброксол внутривенно капельно 1 раз в день. Парентеральное введение амброксола 1 раз в день не является рациональным, т.к. известно, что таблетированный амброксол быстро и практически полностью всасывается в кишечнике, к тому же период полувыведения амброксола 6 ч, поэтому его рекомендуют вводить 3 раза в день.

Кроме того, при лечении ВП 42,2% больных получали противоаллергические средства. Из них 56,6% получали кальция глюконат и 43,4% паци-

ентов получали антигистаминные средства (R06). При этом следует отметить, что наиболее часто больные получали антигистаминные препараты первого поколения супрастин (59,7%) и тавегил (8,3%) и препарат третьего поколения дезлоратадин (23,6%). Достаточно редко использовали тавегил, димедрол, цетиризин и фексофенадин (рис. 4).

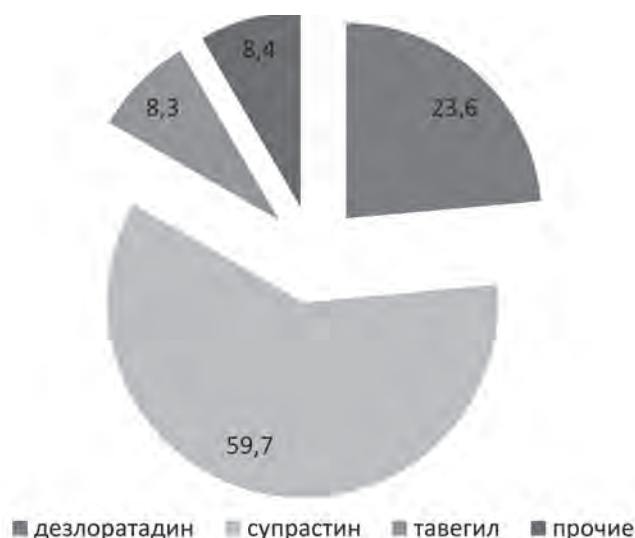


Рис. 4. Структура антигистаминных препаратов, применяемых для лечения внебольничной пневмонии в стационаре

Как известно, антимикробные препараты (АМП), особенно β -лактамы антибиотиков, являются одной из наиболее частых причин развития клинических проявлений лекарственной аллергии как у взрослых, так и у детей [2]. Учитывая тот факт, что все больные получали АМП, вероятность возникновения лекарственной аллергии существенна. Однако следует учитывать определенную ограниченность действия антигистаминных препаратов только на эффекты, обусловленные гистамином, и показанием для их назначения может служить наличие симптомов, ассоциированных именно с данным медиатором. К сожалению, с учетом множества видов и механизмов гиперчувствительности реализация данного превентивного подхода на практике не всегда эффективна.

Кроме того, учитывая возможный гаптенный характер развития патологического процесса, когда в качестве аллергена может выступать не только непосредственно молекула антибиотика, а ее комбинация с любым (например, транспортным) белком самого макроорганизма, даже кожное тестирование не гарантирует информативный ответ на вопрос о причине развившейся гиперчувствительности. По мнению исследователей, количество истинных аллергических (иммунологиче-

ских) реакций среди всех нежелательных эффектов ЛС незначительное. В случае потенциальной аллергии, возникшей после применения пенициллинов у взрослых, только в 10% случаев было подтверждено наличие истинных аллергических реакций. Кроме того, большинство исследователей при решении вопросов профилактики и лечения этих состояний основное значение отводят их ранней диагностике, отрицая необходимость профилактического применения каких-либо медикаментозных средств, в том числе антигистаминных препаратов [8]. Именно поэтому столь широкое применение антигистаминных ЛС как меры профилактики возможной гиперчувствительности к АМП не следует считать целесообразным.

Исходя из патогенетических механизмов развития, при ВП формируется воспалительная инфильтрация, нарушается микроциркуляция легочной ткани, развивается гипоксемия. Ведущая роль в этих процессах принадлежит простагландинам, что создает теоретические предпосылки для применения НПВП, в основе механизма действия которых лежит подавление синтеза простагландинов [5]. В наших исследованиях выявлено, что НПВП назначены 37,9% больных с ВП (рис. 5).

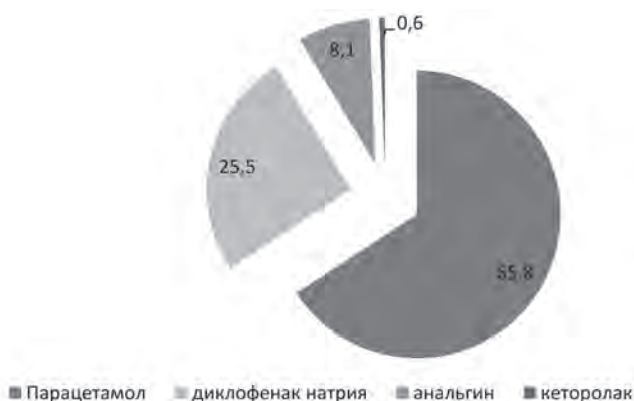


Рис. 5. Структура нестероидных противовоспалительных средств, применяемых для лечения внебольничной пневмонии в стационаре

При этом предпочтение отдавалось производным парааминофенола — парацетамолу (65,8%) и фенилуксусной кислоты — диклофенаку натрия (25,5%), производным пиразолона — анальгину (8,1%). Средние сроки назначения НПВС, по нашим данным, составили $4,8 \pm 0,8$ дня. В основном, назначения НПВС связаны с лихорадкой (21%), реже — с болями в грудной клетке (4%).

Обсуждая вопрос целесообразности назначения НПВС при ВП, следует отметить, что в лите-

ратуре имеются единичные работы, в которых исследовано влияние индометацина и аспирина на микроциркуляцию легочной ткани и оксигенацию крови у больных пневмонией [17]. В этих исследованиях не выявлено положительное влияние препаратов на микроциркуляцию и оксигенацию крови. К тому же известно, что НПВП при длительном применении обладают иммуносупрессивным действием, подавляют фагоцитоз, имеют нефротоксический и гепатотоксический эффект [5]. Поэтому применение НПВП при пневмонии должно быть недлительным и ограничиваться строгими показаниями (выраженный болевой и лихорадочный синдром).

При анализе подходов к лечению ВП в стационарах было также установлено, что почти 30% больных получали инфузионную терапию (рис. 6). Из них подавляющее большинство пациентов (81,9%) получали солевые растворы — гемосол. Часть пациентов получали дезинтоксикационные препараты. По нашим данным, реосорбилакт назначался в 14,7% случаев пациентам, которые по шкале CRB-65 имеют тяжелое течение ВП, что является обоснованным с точки зрения патогенетического подхода к лечению ВП.



Рис. 6. Инфузионные растворы, применяемые в комплексном лечении внебольничной пневмонии в стационаре

Дальнейший анализ терапии ВП показал, что достаточно часто (15,7%) больным с ВП назначались антимикотические препараты (J02A). Подавляющее число пациентов (71%) получали противогрибковый препарат флуконазол, 22,6% больных получали орнидазол, 9,7% — нистатин (рис. 7).

Следует сказать, что в настоящее время доказана эффективность и целесообразность антимикотической профилактики только для лиц с высоким риском возникновения инвазивного кандидоза. Антибактериальная терапия, в том числе и дли-

тельная, в данный перечень не входит. Профилактическое же лечение антимикотическими препаратами проводится лишь предрасположенным пациентам для предотвращения колонизации условно-патогенными грибами [8, 9].

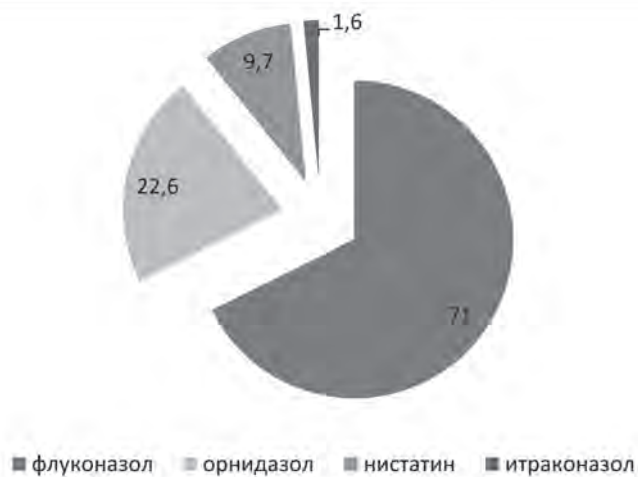


Рис. 7. Структура противогрибковых препаратов, применяемых для лечения внебольничной пневмонии в стационаре

Неоправданное профилактическое применение антимикотических препаратов в группах с низким риском инвазивного кандидоза, по мнению большинства исследователей, не является целесообразным, может сопровождаться нежелательными реакциями и способствовать селекции резистентности к противогрибковым препаратам.

Из других препаратов для лечения ВП больные достаточно часто (в 59% случаев) получали противопротозойный препарат — метронидазол (внутривенно капельно). Включение в схему лечения ВП данного препарата нельзя считать обоснованным, т.к. данный препарат показан для лечения аспирационной пневмонии, либо пневмонии, развившейся после торако-абдоминальных вмешательств (абсцесс легкого, эмпиема плевры), которые вызываются, как правило, грамотрицательными палочками и/или анаэробами, а также стафилококками.

Кроме того, больным достаточно часто назначались витамины С (23,1%) и витамин В (65,9%). Однако на сегодняшний день отсутствуют данные о целесообразности назначения вышеуказанных препаратов с позиций доказательной медицины [2].

Изучено влияние на течение пневмонии витаминов С и А. Известно, что витамины, в частности витамин С, уменьшают активацию перекисного окисления липидов и образование свободных радикалов, приводящих к повреждению мембран бронхопульмональной системы, что уменьшает

длительность инфекции дыхательных путей. Однако в рандомизированных исследованиях доказана лишь способность высоких доз аскорбиновой кислоты незначительно сокращать длительность острой респираторной вирусной инфекции, но не пневмонии [1]. Также не доказана способность витамина С уменьшать тяжесть течения пневмонии [2]. Кроме того, нельзя забывать о способности витаминов вызывать аллергические реакции и другие побочные эффекты.

Кроме того, достаточно часто (14,8%) больные с ВП получали биогенные стимуляторы, из которых предпочтение отдавали экстракту алоэ (36,2%), а также назначались стекловидное тело и плазмол (по 24,1%) (рис. 8).



Рис. 8. Структура биогенных стимуляторов, применяемых для лечения внебольничной пневмонии в стационаре

Заключение

Проведенный анализ фармакотерапии ВП показал, что в лечении данного заболевания имеет место неоправданная полипрагмазия, достаточно часто назначают ЛС с недоказанной эффективностью как на этапе амбулаторного лечения, так и в стационарных условиях, что значительно удорожает курс лечения без существенного влияния на эффективность проводимой фармакотерапии.

С позиций доказательной медицины оправдано включение в лечение внебольничной пневмонии лишь муколитических препаратов и по показаниям нестероидных противовоспалительных средств в качестве жаропонижающего и обезболивающего средства коротким курсом.

При этом проведенный анализ может служить основой для планирования комплекса мероприятий по совершенствованию фармакотерапии ВП на основе принципа минимальной достаточности.

Литература

1. Березняков, И.Г. Антибактериальная и неантибактериальная терапия внебольничных пневмоний в амбулаторных условиях / И.Г.Березняков, Л.В. Богун // Провизор. — 2003. — № 2. — С. 18–22.

2. Богун, Л.В. Неантибактериальная терапия внебольничной пневмонии / Л.В. Богун // Клиническая антибиотикотерапия. — 2008. — № 5. — С. 5–11.
3. Ерохин, В.В. Клеточная биология легких в норме и при патологии : руководство для врачей / В.В. Ерохин, Л.К. Романова. — М.: Медицина, 2000. — 496 с.
4. Мурадов, А.М. Смертность от болезней органов дыхания в Республике Таджикистан / А.М. Мурадов, М.Р. Якубов // Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения. — 2013. — № 3. — С. 21–30.
5. Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты. Перспективы применения в медицине / Е.Л. Насонов — М.: Медицина, 2000. — 256 с.
6. «Негоспітальна та нозокоміальна (госпітальна) пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія». Методичні рекомендації національного інституту фтізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМНУ. — К.: «Верес», 2012. — 123 с.
7. Рачина, С.А., Антибактериальная терапия тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых: обзор рекомендаций и клинические примеры / С.А. Рачина [и др.] // Архив внутренней медицины. — 2015. — № 3. — С. 63–74.
8. Смоленов, И.В. Роль неантибактериальных лекарственных средств в лечении пневмонии / И.В. Смоленов, Я.Г.Алексеева, Н.А.Смирнов // Клин. микробиол. и анти-микроб. химиотер. — 2002. — № 4. — С. 45–49.
9. Фуштей, И.М. Ошибки диагностики и лечения внебольничной пневмонии в стационарных условиях / И.М. Фуштей [и др.] // Світ медицини та біології. — 2015. — № 1 (48). — С. 85–88.
10. Фуштей, И.М. Патогенетическая терапия внебольничной пневмонии в клинической практике / И.М. Фуштей [и др.] // Запорожский медицинский журнал. — 2011. — Т. 13, № 3. — С. 58–60.
11. Чубукова, О.А. Совершенствование эпидемиологического и микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за внебольничными пневмониями: автореф. дис....канд. мед. наук / О.А. Чубукова. — Нижний Новгород, 2012. — 26 с.
12. Чучалин, А.Г. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин [и др.]. — М.: «Боргес», 2008. — 76 с.
13. Bartlett, J. Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America / J. Bartlett [et al.] // Clin. Infect. Dis 2000. — Vol. 31. — P. 347–382.
14. Bonetti, P.F. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections / P.F. Bonetti // Invest. Med. Internacional. — 1993. — Vol. 20. — P. 99–103.
15. Chalmers, J. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / J. Chalmers, A. Singanayagam, A. Hill // Am. J. Med. — 2008 — Vol. 121. — P. 219–225.
16. Fujiki, R. The risk factors for mortality of community acquired pneumonia in Japan / R. Fujiki [et al.] // J. infect. chemother. — 2007. — Vol. 13, № 3. — P. 157–165.
17. Perneger, T.V. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antinflammatory drugs / T.V. Perneger, P.K. Whelton, M.J. Klag // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1675–1712.
18. State Committee on Statistics. Health and health care in the Republic of Tajikistan in 2007 / Dushanbe, State Committee on Statistics. — 2008. — P. 344.

References

1. Bereznikov I.G., Bogun L.V. Provisor. 2003; 2: 18-22 (in Russian).
2. Bogun L.V. Klinicheskaya antibiotikoterapia. 2008; 5: 5-11 (in Russian).
3. Erohin V.V., Romanova L.K. Cell biology of lung in health and disease: a Guide for Physicians. Moscow: Medicine; 2000 (in Russian).
4. Muradov A.M., Yakubov M.R. Vestnik poslediplomnogo obrazovaniya v sere zdravooxraneniya. 2013; 3: 21-30 (in Russian).
5. Nasonov E.L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Prospects for application in medicine. Moscow: Medicine; 2000 (in Russian).
6. «Negospitalna ta nozokomialna (gospitalna) pnevmonia y dorosluh ocib: etiologia, patogenez, klasifikacia, diagnostika, antibakterialna terapiya». Kiev: Veres; 2012 (in Ukrainian).
7. Rachina S.A., Kozlov R.S., Chal E.V., Nedorozhenuk I.V. Arhiv vnutrenney medicine. 2015; 3: 63-74 (in Russian).
8. Smolenov I.V., Alekseeva Y.G., Smirnov N.A. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya. 2002; 4: 45-49 (in Russian).
9. Fuhtey I.M., Savchenko O.A., Podsevahina S.L., Tkachenko O.V. Svit medicine ta biologii. 2015; 1(48): 85-88 (in Russian).
10. Fuhtey I.M., Savchenko O.A., Vitohina L.I. Фуштей И.М. Zaporozskiy medicinskiy zhurnal. 2011; 3: 58-60 (in Russian).
11. Chubukova O.A. Sovershenstvovanie epidemiologicheskogo i mikrobiologicheskogo monitoringa v sisteme epidemiologicheskogo nadzora za vnebolnichnymi pnevmoniyami [Improving epidemiological and microbiological monitoring of the system of surveillance for community-acquired pneumonia] [avtoref. dis....kand. med. nauk]. Nizhniy Novgorod, 2012. 26p (in Russian).
12. Chuchalin A.G. Sinopalknikov A.I., Strachunskiy L.S. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention. Moscow, «Borges»; 2008 (in Russian).
13. Bartlett J., Practice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults. Infectious Diseases Society of America / J.Bartlett, S. Dowell, L.Mandell [e.a] // Clin. Infect. Dis 2000.- Vol. 31.- P. 347-382.
14. Bonetti P.F. Ambroxol plus amoxicillin versus amoxicillin alone in various respiratory tract infections / P.F.Bonetti // Invest. Med. Internacional. — 1993. — Vol. 20. — P. 99-103.
15. Chalmers J. C-reactive protein is an independent predictor of severity in community-acquired pneumonia / J.Chalmers, A.Singanayagam., A.Hill // Am. J. Med.- 2008 — Vol. 121.-P. 219-25.
16. Fujiki R. The risk factors for mortality of community acquired pneumonia in Japan / R. Fujiki [et al.] // J. infect. chemother. — 2007. — Vol. 13, № 3. — P. 157–165.
17. Perneger T.V. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antinflammatory drugs / T.V. Perneger, P.K. Whelton, M.J.Klag // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331. — P. 1675–1712.
18. State Committee on Statistics. Health and health care in the Republic of Tajikistan in 2007 / Dushanbe, State Committee on Statistics. — 2008. — P.344.

Авторский коллектив:

Савченкова Лариса Васильевна — заведующая кафедрой фармации Таджикского национального университета, д.м.н., профессор; тел.: +992-904-41-77-17, e-mail: slv.05@mail.ru

Саидова Мухаббат Нарзуллоевна — доцент кафедры фармации Таджикского национального университета, к.фарм.н.; тел.: +992-900-09-57-67

Сангинова Нилуфар Сомиевна — ассистент кафедры фармации Таджикского национального университета; тел.: +992-928-224-01-91

МАРКЕРЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ОСЛОЖНЕННЫХ И НЕОСЛОЖНЕННЫХ ФОРМАХ ГРИППА У ДЕТЕЙ

Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children

N.A. Miromanova, A.M. Miromanov

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Цель исследования: изучить маркеры активации эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей.

Материалы и методы. Методом твердофазного иммуноферментного анализа проведено исследование в сыворотке крови у 114 детей с неосложненным течением гриппа A H1N1pdm09 и у 87 детей с пневмонией, ассоциированной с вирусом гриппа A H1N1pdm09 некоторых маркеров, характеризующих дисфункцию эндотелия.

Результаты исследования. Установлено, что показатели нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия, содержание эндотелина, антигена фактора фон Виллебранда и его функциональная активность в сыворотке крови у больных с нетяжелыми формами гриппа A H1N1pdm09 не отличаются от контрольных значений. Уровни эндотелина, метаболитов оксида азота, антигена фактора фон Виллебранда и его функциональная активность повышались у детей при развитии тяжелого и осложненного течения гриппа A H1N1pdm09, максимально увеличиваясь при тяжелых вирусно-бактериальных пневмониях.

Заключение. Развитие дисфункции эндотелия является одним из ключевых патогенетических звеньев формирования тяжелых и осложненных форм гриппа A H1N1pdm09 у детей.

Ключевые слова: грипп, пневмония, дети, дисфункция эндотелия.

Abstract

The objective: examine markers of endothelial activation in complicated and uncomplicated forms of influenza in children.

Materials and methods. The method of ELISA carried out in serum study in 114 children with uncomplicated influenza A H1N1pdm09 and 87 children with pneumonia associated with influenza virus A H1N1pdm09 some markers characterizing the endothelial dysfunction.

Results of research. It was found that the figures nitroxide producing endothelial function, the content of endothelin, von Willebrand factor antigen and functional activity in the serum of patients with a mild form of influenza A H1N1pdm09 not differ from the control values. Levels of endothelin, nitric oxide metabolites, von Willebrand factor antigen and functional activity were increased in children with development of severe and complicated course of influenza A H1N1pdm09, maximizing in severe viral and bacterial pneumonia.

Conclusion. The development of endothelial dysfunction is a key pathogenesis links the formation of heavy and complicated forms of influenza A H1N1pdm09 children.

Key words: influenza, pneumonia, children, endothelial dysfunction.

Введение

Исследования последних лет расширили представления о сосудистом эндотелии как об анатомическом образовании, и с позиции современной фундаментальной медицины эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления разнообразных функций (модуляция сосудистого тонуса, регуляция хемотаксических, репаративных и воспалительных процессов в ответ на локальное повреждение, формирование внеклеточного матрикса) [1]. Данные функции эндотелий осуществляет путем сбалансированного синтеза и выделения ряда биологически активных соедине-

ний, наибольшее значение среди которых имеют оксид азота (NO), простаглицлин и эндотелин.

По мере расширения традиционных взглядов на сосудистый эндотелий в клинической медицине появился и укрепился термин «эндотелиальная дисфункция», под которым понимают неадекватное образование в эндотелии различных биологически активных веществ [2]. При этом нарушается нормальное соотношение вазодилататорных и вазоконстрикторных веществ, обеспечивающих сосудистый тонус, а также изменяется дисбаланс факторов, усиливающих или тормозящих сосудисто-тромбоцитарный гомеостаз, свертываемость крови и фибринолиз [3, 4]. Установлено, что основными лабораторными маркерами

эндотелиальной дисфункции являются снижение секреции NO, простаглицлина и увеличение синтеза эндотелина-1 [5]. К существенным факторам, активизирующим эндотелиальные клетки, относят изменение скорости кровотока, тромбоцитарные факторы, циркулирующие нейrogормоны (катехоламины, брадикинин и пр.), гипоксию. Принимая во внимание широкий спектр причин, приводящих к изменению нормального функционирования сосудистого эндотелия, на сегодняшний момент удалось установить, что эндотелиальная дисфункция является неизменным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний. Ее предопределяющее значение убедительно показано в развитии кардиоваскулярной патологии, сахарного диабета, заболеваний гепатобилиарной системы, хронических гломерулонефритов, гестозов беременных и других заболеваний. Исследование эндотелиальной дисфункции не могло не затронуть инфекционную патологию, учитывая патогенетические механизмы формирования этой группы заболеваний с нарушениями гемостазиологических реакций, иммунитета, развитием синдрома системной воспалительной реакции при генерализации инфекционного процесса [6].

При этом особый интерес представляют возбудители инфекций, обладающие не только опосредованным воздействием на сосудистый эндотелий, но и способные оказывать прямое эпителиотропное воздействие. Так, во время последней крупной вспышки гриппа, обусловленной вирусом А Н1N1pdm09, продемонстрировано его прямое эпителиотропное воздействие, не свойственное иным штаммам вируса гриппа, в том числе с высоким пандемическим потенциалом [7]. Данный факт убедительно доказан при изучении гриппа А Н1N1pdm09 у взрослого контингента населения, в том числе и в случае формирования вторичной вирусно-бактериальной пневмонии с синдромом острого повреждения легких [8, 9]. В то же время у детей значимость маркеров дисфункции эндотелия в патогенезе острых респираторных вирусных инфекций остается малоизученной.

Цель исследования — изучить маркеры активации эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей.

Материалы и методы

В исследование включены дети ($n = 201$) с гриппом А Н1N1pdm09 (сезон октябрь — декабрь 2009 г.), рандомизированные в две группы. Первую группу составили 114 детей с неосложненным гриппом. Диагноз гриппа А Н1N1 pdm09 устанавливался на основании эпидемиологического анамнеза, комплекса характерных клинических симптомов и в большинстве случаев (98%) верифицировался путем обнаружения РНК вируса в назофарингеальных мазках методом полимераз-

ной цепной реакции (ПЦР). У 2% больных диагноз верифицирован с помощью реакции торможения гемагглютинации в парных сыворотках с нарастанием титра антител к вирусу гриппа А Н1N1 pdm09 в 4 и более раза в динамике. 87 детей с развившейся внебольничной вторичной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А Н1N1 pdm09 объединены во вторую клиническую группу.

Формирование групп больных осуществляли в соответствии с классификацией гриппа у детей, предложенной В.Ф. Учайкиным (2001) [10], достоверных критериев пневмонии, предложенных А.Г. Чучалиным и соавт. (2011) [11] и модифицированной шкалой тяжести внебольничных пневмоний у взрослых (2007) [12]. Проводимое бактериологическое исследование мокроты/мазка из ротоглотки у детей с пневмонией выявляло следующий микробный пейзаж: *Staphylococcus aureus* (27,3%), стрептококковую флору (40%), редко встречались — *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*. Группой сравнения для второй клинической группы служили 50 детей с внебольничной пневмонией в постпандемический период. Дети с атипичной этиологией внебольничной пневмонии (микоплазменная, хламидийная) из данной группы исключались.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемыми клиническими группами.

В качестве маркеров дисфункции эндотелия методом твердофазного иммуноферментного анализа (иммуноферментный анализатор «Expert 96») в сыворотке крови определяли концентрацию эндотелина (1-21) с использованием наборов фирмы «BIOMEDICA GROUP» (Германия); нитрита (NO₂-), нитрата (NO₃-) и общего нитрита (NO₂-/NO₃-) — с помощью реактивов фирмы «BCM Diagnostics» (США); содержание антигена фактора фон Виллебранда (vWF) и исследование активности vWF, применяя наборы фирм Technoclone (Австрия) и Axis-Shield (Норвегия) соответственно. Количественное содержание нитрита, нитрата и общего нитрита выражали в мкмоль/л, vWF антигена — в U/мл, активность vWF — в процентах (%).

Полученные данные подвергали статистической обработке с помощью программы «BIOSTAT». Количественные показатели выражали в виде среднего значения (Me) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивали с помощью критерия Манна — Уитни. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатели исследуемых маркеров активации эндотелия у детей при неосложненном течении гриппа А Н1N1pdm09 представлены в таблице 2.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Группы обследуемых	n	Возраст, мес.	Пол (абс.ч./ %)	
			Мальчики	Девочки
I клиническая группа	114		63 (55,3%)	51 (44,7%)
Грипп А H1N1pdm09 легкой степени тяжести	40	38,5±8,7	27 (67,5%)	13(32,5%)
Грипп А H1N1pdm09 средней степени тяжести	56	56,5±8,7	29 (51,8%)	27 (48,2%)
Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени тяжести	18	59,3±8,2	7 (38,9%)	11 (61,1%)
II клиническая группа	87		53 (60,9%)	34 (39,1%)
Внебольничная пневмония нетяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09	67	19,98±1,6	43(64,2%)	24 (35,8%)
Внебольничная пневмония тяжелая как осложнение гриппа А H1N1pdm09	20	21,35±4,8	10 (50%)	10 (50%)
Группа сравнения (внебольничная пневмония):	50			
— пневмония нетяжелая	35	21,6±3,1	21 (60%)	14 (40%)
— пневмония тяжелая	15	19,73±3,6	9 (60%)	6 (40%)

Таблица 2

Маркеры активации эндотелия у больных при неосложненном гриппе АH1N1pdm09, Me±SD

Показатель	Контроль, n = 20	Грипп А H1N1pdm09 легкой степени, n = 40	Грипп А H1N1pdm09 средней степени, n = 56	Грипп А H1N1pdm09 тяжелой степени, n = 18
Эндотелин-1, фмоль/л	0,6±0,4	0,57±0,4	0,57±0,4	1,43±0,5
p		0,785	0,774	0,0001
p1			1,000	0,0001
p2				0,0001
NO2-, мкмоль/л	5,5±2,1	5,3±1,4	5,4±1,4	17,45±3,3
p				0,0001
p1		0,622	0,827	0,0001
p2			0,731	0,0001
NO3-, мкмоль/л	26,9±0,4	26,3±8,6	26,9±8,4	53,3±15,9
p				0,0001
p1		0,757	1,000	0,0001
p2			0,733	0,0001
NO2-/NO3-, мкмоль/л	33,7±8	36,8±9,7	36,8±9,5	66±18,1
p		0,222	0,197	0,0001
p1			1,000	0,0001
p2				0,0001
vWF, %	63,1±12,9	63,5±12,4	64±11,1	128,4±40,5
p		0,908	0,766	0,0001
p1			0,836	0,0001
p2				0,0001
vWFAg, U/мл	0,52±0,2	0,57±0,3	0,53±0,3	1,4±0,3
p		0,504	0,890	0,0001
p1			0,521	0,0001
p2				0,0001

p — статистическая значимость различий с контролем; p1 — статистическая значимость различий с группой при легком течении гриппа; p2 — статистическая значимость различий с группой при среднетяжелом течении гриппа.

Изучая маркеры дисфункции эндотелия у детей при неосложненном гриппе, выявили, что изменение деятельности сосудистого эндотелия на-

блюдалось исключительно у больных с тяжелыми вариантами гриппа А H1N1pdm09. Так, увеличение синтеза эндотелина в этих случаях происходи-

ло более чем в два раза по сравнению с контрольными значениями и аналогичными значениями при нетяжелых вариантах пандемического гриппа ($p=0,0001$). При этом необходимо отметить, что увеличенный уровень эндотелина рассматривается как верифицированный маркер дисфункции эндотелия при различных патологических состояниях, так как его синтез (в отличие от двух других изученных нами показателей — NO и vWF) не происходит в нормальных условиях, и его концентрация резко повышается при стимуляции эндотелия в ответ на гипоксию, ишемию и острый стресс. Кроме того, выделение эндотелина резко возрастает под воздействием провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли). Ранее нами показано, что тяжелые формы гриппа A H1N1pdm09 у детей характеризуются гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, что согласуется с данными литературы по стимуляторам секреции эндотелина [13]. Эндотелин является мощным вазоконстрикторным фактором, изменяет сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, поэтому увеличение его уровня может, наряду с иными факторами, обуславливать развитие гемодинамических и гемостазиологических нарушений, характерных для тяжелых форм гриппа.

Анализ нитрооксидпродуцирующей функции эндотелия при неосложненных формах гриппа продемонстрировал аналогичные тенденции, что и эндотелин: уровни нитритов и суммарное содержание метаболитов оксида азота повышались при тяжелом течении гриппа A H1N1pdm09, не только по сравнению с контролем, но и в сопоставлении с нетяжелыми формами течения инфекционного процесса. При этом известно, что эндотелин обладает антагонистическим действием в отноше-

нии NO, а дисфункция эндотелия сопровождается уменьшением концентрации последнего [4]. Вероятно, что выявленная гиперпродукция NO может рассматриваться как защитная реакция в процессе инфекционного заболевания, не только направленная на элиминацию возбудителя, но и способная в последующем нивелировать пагубное воздействие повышенной секреции эндотелина со стимуляцией предшественников эндотелиальных клеток под воздействием высокого содержания оксида азота и обеспечивая тромборезистентность сосудистой стенки [1, 4].

Повышенное содержание антигена vWF (vWF, связанный с фактором VII; образуется эндотелиоцитами) и увеличение функциональной активности этого фактора (характеризует степень взаимодействия с тромбоцитарным гликопротеином Ib) свидетельствовали о развитии адгезионной дисфункции эндотелия при пандемическом гриппе у детей с тяжелым его течением. Содержание антигена vWF превышало показатели контроля, а также соответствующие значения группы больных с нетяжелыми формами гриппозной инфекции более чем в 2 раза. Аналогичная динамика выявлена и при определении активности vWF. В остальных исследуемых группах содержание антигена vWF и функциональная активность vWF не отличалось от показателей контроля. Следовательно, повышение уровня и активности vWF в крови свидетельствует о стимуляции или повреждении эндотелия под воздействием вируса гриппа с нарушением функционирования системы гемостаза при тяжелом течении инфекционного процесса.

Более значимые изменения маркеров активации эндотелия обнаружены при осложненных формах гриппа A H1N1pdm09 (табл. 3).

Таблица 3

Маркеры активации эндотелия у больных с осложненным гриппом A H1N1pdm09, Me $\pm$ SD

Показатель	Контроль, n = 20	Пневмония вне сезона по гриппу		Пневмония при гриппе A H1N1pdm09	
		Нетяжелое течение, n = 35	Тяжелое течение, n = 15	Нетяжелое течение, n = 67	Тяжелое течение, n = 20
Эндотелин-1, фмоль/л	0,6 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,2	1,5 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 1,7
p		0,221	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,0001
p2				0,0001	0,0001
NO $_2^-$, мкмоль/л	5,5 $\pm$ 2,1	5,6 $\pm$ 1	9,2 $\pm$ 1	16,7 $\pm$ 1,4	18,2 $\pm$ 2,1
p					
p1		0,812	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,0001
NO $_3^-$, мкмоль/л	26,9 $\pm$ 0,4	28,1 $\pm$ 3,2	35,1 $\pm$ 2,6	55,1 $\pm$ 3,5	62,4 $\pm$ 16,4
p					
p1		0,102	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,0001
				0,0001	0,0001

Показатель	Контроль, n = 20	Пневмония вне сезона по гриппу		Пневмония при гриппе А H1N1pdm09	
		Нетяжелое течение, n = 35	Тяжелое течение, n = 15	Нетяжелое течение, n = 67	Тяжелое течение, n = 20
NO ₂ /NO ₃ -, мкмоль/л	33,7±8	33,6±3,1	44,6±2,5	70,9±12	83,2±16,4
p		0,948	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,0001
p2				0,0001	0,0001
vWF, %	63,1±12,9	68±9,6	79±9,9	134±20,3	146,5±18,1
p		0,115	0,0001	0,0001	0,0001
p1			0,0001		0,015
p2				0,0001	0,0001
vWFAg, U/мл	0,52±0,2	0,6±0,1	0,73±0,1	1,42±0,3	1,52±0,3
p					
p1		0,053	0,0001	0,0001	0,0001
p2			0,0001	0,0001	0,194
				0,0001	0,0001

p — статистическая значимость различий с контролем; p1 — статистическая значимость различий с тяжелым течением пневмонии внутри группы; p2 — статистическая значимость различий с соответствующей группой сравнения.

При этом изменение маркеров эндотелия у больных пневмонией зарегистрированы не только в период эпидемии гриппа А H1N1pdm09, но и в случае тяжелого течения пневмоний в постпандемический период. Так, уровень эндотелина при них превышал контрольные значения в 2,5 раза, нитритов — в 1,7 раза, нитратов и суммарного содержания метаболитов оксида азота — в 1,3 раза, антигена vWF — в 1,4 раза, а функциональная активность vWF повышалась по сравнению с нормой в 1,2 раза. В то же время нетяжелые формы пневмонии группы сравнения не сопровождалась подобными изменениями, и исследуемые маркеры активации эндотелия при них не отличались от контрольных показателей. При этом обнаружены и внутригрупповые статистически значимые отличия изучаемых маркеров активации эндотелия в группе сравнения ($p = 0,0001$).

Пневмонии при гриппе А H1N1pdm09 сопровождались более значимыми изменениями маркеров активации эндотелия. Даже при нетяжелом течении пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа А H1N1pdm09, исследуемые показатели превышали контрольные значения: уровень эндотелина в этом случае повышался в 2,3 раза по сравнению с нормой, нитриты — в 3 раза, нитраты и суммарное содержание метаболитов оксида азота — в 2 раза, антиген vWF — в 2,7 раза, функциональная активность vWF — в 2 раза. При развитии тяжелой пневмонии у детей с гриппозной инфекцией исследуемые показатели повышались максимально и превышали контрольные значения в 6,3; 3,3; 2,5; 2,9 и 2,3 раза соответственно. Следовательно, выявлены и внутригрупповые статистически значимые от-

личия значений исследуемых маркеров активации эндотелия у больных с различной тяжестью течения пневмонии, ассоциированной с вирусом гриппа ($p = 0,0001$). Кроме того, у больных с тяжелой пневмонией при гриппе обнаружено превышение относительно соответствующих показателей группы сравнения (тяжелая пневмония в постпандемический период), эндотелина — в 2,5 раза, нитритов — в 2 раза, нитратов и суммарного содержания метаболитов оксида азота — в 1,8 раза, антигена vWF — в 1,85 раза и функциональной активности vWF — в 2,1 раза. Хотя и у больных этой группы сравнения отмечены увеличенные уровни изучаемых маркеров эндотелия, что свидетельствует о неспецифичности используемых показателей в случае тяжелых инфекционных процессов.

Таким образом, тяжелые и осложненные вирусно-бактериальной пневмонией формы гриппа А H1N1pdm09 сопровождаются избыточной продукцией метаболитов оксида азота, увеличением концентрации эндотелина-1 и функциональной активности vWF, что является значимым патогенетическим фактором развития данных форм инфекции [14].

Выводы

1. Показатели нитроксидпродуцирующей функции эндотелия, содержание эндотелина, антигена vWF и его функциональная активность в сыворотке крови у больных с нетяжелыми формами гриппа А H1N1pdm09 не отличаются от контрольных значений.

2. Уровни метаболитов NO, эндотелина, содержание антигена vWF и функциональная ак-

тивность vWF повышались у детей при развитии тяжелого и осложненного течения гриппа А H1N1pdm09, максимально увеличиваясь при тяжелых вирусно-бактериальных пневмониях.

Литература

1. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — № 12. — С. 62–72.
2. Endemann, D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L.Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol.15. — P. 1983–1992.
3. Verma, S. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol. 105. — P. 546–549.
4. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник. — Чита : Экспресс-изд-во, 2010. — 832 с.
5. Эндотелиальная дисфункция при хронических гломерулонефритах у детей / Т.В. Сергеева [и др.] // Вестник российской АМН. — 2008. — № 12. — С. 10–14.
6. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 11–15.
7. Азаренок, А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции эндотелия : автореф. дис. ... канд. биол. наук : 03.02.02 / Азаренок Анастасия Александровна. — СПб., 2014. — 29 с.
8. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа А H1N1 и возможность его коррекции [Электронный ресурс] / В.В. Горбунов [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2011. — №2. — С. 104–111. — Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (дата обращения: 2 авг. 2016).
9. Ратникова, Л.И. Гемодинамические нарушения у больных гриппом и роль оксида азота в их развитии / Л.И. Ратникова, Е.В. Картополова // Инфекционные болезни. — 2012. — Т.10, № 4. — С. 27–30.
10. Учайкин, В.Ф. Диагностика, лечение и профилактика гриппа и острых респираторных заболеваний у детей : пособие для врачей / В.Ф. Учайкин. — М., 2001. — 16 с.
11. Внебольничная пневмония у детей: распространенность, диагностика, лечение и профилактика / Н.А. Геппе [и др.] ; под ред. А.Г. Чучалина. — М. : Оригинал-макет, 2011. — 64 с.
12. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — Advance Access published August 30, 2011. — P. 1–52.
13. Мироманова, Н.А. Особенности продукции цитокинов у детей при различных вариантах течения гриппа / Н.А. Мироманова, А.М. Мироманов // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10 (6). — С. 1160–1165.
14. Мироманова, Н.А. Патогенетические особенности гриппа А H1N1pdm09 у детей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.03.03 / Мироманова Наталья Анатольевна. — Чита, 2015. — 290 с.

References

1. Markov H.M. Molekularnye mehanizmy disfunkcii sosudistogo jendotelija / H.M. Markov // Kardiologija. — 2005. — №12. — S.62 – 72.
2. Endemann D.H. Endothelial dysfunction / D.H. Endemann, E.L.Schiffrin // J. Am. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol.15. — P. 1983-1992.
3. Verma S. Fundamentals of endothelial dysfunction for the clinical cardiologist / S. Verma, T.J. Anderson // Circulation. — 2002. — Vol.105. — P. 546-549.
4. Kuznik B.I. Kletochnye i molekularnye mehanizmy reguljacii sistemy gemostaza v norme i patologii / B.I. Kuznik. — Chita : Jekspress-izd-vo, 2010. — 832 s.
5. Jendotelial'naja disfunkcija pri hronicheskikh glomerulonefritah u detej / T.V. Sergeeva [i dr.] // Vestnik rossijskoj AMN. — 2008. — №12. — S. 10-14.
6. Sistema gemostaza i sostojanie jendotelija pri infekcionnoj patologii / V.V. Maleev [i dr.] // Infekcionnye bolezni. — 2009. — T.7, № 1. — S. 11-15.
7. Azarenok A.A. Rol' virusa grippa i ego poverhnostnykh belkov v razvitii disfunkcii jendotelija : avtoref. dis. ... kand. biol. nauk : 03.02.02 / Azarenok Anastasija Aleksandrovna. — SPb., 2014. — 29 s.
8. Povrezhdenie jendotelija u bol'nyh pnevmoniej vo vremja pandemii grippa A H1N1 i vozmozhnost' ego korrekcii [Elektronnyj resurs] / V.V. Gorbunov [i dr.] // Zabajkalskij medicinskij vestnik. — 2011. — №2. — S. 104-111. — Rezhim dostupa: <http://medacadem.chita.ru/zmv> (data obrashhenija: 2 avg. 2016).
9. Ratnikova L.I. Gemodinamicheskie narushenija u bol'nyh grippom i rol' oksida azota v ih razvitii / L.I. Ratnikova, E.V. Kartopolova // Infekcionnye bolezni. — 2012. — T.10, № 4. — S. 27-30.
10. Uchajkin V.F. Diagnostika, lechenie i profilaktika grippa i ostryh respiratornyh zabolevanij u detej : posobie dlja vrachej / V.F. Uchajkin. — M., 2001. — 16 s.
11. Vnebol'nichnaja pnevmonija u detej: rasprostranennost', diagnostika, lechenie i profilaktika / Geppe N. A. [i dr.]; pod red. A.G. Chuchalina. — M. : Original-maket, 2011. — 64 s.
12. The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and Infectious Diseases Society of America / Bradley J.S. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — Advance Access published August 30, 2011. — P. 1-52.
13. Miromanova N.A. Osobennosti produkcii citokinov u detej pri razlichnykh variantah techenija grippa / N.A. Miromanova, A.M. Miromanov // Fundamental'nye issledovaniya. — 2014. — № 10 (6). — S. 1160-1165.
14. Miromanova N.A. Patogeneticheskie osobennosti grippa A H1N1pdm09 u detej : dis. ... d-ra med. nauk : 14.03.03 / Miromanova Natal'ja Anatol'evna. — Chita, 2015. — 290 s.

Авторский коллектив:

Мироманова Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)39-51-48, e-mail: detinf-chita@mail.ru

Мироманов Александр Михайлович — заведующий кафедрой травматологии и ортопедии Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)41-11-18, e-mail: miromanov_a@mail.ru

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С ВО ВЬЕТНАМЕ, НА ПРИМЕРЕ ГЕПАТОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКИ Г. ХОШИМИН

Д.А. Лиознов^{1,2}, Н.Х. Чунг^{2,3}, С.Л. Николаенко¹, Т.Б. Трунг⁴, Ф.Т. Лан⁵, Н.З. Фонг³

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

² Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам

⁴ Гепатологическая клиника, Хошимин, Вьетнам

⁵ Институт им. Пастера, Хошимин, Вьетнам

Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam on the example of Ho Chi Minh City Hepatology Clinic

D.A. Lioznov^{1,2}, N.H. Chung^{2,3}, S.L. Nikolaenko¹, T.B. Trung⁴, F.T. Lan⁵, N.Z. Phong³

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

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

³ Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh, Vietnam

⁴ Hepatology Clinic, Ho Chi Minh, Vietnam

⁵ Institute named after Pasteur, Ho Chi Minh city, Vietnam

Резюме

Цель исследования: дать клинико-лабораторную характеристику хронического гепатита С во Вьетнаме.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 1870 больных ХГС, наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в 2010–2015 гг.

Результаты. У наблюдаемых пациентов преобладал генотип 1 ВГС (48,8 %), генотип 6 зарегистрирован у 29,7 % обследованных и генотип 2 – у 18,7 %. Фиброз (F3) и цирроз печени (F4) были выявлены у 52 % больных. Хроническая ко-инфекция вирусами гепатитов В и С установлена у 6 % больных. Почти у каждого десятого наблюдаемого больного ХГС (9 %) диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома. В группе больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв, УВО-24 зарегистрировали у 73,7 % и 75,1 % пациентов, получавших простой или пегилированный интерфероны соответственно. Таким образом, у коренного населения Вьетнама показана достаточно высокая эффективность комбинированной терапии интерфероном-альфа и рибавирином.

Заключение. Полученные данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ХГС и эффективности противовирусной терапии имеют важное практическое значение для составления долгосрочной стратегии элиминации гепатита С во Вьетнаме.

Ключевые слова: хронический гепатит С, Вьетнам, интерфероны альфа-2а.

Abstract

Objectives. To provide clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam.

Materials and methods. A retrospective analysis of data about 1870 HCV patients observed at Hepatology Clinic in Ho Chi Minh City, Vietnam from 2010 to 2015.

Results. Among observed patients, HCV genotype 1 is predominant (48.8 %), genotype 6 was registered in 29.7 % of patients, and genotype 2 – 18.7 %. Advanced fibrosis (F3) and cirrhosis (F4) were detected in 52 % of patients. The rate of chronic co-infection with hepatitis B virus and hepatitis C virus is at 6 % of patients. Nearly one-tenth of all observed HCV patients (9 %) were diagnosed with hepatocellular carcinoma. In the group of patients who completed the full course of treatment, non-responders to therapy and have virologic breakthrough, SVR-24 was registered at 73.7 % and 75.1 % of patients treated with simple or pegylated interferon, respectively. Thus, combination therapy with interferon-alpha and ribavirin for the indigenous Vietnamese population has been showed relatively high efficiency.

Conclusion. The findings about clinical and laboratory characteristics of patients with chronic hepatitis C, and the effectiveness of antiviral therapy, have practical importance for preparation a long-term strategy for the elimination of hepatitis C in Vietnam.

Key words: chronic hepatitis C, Vietnam, interferon alfa-2a.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), является убиквитарной. К регионам с вы-

сокой распространенностью ВГС-инфекции относят страны Юго-Восточной Азии, где, согласно оценкам, может проживать более 60% из 184

миллионов лиц с серологическими маркерами инфекции [9, 10].

Данные о заболеваемости и распространенности ВГС-инфекции во Вьетнаме ограничены. В стране не проводились сероэпидемиологические исследования национального масштаба, нет систематического скрининга лиц, подверженных риску инфицирования ВГС и системы динамического наблюдения за больными (диспансеризации). Согласно ряду исследований, распространенность ВГС-инфекции, оцениваемая по наличию антител к ВГС (anti-HCV), варьирует между регионами и группами риска инфицирования от 1 – 2,9% в общей популяции до 26 – 87% в группах высокого риска (больные, находящиеся на гемодиализе, лица, употребляющие инъекционные наркотики и др.) [4 – 6, 8, 11].

Географическое распределение генотипов и подтипов вируса гепатита С по миру неравномерно [10, 15]. Во Вьетнаме преобладают генотипы ВГС 1 и 6 [12, 13, 14]. При этом следует отметить, что среди всех генотипов ВГС именно генотип 6 характеризуется наибольшим генетическим разнообразием, известно более 20 его субтипов [7].

Клинические и терапевтические аспекты течения хронического гепатита С (ХГС), вызванного ВГС генотипа 6 (далее ХГС (генотип 6)), недостаточно изучены [2, 3], прежде всего вследствие того, что ХГС (генотип 6) преобладает в развивающихся странах с ограниченными финансовыми ресурсами для выявления больных и проведения противовирусной терапии. Кроме того, данные об эффективности противовирусных препаратов у больных ХГС (генотип 6) немногочисленны, так как большинство клинических испытаний проводится в странах Европы и Северной Америки, вследствие чего исследования ограничиваются включением небольшого числа пациентов в каждое из них (от 5 до 40 человек).

Основной противовирусной терапией ХГС во Вьетнаме с 2002 г. являются комбинированные схемы простого или пегилированного интерферона- α с рибавирином. В 2010 г. на рынке появился отечественный дженерический препарат пегилированного интерферона альфа-2а (Pegnano®, Nanogen), что снизило стоимость лечения. Также расширению доступа к противовирусной терапии способствовала частичная компенсация стоимости лечения ХГС национальной медицинской страховой системой с конца 2013 г. Однако официальные данные о числе пролеченных больных и эффективности терапии отсутствуют. Препараты прямого противовирусного действия во Вьетнаме не зарегистрированы. В 2016 г. в стране разрешены к импорту несколько дженерических препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХГС. Число больных, получивших ПППД, и опыт их применения пока ограничены [1].

Цель исследования — дать клинико-лабораторную характеристику хронического гепатита С во Вьетнаме.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ карт наблюдения и электронных баз данных больных ХГС, наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в 2010 – 2015 гг. В исследование включены 1870 человек, представителей коренного населения Вьетнама, у которых диагноз ХГС был подтвержден лабораторно: выявлены антитела к ВГС и РНК ВГС (не менее 6 месяцев). Для анализа использовали демографические данные, результаты лабораторных и инструментальных методов обследования больного: определения генотипа и вирусной нагрузки ВГС, серологических маркеров инфекции вирусом гепатита В (ВГВ), генотипа интерлейкина 28b (IL28b), эластографии печени, а также сведения о проводимой противовирусной терапии (ПВТ).

Анализ различий между группами больных, получавших противовирусную терапию, проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Достоверными приняты различия с уровнем значимости $p < 0,05$. Анализ проводили с использованием статистического пакета SPSS 20.

Результаты и обсуждение

Средний возраст наблюдаемых больных составил $52,3 \pm 12,3$ лет, женщин — 54%. У 81,7% больных ВГС-инфекция впервые была обнаружена в возрасте 40 лет и старше.

Количественное определение РНК ВГС выполнено 1812 больным. Высокий уровень вирусной нагрузки (более 400 000 МЕ/мл) был зарегистрирован у 1105 больных (61%). Генотипирование ВГС проведено 1650 больным. Как видно из данных, представленных на рисунке 1, у наблюдаемых пациентов преобладал генотип 1 ВГС (48,8%), генотип 6 зарегистрирован у 29,7% обследованных и генотип 2 — у 18,7%. Не удалось расшифровать генотип ВГС в 2,8% случаев (46 человек).

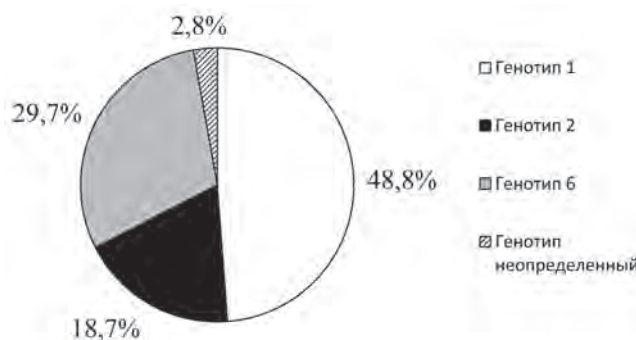


Рис. 1. Результаты генотипирования ВГС у больных ХГС

В соответствии с классификацией тяжести печеночной недостаточности по Чайлд – Пью у 8,2% больных при первом обращении в клинику выявлен суб- и декомпенсированный цирроз печени (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто субкомпенсированный и декомпенсированный цирроз печени наблюдали у пациентов с неопределяемым или неизвестным генотипом ВГС. Неинвазивная оценка стадии фиброза печени методом эластографии у 1665 больных установила более значительное число пациентов с выраженным нарушением структуры печени. Суммарно продвинутые стадии фиброза и цирроз печени (F3 – F4) были выявлены у 52% больных при первом обращении в клинику. Распределение стадий фиброза печени по генотипам ВГС представлено в таблице 2. Цирроз печени (F4) чаще регистрировали у пациентов с неопределяемым или неизвестным генотипом ВГС.

Таблица 1

Тяжесть печеночной недостаточности по Чайлд – Пью у больных ХГС

Параметр	Всего (n = 1870)	Генотип 1 (n = 806)	Генотип 2 (n = 308)	Генотип 6 (n = 490)	Генотип неизвестен* (n = 266)
Без цирроза	64,1%	67,2%	66,6%	70,6%	39,5%
Стадия по Чайлд-Пью					
A	27,1%	28,2%	26,0%	22,4%	33,5%
B	6,6%	3,6%	5,8%	6,3%	17,3%
C	2,2%	1,0%	1,6%	0,6%	9,8%

* включая больных, которым не проводили генотипирование ВГС, и пациентов с нерасшифрованным генотипом.

Таблица 2

Результаты эластометрии печени у больных ХГС

Генотипы ВГС	Стадия фиброза печени			
	F0 – F1	F2	F3	F ⁿ
Всего (n = 1665)	39%	9%	23%	29%
Генотип 1 (n = 713)	40%	9%	26%	25%
Генотип 2 (n = 291)	41%	6%	23%	30%
Генотип 6 (n = 479)	39%	9%	23%	29%
Генотип неизвестен* (n = 182)	32%	4%	14%	50%

* включая больных, которым не проводили генотипирование ВГС, и пациентов с нерасшифрованным генотипом.

Антитела к сердцевинному антигену ВГВ (HBsAb) выявлены у 43% больных. Однако хроническая ко-инфекция вирусами гепатитов В и С установлена у 6% больных.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) впервые была выявлена у 91 больного, всего под наблюдением находилось 159 человек (9%) с ГЦК. Средний возраст обнаружения ВГС-инфекции у больных с гепатоцеллюлярной карциномой составил $63,1 \pm 10,0$ лет. У 46,1% больных ГЦК диагностирована на поздних стадиях, когда возможности лечения были ограничены. Обращает на себя внимание тот факт, что HBsAb были выявлены у 45,9% больных ГЦК (73 человека) и HBsAg – у 10,1% (16 человек).

Для прогнозирования ответа на терапию препаратами интерферонов 986 больным было проведено определение генотипа интерлейкина 28b. Преобладал наиболее благоприятный для лечения генотип CC – 80,3%, генотип СТ и ТТ выявлен в 18,3% и 1,4% случаев соответственно.

Мы проанализировали эффективность противовирусной терапии у больных ХГС в зависимости от генотипа вируса. До июня 2015 г. во Вьетнаме не были доступны препараты прямого противовирусного действия, схемы лечения включали препараты альфа-интерферонов и рибавирин. Из наблюдаемых нами больных комбинированную терапию простыми или пегилированными интерферонами альфа-2а в сочетании с рибавирином получили 1188 пациентов (63,5%). Распределение больных, начавших лечение, по генотипам ВГС и схемам терапии представлено в таблице 3. Длительность терапии зависела от генотипа ВГС и типа интерферона. Так, всем пациентам, получавшим простые интерфероны, был назначен 48-недельный курс терапии. В свою очередь, пегилированные интерфероны больные, инфицированные ВГС генотипа 1, и с нерасшифрованным генотипом получали в течение 48 недель, при ВГС генотипа 2 – 24 недели и генотипе 6 – 24 или 48 недель в зависимости от вирусной нагрузки возбудителя. Курс терапии продлили до 72 недель у 181 больного ХГС, вызванным ВГС генотипов 1 и 6, из них у 128 больных с циррозом печени и отсутствием РНК ВГС к 12-й неделе лечения. У 53 больных длительность лечения продлили вследствие позднего вирусологического ответа (снижение РНК ВГС более $2 \lg 10$ МЕ/мл к 12-й неделе лечения и отсутствие РНК ВГС к 24-й неделе лечения).

Таблица 3

Распределение больных, начавших лечение по генотипам ВГС и схемам терапии

Схемы терапии	Генотипы ВГС				Всего
	1	2	6	Неизвестный	
Простой интерферон и рибавирин	98 (17,4%)	52 (22,6%)	70 (19,8%)	29 (67,4%)	249 (21%)

Схемы терапии	Генотипы ВГС				Всего
	1	2	6	Неизвестный	
Пегилированный интерферон и рибавирин	464 (82,6%)	178 (77,4%)	283 (80,2%)	14 (32,6%)	939 (79%)
Всего	562 (100%)	230 (100%)	353 (100%)	43 (100%)	1188 (100%)

Устойчивый вирусологический ответ к 24-й неделе после окончания комбинированной терапии (УВО-24), включающей простые интерфероны, зарегистрировали у 63,3% больных ХГС (генотип 1) и у 69,2% и 51,4% больных с генотипами ВГС 2 и 6 соответственно (рис. 2). При этом между группами больных ХГС (генотип 2) и ХГС (генотип 6) установлены статистически значимые различия в доле больных, достигших УВО-24 ($p < 0,05$). Среди пациентов, получивших в схеме комбинированной терапии пегилированные интерфероны, УВО-24 достоверно чаще наблюдали у больных ХГС (генотип 2) (81,0%) по сравнению с генотипом 1 (65,5%, $p < 0,001$) и генотипом 6 (64,3%, $p < 0,001$) (рис. 3). Сравнительный анализ эффективности различных схем терапии в зависимости от генотипа возбудителя выявил различия лишь у больных, инфицированных ВГС генотипа 6. УВО-24 достоверно чаще регистрировали у больных, получающих пегилированные интерфероны по сравнению с простыми интерферонами (51,4% и 64,3%; $p < 0,5$).

Закономерно, что наилучший ответ на терапию отмечали у больных с генотипом СС IL28b (табл. 4).

Анемия являлась наиболее частым побочным эффектом при лечении больных комбинированными схемами ПВТ и регистрировалась в 38,6% случаев. Другие нежелательные эффекты терапии встречались реже и представлены в таблице 5.



Рис. 2. Эффективность комбинированной терапии ХГС простым интерфероном и рибавирином в зависимости от генотипа ВГС

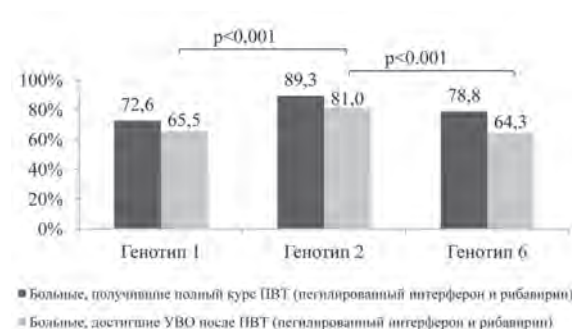


Рис. 3. Эффективность комбинированной терапии ХГС пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином в зависимости от генотипа ВГС

Таблица 4

Устойчивый вирусологический ответ к 24-й неделе после окончания лечения больных ХГС в зависимости от генотипа ВГС и генотипа IL28b

Генотип вируса	Генотип IL28b	Всего прошли лечение	Достигли УВО		Статистические различия между генотипами IL28b (p)		
			абс.	%	СС/СТ	СС/ТТ	СТ/ТТ
1 (n = 409)	СС	319	231	72,4	<0,001*	0,036*	0,448
	СТ	83	39	47,0			
	ТТ	7	2	28,6			
2 (n = 83)	СС	66	50	75,6	0,339	—	—
	СТ	17	15	88,2			
	ТТ	0	—	—			

Окончание таблицы 4

Генотип вируса	Генотип IL28b	Всего прошли лечение	Достигли УВО		Статистические различия между генотипами IL28b (p)		
			абс.	%	СС/СТ	СС/ТТ	СТ/ТТ
6 (n = 225)	СС	187	128	58,4	0,039*	0,078	0,606
	СТ	34	17	50,0			
	ТТ	4	1	25,0			
Все генотипы (n = 717)	СС	572	409	71,5	<0,001*	0,002*	0,124
	СТ	134	71	53,0			
	ТТ	11	3	27,3			

* — различия показателей статистически значимы.

Таблица 5

Нежелательные эффекты комбинированной терапии ХГС

Нежелательные эффекты	Число больных	
	абс.	%
Анемия (уровень гемоглобин крови <10 г/дл)	459	38,6
Гипертиреоз	33	2,8
Гипотиреоз	10	0,8
Тромбоцитопения в процессе лечения (<50 000/мм ³)	7	0,6
Нейтропения в процессе лечения (<750/мм ³)	3	0,3
Психическое расстройство в процессе лечения	2	0,2
Всего	514	43,3

Наиболее частой причиной прекращения противовирусной терапии было отсутствие ответа на лечение (снижение уровня РНК ВГС менее 2 log₁₀ МЕ/мл к 12-й неделе лечения или сохранение РНК ВГС к 24-й неделе лечения) (табл. 6). Необходимо отметить, что ряд пациентов прекратили лечение по финансовым или по неизвестным нам причинам. У 11 из 146 больных (7,5%), прервавших лечение вследствие нежелательных явлений, зарегистрировали УВО-24.

Таблица 6

Причины прерывания курса комбинированной терапии ХГС

Причины прекращения лечения	Число больных	
	абс.	%
Отсутствие ответа	105	36,8
Выраженные проявления усталости	41	14,4
Вирусологический прорыв	34	11,9
Выявление ГЦК в процессе лечения	15	5,3
Тяжелая тромбоцитопения в процессе лечения (< 25 000/мм ³)	7	2,5
Асцит в процессе лечения	6	2,1
Тяжелая нейтропения в процессе лечения (< 500/мм ³)	4	1,4
Психическое расстройство в процессе лечения	2	0,7

Окончание таблицы 6

Причины прекращения лечения	Число больных	
	абс.	%
Тяжелая анемия (уровень гемоглобин крови < 8,5 г/л)	2	0,7
НМК в процессе лечения	1	0,3
Другие причины	68	23,9
Всего	285	100

На наш взгляд, представляет интерес анализ ответа на ПВТ в группе больных (1042 человек), включающей пациентов, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв. Критерием исключения из анализа являлось прерывание приема противовирусных препаратов по другим причинам. Как видно из данных рисунка 4, нами не выявлено достоверных различий в достижении УВО-24 между больными, получившими простой или пегилированный интерферон, в зависимости от генотипа или без его учета. В то же время наибольшая эффективность лечения (85%) отмечена у больных ХГС (генотип 2), наименьшая — у больных ХГС (генотип 6), получавших простой интерферон в комбинации с рибавирином.

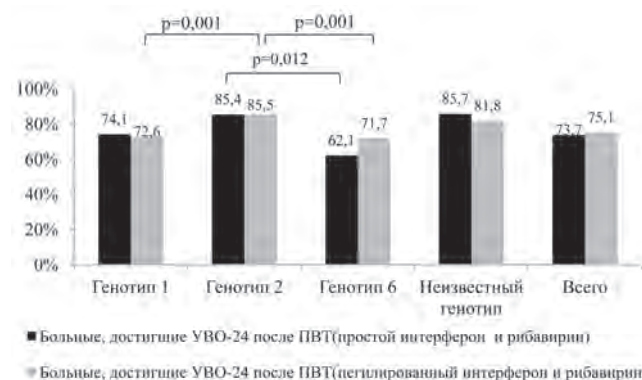


Рис. 4. Эффективность комбинированной терапии ХГС простым или пегилированным интерфероном альфа-2а и рибавирином у больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв

Заключение

В этиологической структуре ХГС во Вьетнаме преобладает ВГС генотипа 1 (49%), генотип 6 ВГС составил 30%. У 61% определен высокий уровень вирусной нагрузки ВГС (более 400 000 МЕ/мл). В соответствии с классификацией тяжести печеночной недостаточности по Чайлд — Пью лишь у 8% больных при первом обращении в клинику выявлен суб- и декомпенсированный цирроз печени. Однако выраженный фиброз (F3) и цирроз печени (F4) выявлен более чем у половины больных (23% и 29% соответственно). Почти у каждого десятого наблюдаемого больного ХГС (9%) диагностирована гепатоцеллюлярная карцинома.

Большая часть наблюдаемых больных соответствовала критериям начала ПВТ. В 80% случаев у них был зарегистрирован наиболее благоприятный для лечения генотип СС IL28.

В группе больных, закончивших полный курс лечения, не ответивших на терапию и имеющих вирусологический прорыв, УВО-24 зарегистрировали у 73,7% и 75,1% пациентов, получавших простой или пегилированный интерфероны соответственно. Таким образом, у коренного населения Вьетнама показана достаточно высокая эффективность комбинированной терапии интерфероном-альфа и рибавирином. Причины такого ответа на противовирусную терапию интерферонами недостаточно изучены и могут быть связаны как с генетическими характеристиками населения Азии, более низким индексом массы тела по сравнению с европейской и североамериканской популяцией, так и со свойствами возбудителя.

Разработка и внедрение в клиническую практику высокоэффективных противовирусных препаратов обосновывает переход на новые схемы терапии ХГС. В то же время необходимо учитывать региональные особенности, такие как эффективность схем терапии ХГС, включающей интерферон-альфа, доступ к современным препаратам прямого противовирусного действия и др. Полученные данные о клинико-лабораторных характеристиках больных ХГС и эффективности противовирусной терапии имеют практическое значение для составления долгосрочной стратегии элиминации гепатита С во Вьетнаме.

Литература

1. Лиознов, Д.А. Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона-а / Д.А. Лиознов, Н.Х. Чунг, С.А. Николаенко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 100 — 102.
2. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2013; 27(1): e8-e12.2.
3. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided

therapy proposal. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5(9): 496-504.

4. Clatts MC, Colon-Lopez V, Giang le M, Goldsamt LA. Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2010; 87: 278 — 291.

5. Dunford L, Carr MJ, Dean J, Waters A, Nguyen LT, Ta Thi TH, et al. Hepatitis C Virus in Vietnam: High Prevalence of Infection in Dialysis and Multi-Transfused Patients Involving Diverse and Novel Virus Variants. 2012. *PLoS ONE* 7(8): e41266.

6. Gish, R. G., Bui, T. D., Nguyen, C. T. K., Nguyen, D. T., Tran, H. V., Tran, D. M. T., Trinh, H. N. and International Group for Liver Health in Viet Nam. Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27: 238 — 247.

7. Hübschen, J. M., Jutavijittum, P., Thammavong, T., Samouny, B., Yousukh, A., Toriyama, K., Sausy, A. and Muller, C. P. High genetic diversity including potential new subtypes of hepatitis C virus genotype 6 in Lao People's Democratic Republic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: E30 — E34.

8. Kallman JB, Tran S, Arsalla A, Haddad D, Stepanova M, et al. (2011) Vietnamese community screening for hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Journal of viral hepatitis* 18: 70 — 76.

9. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, Steven T. Wiersma. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-1342.

10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2015; 61(1): 77-87.

11. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology international*. 2007; 1: 387 — 393.

12. Pham DA, Leuangwutivong P, Jittmittraphap A, Luplertlop N, Bach HK, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pacific journal of allergy and immunology/launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2009; 27: 153 — 160.

13. Pham VH, Nguyen HD, Ho PT, Banh DV, Pham HL, et al. Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: largescale survey based on sequence determination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537 — 539.

14. Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, et al. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol*. 2010; 82: 1355 — 1363.

15. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>)

References

1. Lioznov D., Chung N.H., Nikolaenko S.L. Treatment of chronic hepatitis C (genotype 6) in patients with contraindications to interferon-alfa. *Journal Infectology*. 2015;7(4):100-102.
2. Al Naamani K, Al Sinani S, Deschênes M. Epidemiology and treatment of hepatitis C genotypes 5 and 6. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2013; 27(1): e8-e12.2.
3. Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D, Tanwandee T. Hepatitis C genotype 6: A concise review and response-guided therapy proposal. *World Journal of Hepatology*. 2013; 5(9): 496-504.

4. Clatts MC, Colon-Lopez V, Giang le M, Goldsamt LA. Prevalence and incidence of HCV infection among Vietnam heroin users with recent onset of injection. *Journal of urban health : bulletin of the New York Academy of Medicine*. 2010; 87: 278 – 291.
5. Dunford L, Carr MJ, Dean J, Waters A, Nguyen LT, Ta Thi TH, et al. Hepatitis C Virus in Vietnam: High Prevalence of Infection in Dialysis and Multi-Transfused Patients Involving Diverse and Novel Virus Variants. 2012. *PLoS ONE* 7(8): e41266.
6. Gish, R. G., Bui, T. D., Nguyen, C. T. K., Nguyen, D. T., Tran, H. V., Tran, D. M. T., Trinh, H. N. and International Group for Liver Health in Viet Nam. Liver disease in Viet Nam: Screening, surveillance, management and education: A 5-year plan and call to action. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2012; 27: 238 – 247.
7. Hübschen, J. M., Jutavijittum, P., Thammavong, T., Samouny, B., Yousukh, A., Toriyama, K., Sausy, A. and Muller, C. P. High genetic diversity including potential new subtypes of hepatitis C virus genotype 6 in Lao People's Democratic Republic. *Clinical Microbiology and Infection*. 2011; 17: E30 – E34.
8. Kallman JB, Tran S, Arsalla A, Haddad D, Stepanova M, et al. (2011) Vietnamese community screening for hepatitis B virus and hepatitis C virus. *Journal of viral hepatitis* 18: 70 – 76.
9. Khayriyyah Mohd Hanafiah, Justina Groeger, Abraham D. Flaxman, Steven T. Wiersma. *Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence*. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1333-1342.
10. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. Global Distribution and Prevalence of Hepatitis C Virus Genotypes. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015; 61(1): 77-87.
11. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ Prevalence and risk factors for hepatitis C infection in rural north Vietnam. *Hepatology international*. 2007; 1: 387 – 393.
12. Pham DA, Leuangwutiwong P, Jittmittraphap A, Lulplertlop N, Bach HK, et al. High prevalence of Hepatitis C virus genotype 6 in Vietnam. *Asian Pacific journal of allergy and immunology/launched by the Allergy and Immunology Society of Thailand*. 2009; 27: 153 – 160.
13. Pham VH, Nguyen HD, Ho PT, Banh DV, Pham HL, et al. Very high prevalence of hepatitis C virus genotype 6 variants in southern Vietnam: largescale survey based on sequence determination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537 – 539.
14. Tanimoto T, Nguyen HC, Ishizaki A, Chung PT, Hoang TT, et al. Multiple routes of hepatitis C virus transmission among injection drug users in Hai Phong, Northern Vietnam. *J Med Virol*. 2010; 82: 1355 – 1363.
15. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data Guidelines for the screening care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en/>)

Авторский коллектив:

Длиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Чунг Нгуен Хыу — очный аспирант Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, ассистент кафедры внутренних болезней Медицинского и фармацевтического университета; e-mail: chung43@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна — старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: nikolaenkos@yandex.ru

Трунг Трыонг Ба — лечащий врач Гепатологииической клиники; e-mail: truongbatrung@gmail.com

Лан Фан Тронг — директор Институт им. Пастера (г. Хошимин, Вьетнам); e-mail: pflan2000@yahoo.com

Фонг Нгуен Зуй — главный преподаватель факультета общественного здравоохранения Медицинского и фармацевтического университета; e-mail: nguyenduiphongvn@yahoo.com

ОРГАНИЗАЦИЯ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА И ОРВИ СЕЗОНА 2016 ГОДА В ВЕЛИКОМ НОВГОРОДЕ

М.В. Юхно¹, С.В. Колесников², Ж.А. Горностаева¹, С.Н. Сидорчук³

¹ Центральная городская клиническая больница, Великий Новгород, Россия

² Департамент здравоохранения Новгородской области, Великий Новгород, Россия

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

The organization of hospital care during the epidemic of influenza and sars for the 2016 season in Veliky Novgorod

M.V. Yuhno¹, S.V. Kolesnikov², J.A. Gornostaeva¹, S.N. Sidorchuk³

¹ Central Municipal Clinical Hospital, Velikiy Novgorod, Russia

² The Department of health in Novgorod region, Velikiy Novgorod, Russia

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

Резюме

Проанализирована организация противоэпидемических мероприятий и стационарной помощи в Великом Новгороде в связи с превышением эпидемического порога по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в 2016 г. Эпидемический подъем заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями с превышением эпидемических порогов среди совокупного населения на территории Новгородской области начался с 3-й недели 2016 г. (18.01.2016–24.01.2016) и продолжался в течение 4 недель (до середины февраля). Пик эпидемии был пройден на 4-й календарной неделе 2016 г., когда недельный показатель заболеваемости составил 135,7 на 10 тысяч населения (8447 случаев), эпидемический порог был превышен в 2 раза. В условиях перепрофилирования в инфекционный стационар многопрофильной клиникой № 2 Центральной городской клинической больницы осуществлена специализированная медицинская помощь 301 пациенту с острыми респираторными вирусными инфекциями и гриппом, у 67 был подтвержден грипп, вызванный вирусом H1N1, из них 28 пациентов были госпитализированы в тяжелом и крайне тяжелом состоянии и нуждались в проведении реанимационного пособия.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, стационарная помощь, перепрофилирование.

Введение

В структуре инфекционной заболеваемости острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), в том числе и грипп, составляют 95–97%. Ежегодно в России эти инфекции поражают от 10 до 40% всего населения. ОРВИ принадлежит лидирующая роль в медицинских, социальных и экономических последствиях для общества, а ежегодный суммарный экономический ущерб в нашей стране оценивается экспертами в 40 млрд рублей [1].

ОРВИ вызывают вирусы, относящиеся к шести семействам: ортомиксовирусы (вирусы гриппа),

Abstract

Analyzed organization of preventive measures and patient care in Velikiy Novgorod in connection with the exceeding of the epidemic threshold for influenza and acute respiratory viral infections in 2016. The epidemic rise of influenza and other acute respiratory viral infections exceeded epidemiological and economic thresholds among the cumulative population on the territory of the Novgorod region started from the 3rd week 2016 (18.01.2016–24.01.2016) and continued for 4 weeks (until mid February). The peak of the epidemic was passed on the 4th calendar week of 2016, when the weekly prevalence rate was 135,7 per 10 thousand population (8447), the epidemic threshold was exceeded in 2 times. In terms of conversion to the infectious diseases hospital, a multidisciplinary clinic № 2 «Central city clinical hospital» carried out specialized medical assistance 301 the patient with acute respiratory diseases and influenza, 67 of which were confirmed influenza caused by the H1N1 virus, of which 28 patients would, if hospitalized in serious and critical condition and needed to be held-Institute the intensive care manual.

Key words: influenza, acute respiratory diseases, inpatient care, changing hospital's specialization.

парамиксовирусы (РС-вирус, метапневмовирус, вирусы парагриппа), коронавирусы, пикорнавирусы (риновирусы), аденовирусы, парвовирусы (бокавирус) [2–4]. Тяжелые клинические осложнения, такие как пневмония, бронхиты, вторичные бактериальные инфекции ЛОР-органов (отиты, синуситы), осложнения со стороны нервной и сердечно-сосудистой систем или обострения хронических заболеваний (сахарный диабет, сердечная недостаточность, хронические обструктивный бронхит и др.) весьма часто встречаются среди пожилых и ослабленных людей и представляют для них серьезную опасность [1, 5].

Сезонные вспышки гриппа и других ОРВИ время от времени сопровождаются эпидемиями и пандемиями. В прошлом столетии, помимо пандемии испанского гриппа, случилось как минимум две крупные пандемии (азиатский и гонконгский грипп — в 1957 и 1968 гг. соответственно), приведшие к смерти 2–3 млн человек. Вирусы гриппа А, циркулирующие у людей и животных, в процессе эволюции подвергаются реассортации (обмену сегментами генома), в связи с чем периодически возникают новые антигенные варианты вируса, способные преодолевать межвидовые барьеры. Примером этого послужила пандемия гриппа 2009 г., вызванная вирусом гриппа А (H1N1) pdm 2009, охарактеризованным как тройной реассортант, несущий сегменты вирусов птиц, вирусов гриппа свиней и эпидемических штаммов человека, получившим название свиной (калифорнийский) грипп. ВОЗ объявила о начале первой в XXI в. пандемии гриппа. Случаи инфекции, причиной которых стал вирус гриппа А (H1N1), были зафиксированы в 213 странах на 5 континентах. Итогом пандемии стала гибель 17–18 тысяч человек по всему миру [5, 6].

Согласно прогнозам ВОЗ, зимой 2015–2016 гг. в РФ ожидалась циркуляция сезонных штаммов гриппа: А (H3N2), А (H1N1) и В. В последние три года эпидемические подъемы были смешанной этиологии, начинались в январе — марте, приходились на зимне-весенние месяцы и были средней или низкой интенсивности [5].

При эпидемических вспышках инфекционных заболеваний возникает необходимость одномоментной госпитализации большого количества заболевших. При этом в силу особенностей эпидемического процесса количество больных, особенно в первую неделю, резко нарастает, что требует значительного увеличения коечного фонда. Наиболее распространенным мероприятием, проводимым здравоохранением в таких случаях, наряду с использованием территориальных инфекцион-

ных больниц, является перепрофилирование соматических стационаров в инфекционные. Перечень соматических стационаров или отделений, которые в чрезвычайных ситуациях планируется использовать в качестве инфекционных, утверждается решением органов управления здравоохранением и доводится до сведения руководителей лечебных учреждений соответствующими планами-заданиями. Временные инфекционные стационары приписываются к лечебным учреждениям, откуда производится обеспечение имуществом, оборудованием, медикаментами и выделение медицинских кадров [7].

Детальный анализ и оценка эпидситуации, предпринимаемых в регионах противоэпидемических мер, а также организации медицинской помощи больным гриппом и ОРВИ в субъектах Российской Федерации и готовности лечебной сети рассмотрены 19.01.2016 г. на селекторном совещании в Роспотребнадзоре с участием заместителя министра здравоохранения Российской Федерации. По итогам селекторного совещания Роспотребнадзором даны указания по организации профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом текущей эпидситуации в каждом регионе [8].

Цель исследования — анализ организации противоэпидемических мероприятий и стационарной помощи в Великом Новгороде в связи с превышением эпидемического порога по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям в 2016 г.

Материалы и методы

Представлены результаты эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ, проведенного в Новгородской области и Великом Новгороде. Использована база данных мониторинга управления Роспотребнадзора по Новгородской области еженедельной заболеваемости, госпитализации, летальных исходов от гриппа и ОРВИ в различных возрастных группах населения (табл. 1–3).

Таблица 1

Заболеваемость гриппом и ОРВИ по Новгородской области и Великому Новгороду в 2016 г.

Заболеваемость	2 месяца 2016 г.		4 месяца 2016 г.		9 месяцев 2016 г.		10 месяцев 2016 г.	
	Область	Великий Новгород	Область	Великий Новгород	Область	Великий Новгород	Область	Великий Новгород
Грипп	413	253	456	291	463	291	463	291
ОРВИ	41195	19070	68994	32044	111292	51001	127155	58518
Всего	41608	19323	69450	32335	111755	51292	127618	58809

Таблица 2

Анализ числа обращений пациентов в поликлиники Центральной городской клинической больницы с предварительным диагнозом «грипп» в период с января по апрель 2016 г.

Дата	Число зарегистрированных случаев гриппа, в том числе лабораторно подтвержденных
11.01	0/0
18.01	0/0
22.01	11/5
29.01	54/29
05.02	110/78
12.02	217/145
19.02	250/163
26.02	260/169
04.03	276/171
18.03	290/175
25.03	298/175
01.04	302/175
08.04	308/175
15.04	309/175
22.04	310/176

Таблица 3

Анализ госпитализации пациентов в клинику № 2 Центральной городской клинической больницы с диагнозом «ОРВИ и грипп» в период с января по апрель 2016 г.

Дата	Число зарегистрированных случаев ОРВИ, в том числе гриппа	В том числе лабораторно подтвержденных случаев гриппа
11.01	0/0	0
29.01	20/15	9
26.02	237/79	67
25.03	284/87	67

В период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ проводились санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия по разработанному и утвержденному региональному плану профилактических и противоэпидемических мероприятий по борьбе с гриппом и ОРВИ в Великом Новгороде. Оперативная разработка дополнительных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий и координация действий заинтересованных органов и организаций в решении задач, направленных на предупреждение, локализацию и ликвидацию массовых заболеваний гриппом и ОРВИ, осуществлялась созданной санитарно-противоэпидемической комиссией [9, 10].

Результаты и обсуждение

Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в предэпидемический период

Мероприятия по подготовке к сезонному росту заболеваемости гриппом и ОРВИ в 2016 г. начаты в медицинских учреждениях Новгородской области с августа 2015 г. В течение предэпидемического периода осуществлялось системное правовое регулирование Департаментом здравоохранения Новгородской области, Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области вопросов подготовки к эпидемии, а также организации оказания медицинской помощи данной категории пациентов:

- пересмотр, корректировка и утверждение регионарного плана по профилактике гриппа и ОРВИ, планов санитарно-эпидемических (профилактических) мероприятий по борьбе с гриппом и ОРВИ;

- перерасчет и обеспечение наличия неснижаемого запаса профилактических и лечебных препаратов, оборудования, имущества, средств индивидуальной защиты органов дыхания, дезинфицирующих средств;

- определение схем поэтапного перепрофилирования стационаров для госпитализации больных гриппом и ОРВИ;

- расчет кадрового обеспечения медицинских организаций на период оказания медицинской помощи при наступлении эпидемического сезона гриппа и ОРВИ;

- закупка гриппозных вакцин для иммунизации населения, не относящегося к группам риска, определенным национальным календарем профилактических прививок;

- проведение массовой предсезонной иммунизации;

- подготовка медицинских кадров по вопросам диагностики, лечения и профилактики гриппа и ОРВИ;

- расчет лабораторного обеспечения идентификации возбудителей ОРВИ;

- проведение мероприятий специфической профилактики ОРВИ сотрудникам лечебных учреждений с использованием иммунобиологических препаратов, противовирусных средств и индукторов интерферона.

В период с 19 августа по 1 ноября 2015 г. проведена иммунизация взрослого и детского населения против гриппа (всего привито 56 650 жителей — 25,5% прикрепленного населения), охват прививками сотрудников медицинского подразделения составил около 100%.

В срок до 1 сентября 2015 г. определены схемы разграничения потоков соматических больных и больных с признаками гриппа и ОРВИ в поликлиниках, ЦОВП, порядок госпитализации больных с тяжелыми и осложненными формами гриппа и ОРВИ, план поэтапного, в зависимости от уровня заболеваемости, перепрофилирования коек для госпитализации больных гриппом и ОРВИ с развертыванием дополнительных коек (отделений) в соответствии с расчетной потребностью.

Произведен расчет необходимого количества противовирусных препаратов (в том числе: ингавирин, тамифлю, римантадин, оксолиновая мазь), аппаратов ИВЛ, пульсоксиметров, средств индивидуальной защиты органов дыхания, дезинфицирующих средств в соответствии с существующими методическими рекомендациями, составлены необходимые заявки с отдел медицинского снабжения [11, 12].

Вопросы готовности к работе в условиях эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ всех отделений и служб рассмотрены на медицинских конференциях подразделений Центральной городской клинической больницы. Проведено обучение медицинского персонала с рассмотрением вопросов эпидемиологии, клиники, дифференциальной диагностики, лечения и профилактики гриппа. Согласован с департаментом здравоохранения Новгородской области вопрос привлечения к работе в период эпидемического подъема заболеваемости интернов Института медицинского образования Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.

В целях информирования населения в СМИ размещено 6 сюжетов о мерах личной и общественной профилактики заболевания гриппом и ОРВИ; в общественных местах, подведомственных подразделениях, организациях распространена памятка по профилактике гриппа, подготовленная специалистами Роспотребнадзора.

В октябре 2015 г. приказом по Центральной городской клинической больнице утвержден план мероприятий по организации работы подразделений Центральной городской клинической больницы в период предэпидемического и эпидемиче-

ского подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ с перечнем показаний для госпитализации в стационар взрослого населения и детей с проявлениями гриппа и ОРВИ, подозрением на пневмонию.

Санитарно-противоэпидемические (профилактические) мероприятия в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом и ОРВИ с превышением эпидемических порогов среди совокупного населения на территории области начался с 3-й недели 2016 г. (18.01.2016 – 24.01.2016) и продолжался в течение 4 недель (до середины февраля). Пик эпидемии был пройден на 4-й календарной неделе 2016 г., когда недельный показатель заболеваемости составил 135,7 на 10 тысяч населения (8447 случаев), эпидемический порог был превышен в 2 раза. За период с января по апрель 2016 г. гриппом и ОРВИ переболело 11,2% населения области или 69 450 человек, что на 15% ниже аналогичного периода 2015 г. – 81 807 случаев (13% населения). Наибольшая интенсивность эпидемического процесса в прошедшем эпидсезоне отмечалась в городах Великий Новгород и Боровичи, в Батецком, Валдайском и Мошенском районах. На территории Крестецкого, Старорусского, Поддорского и Солецкого районов отмечалась низкая заболеваемость респираторными инфекциями.

В структуре положительных лабораторных тестов вирусы гриппа суммарно составили 65% от количества положительных материалов – 250 случаев гриппа, из которых 248 случаев гриппа А(Н1N1)2009 и 2 случая гриппа В. Из 250 лабораторно подтвержденных случаев гриппа по области 176 случаев (70,4%) были подтверждены среди пациентов Центральной городской клинической больницы, в том числе по клинике № 2 – 67 случаев (табл. 4).

В целом, эпидемический сезон 2015 – 2016 гг. по гриппу и ОРВИ на территории Новгородской области был умеренной интенсивности, характеризовался более ранним началом подъема заболеваемости, доминирующей циркуляцией вируса грип-

Таблица 4

Частота подтвержденных случаев гриппа среди госпитализированных пациентов в клинику № 2, январь – март 2016 г.

Период	Число госпитализированных	Число зарегистрированных случаев ОРВИ /в том числе гриппа /в том числе лабораторно подтвержденных случаев гриппа (%)	На 100 госпитализированных частота выделения вируса гриппа
Январь	461	20/15/9 (60,0)	1,95
Февраль	488	237/79/67 (84,8)	13,7
Март	428	284/87/67 (77,0)	15,7

па А (H1N1)2009 и включением в эпидемический процесс преимущественно детей от 6 до 16 лет и взрослых.

По результатам вирусологического мониторинга в структуре циркулирующих респираторных вирусов доля вирусов гриппа составила 49,5% с преобладанием вируса гриппа А(H1N1)2009. Также идентифицированы другие респираторные вирусы негриппозной этиологии: парагрипп — в 10,1% случаев, аденовирусы — в 10,4%, РС-вирусы — в 15,8%.

По решению санитарно-противоэпидемической комиссии Правительства Новгородской области от 20.01.2016 г., в подразделениях Центральной городской клинической больницы были предприняты меры по усилению противоэпидемического режима: обязательное ношение масок, усилен контроль за соблюдением температурного режима, проведением текущей дезинфекции, обеззараживанием воздушной среды, регулярным проветриванием помещений, прекращен допуск посетителей к больным в стационары, организовано разграничение потоков соматических больных и больных с признаками гриппа и ОРВИ в амбулаторно-поликлинических подразделениях. Введен строгий контроль заведующими амбулаторно-поликлинических подразделений за обеспечением своевременной госпитализации лиц с тяжелыми формами гриппа, внебольничной пневмонией, особенно среди детей, а также лиц, страдающих хроническими заболеваниями. Был организован ежедневный мониторинг заболеваемости.

Особое внимание в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ было уделено работе с беременными женщинами, роженицами и родильницами. Введен ежедневный мониторинг заболеваемости среди беременных, рожениц и родильниц с предоставлением информации Областным клиническим родильным домом. Обеспечено медицинское наблюдение за беременными, проведение разъяснительной работы о средствах индивидуальной защиты от гриппа, необходимости обращения к врачу при выявлении первых признаков заболевания, а при наличии показаний — госпитализация и немедленный доклад в течение одного часа по телефону в акушерский реанимационно-консультативный центр (АРКЦ) Областного клинического родильного дома по каждой заболевшей беременной, роженице и родильнице для организации дальнейшего наблюдения. Родоразрешение заболевших беременных осуществлялось в боксированном отделении Областного клинического родильного дома. В случае диагностирования внебольничной пневмонии или других осложнений у беременных и родильниц санитарным транспортом осуществлялась их госпитализация в Новгородскую областную клиническую больницу. Родоразрешение пациенток, на-

ходящихся в тяжелом состоянии, производилось выездной бригадой АРКЦ в Новгородской областной клинической больнице.

Важным элементом в системе профилактики и лечения массовых ОРВИ являлись сбор, регистрация и учет информации:

- о числе заболевших и госпитализированных с гриппом и ОРВИ;
- о числе развившихся после перенесенного гриппа и ОРВИ осложнений и летальных исходов;
- об основных клинических симптомах, особенностях течения и о степени тяжести гриппа;
- о проценте обслуживаемых больных гриппом на дому и в амбулаторно-поликлинических учреждениях;
- о наличии в аптеках и стационарах города медикаментозных средств для лечения и профилактики в очагах ОРВИ, как в домашних, так и в организованных коллективах;
- о наличии автотранспорта и работоспособности бригад скорой медицинской и неотложной помощи и участковой сети.

Эти данные позволяли принимать своевременные адекватные управленческие решения. Руководство противоэпидемической работой в период подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ возлагалось на управление Роспотребнадзора по Новгородской области. Управлением Роспотребнадзора по Новгородской области проводился:

- ежедневный учет и анализ заболеваемости;
- мониторинговые лабораторные исследования материалов от больных для расшифровки этиологии сезонного подъема заболеваемости и слежения за циркуляцией вирусов гриппа и ОРВИ;
- контроль за организацией и проведением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий в дошкольных образовательных, учебных заведениях, медицинских и других организациях.

По данным оперативного мониторинга управления Роспотребнадзора по Новгородской области, на четвертой неделе текущего года (с 25.01.2016 по 31.01.2016) было зарегистрировано 8447 случаев гриппа и ОРВИ, в том числе 5397 случаев (64%) среди детей в возрасте до 14 лет.

Заболеваемость среди совокупного населения области превысила эпидемический порог в 1,9 раза. Кроме того, превышение эпидемического порога было зарегистрировано среди отдельных возрастных групп: 0 — 2 года — на 31,7%, 3 — 6 лет — в 1,7 раза, 7 — 14 лет — в 2 раза, среди взрослых — в 1,7 раза.

Из 102 исследованных клинических материалов в 44 случаях (43%) был идентифицирован вирус гриппа А (H1N1)2009.

В связи с подъемом заболеваемости гриппом и ОРВИ на территории Новгородской области цир-

куляцией вируса гриппа А (H1N1)2009 на заседании специально созданной рабочей группы Департамента здравоохранения Новгородской области постановили реализовать решение санитарно-противоэпидемической комиссии Правительства Новгородской области от 20.01.2016 г. о перепрофилировании с 27.01.2016 г. многопрофильной клиники № 2 Центральной городской клинической больницы в инфекционный стационар с круглосуточным режимом работы для лечения жителей Великого Новгорода и районов области, больных гриппом и ОРВИ [12, 13].

Клиника № 2 Центральной городской клинической больницы — это многопрофильный стационар городской больницы. Перед перепрофилированием клиники в инфекционный стационар были проведены следующие мероприятия:

- произведена выписка пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике № 2: из терапевтического отделения — на амбулаторное лечение в поликлинику и дневной стационар клиники № 2, из кардиологического отделения пациенты переведены для долечивания на территории неврологического отделения клиники № 2 (где их продолжал курировать врач-кардиолог);

- отменена плановая госпитализация в круглосуточные стационары клиники № 1 и 2;

- приемно-диагностическое отделение функционировало как отделение для приема больных с гриппом и ОРВИ; во вспомогательных помещениях было организовано приемное отделение для пациентов дневного стационара, который работал в обычном режиме;

- развернут дополнительный коечный фонд в терапевтическом, кардиологическом, а затем в хирургическом и гинекологическом отделениях; всего для приема больных с респираторной патологией было развернуто 150 коек, в том числе в терапевтическом отделении — 60 (в обычном режиме для госпитализации взрослых с терапевтической патологией работает 30 коек), в кардиологическом отделении — 40, в хирургическом отделении — 40, в гинекологическом отделении (для беременных) — 10; вопросы поэтапного перепрофилирования коек решались ежедневно в оперативном порядке;

- организованы в экстренном порядке (в течение 3 ч) круглосуточные дежурства врачей терапевтов и рентген-лаборантов 7 дней в неделю;

- усилено ресурсное обеспечение реанимационного отделения за счет передачи оборудования, в том числе аппарата ИВЛ, газоанализатора из других ЛПУ области;

- подготовлены дополнительные заявки на закупку противовирусных (ингибиторов нейроминидазы), отхаркивающих, антибактериальных препаратов (респираторных фторхинолонов); на 27.01.2016 г. в клинике имелся запас лекарственных средств для лечения 50 пациентов;

- усилены кадровый потенциал перепрофилированных отделений за счет направления терапевтов, среднего и младшего медицинского персонала из других отделений клиники, а также клиники № 1 (в клинику № 2 был командирован врач-пульмонолог);

- организован забор клинического материала от больных гриппом и ОРВИ, в первую очередь у беременных, а также у лиц с тяжелой клинической картиной и лиц, относящихся к группам риска, для последующего исследования в ПЦР-лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Новгородской области;

- налажено взаимодействие с Новгородской областной инфекционной больницей по вопросу оказания необходимой консультативной помощи; тактика ведения беременных с острыми респираторными заболеваниями согласовывалась с врачами (АРКЦ) Областного клинического родильного дома, врачом-инфекционистом;

- для проведения консилиумов по тяжелым больным была задействована служба главных специалистов Центральной городской клинической больницы (пульмонолог, терапевт, реаниматолог);

- в клинике внедрены национальные рекомендации по диагностике, лечению тяжелых форм гриппа (2016 г.); клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых; клинические методы ведения больных, инфицированных пандемическим вирусом гриппа (H1N1)2009: переработанное руководство; методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных;

- повторно проведено обучение персонала, в том числе и дополнительно привлекаемого, по вопросам эпидемиологии, клиники, дифференциальной диагностики и лечения гриппа, включая грипп, вызванный вирусом А (H1N1), мерам личной профилактики;

- главным пульмонологом Центральной городской клинической больницы проведены лекции по лечению пациентов с внебольничной пневмонией, в том числе и вирусной этиологии;

- главным рентгенологом Центральной городской клинической больницы проведено занятие с дежурной терапевтической службой по особенностям рентген-диагностики гриппозных пневмоний.

Количество коек, развернутых для лечения пациентов с диагнозом «грипп, ОРВИ и пневмония», — 150. Койки отделения АРИТ — 12.

Противоэпидемический режим в перепрофилированном инфекционном стационаре был организован таким образом, чтобы предотвратить заражение персонала, распространение внутрибольничной инфекции, распространение патоген-

ных микроорганизмов внутри стационара или вынос инфекции за его пределы.

За период с 27 января по 1 марта 2016 г. в клинику № 2 был госпитализирован 301 пациент, из них: поступили в тяжелом состоянии, обусловленном поздним обращением за медицинской помощью и развитием осложнений гриппа в виде пневмонии, и госпитализированы сразу в отделение анестезиологии и реанимации — 28 (9,3%); госпитализировано беременных с гриппом и ОРВИ — 13, все пациентки получали специализированную акушерско-гинекологическую помощь, их лечение согласовывалось с АРКЦ Областного клинического родильного дома, трое беременных с пневмониями переведены по показаниям для дальнейшего лечения в Новгородскую областную клиническую больницу. Определен порядок консультирования больных в стационаре врачами: акушером-гинекологом, пульмонологом, реаниматологом, инфекционистом.

В структуре заболеваний пациентов, госпитализированных в клинику с диагнозом «грипп» и осложненным течением гриппа (табл. 5), 24,9% составили больные с диагнозом «грипп», 67,4% — с диагнозом «пневмония».

Таблица 5

Структура заболеваний выбывших пациентов, госпитализированных в клинику с диагнозом «грипп» и осложненным течением гриппа

Диагноз при выписке (шифр по МКБ-10)	Число выбывших пациентов	Из них умершие
C34.1 Злокачественное новообразование бронхов и легкого (верхней доли, бронхов или легкого)	1	1
I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца	2	2
I70.9 Генерализованный и неуточненный атеросклероз	2	2
J09 Грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа	67	1
J10.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован	1	
J11.0 Грипп с пневмонией, вирус не идентифицирован	4	
J11.1 Грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа не идентифицирован	6	
J11.8 Грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован	1	
J12.9 Вирусная пневмония неуточненная	1	
J15.9 Бактериальная пневмония неуточненная	7	

Окончание таблицы 5

Диагноз при выписке (шифр по МКБ-10)	Число выбывших пациентов	Из них умершие
J18.0 Бронхопневмония неуточненная	6	
J18.2 Гипостатическая пневмония неуточненная	1	
J18.9 Пневмония неуточненная	184	5
J20.8 Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами	1	
J20.9 Острый бронхит неуточненный	13	
J41.0 Простой хронический бронхит	1	
J44.0 Хроническая обструктивная легочная болезнь с острой респираторной инфекцией нижних дыхательных путей	2	
J84.8 Другие уточненные интерстициальные легочные болезни	1	1
Итого	301	12

Летальность в отделениях на период эпидемии составила 3,9%; летальность от пневмоний — 2,7%; летальность от гриппа А (H1N1) — 1,4%; средний койко-день — 8,7. Характеристика пациентов, госпитализированных в клинику № 2, по полу и возрасту представлена в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика пациентов, госпитализированных в стационар

Возраст (лет)	Мужчины	Женщины	Всего
Менее 20	2	0	2 (0,6%)
20 — 29	6	22	28 (9,3%)
30 — 39	19	18	37 (12,3%)
40 — 49	21	21	42 (14,0%)
50 — 59	28	41	69 (22,9%)
60 — 69	13	42	55 (18,3%)
70 — 79	14	20	34 (11,3%)
80 — 89	12	18	30 (10,0%)
90 — 99	0	3	3 (1,0%)
Старше 99	0	1	1 (0,3%)
Всего	115 (38,2%)	186 (61,8%)	301

Вирусологическое обследование больных ОРВИ, гриппом (с подозрением на грипп), больных острой пневмонией тяжелого течения, госпитализированных в инфекционный стационар, проводилось в отделении вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Новгородской области, а также в лабораториях, осуществляющих лабораторную диагностику гриппа, с которыми у медицинской организации заключен договор.

Секционный материал, полученный патологоанатомической службой, проводящей вскрытие

лиц, умерших от гриппа (подозрения на грипп), ОРВИ, острой пневмонии, также доставлялся в вирусологическую лабораторию.

Почти 40% госпитализированных составили жители районов Новгородской области и иногородние (табл. 7).

Таблица 7

Распределение пролеченных в стационаре пациентов по месту проживания

Город, район	Количество поступивших	
	абс.	%
Великий Новгород	182	60,5
Батецкий район	1	0,3
Валдайский район	18	6,0
Волотовский район	2	0,6
Демянский район	1	0,3
Крестетский район	1	0,3
Маловишерский район	9	3,0
Марёвский район	1	0,3
Новгородский район	57	19,0
Окуловский район	1	0,3
Поддорский район	1	0,3
Солецкий район	5	1,7
Старорусский район	8	2,7
Холмский район	1	0,3
Чудовский район	3	1,0
Шимский район	4	1,3
Иногородние	6	2,1
Всего	301	100

После выписки из клиники № 2 46 пациентов (15%) были направлены в Центр медицинской реабилитации, 243 — в территориальную поликлинику для динамического наблюдения участкового терапевта по месту жительства.

В течение всего периода работы клиники № 2 как перепрофилированного инфекционного стационара экстренная госпитализация круглосуточно 7 дней в неделю осуществлялась в клинику № 1, кадровый потенциал которой был усилен за счет направления врачей-специалистов, среднего и младшего медицинского персонала хирургического, травматологического, гинекологического отделений, операционного блока клиники № 2.

Заключение

Экстренная потребность переориентировать деятельность клиники в период эпидемического подъема в условиях быстрого роста заболеваемости респираторными инфекциями, значительное увеличение числа больных, нуждающихся в госпитализации и проведении интенсивной терапии, и в

то же время необходимость обеспечить весь объем медицинской помощи больным с ургентной патологией обусловили работу персонала клиник в режиме чрезвычайной ситуации, потребовали мобилизации всех ресурсов больницы. Возникшие в связи с перепрофилированием сложности по обеспечению лечебно-диагностического процесса, соблюдению санитарно-эпидемиологических правил в отношении пациентов, больных гриппом, потребовали дополнительного оснащения и закупки непрофильных лекарственных средств. Слаженная работа и профессионализм всех сотрудников системы здравоохранения Новгородской области позволили справиться с поставленной задачей организации оказания медицинской помощи в период эпидемического подъема заболеваемости и приобрести опыт перепрофилирования общесоматических стационаров в экстремальных условиях.

Литература

1. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. Клинические рекомендации. Утверждены решением Пленума правления Национального научного общества инфекционистов 30 октября 2014 года. — 69 с.
2. Львов, Н.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. / Н.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62–70.
3. Карпова, Л.С. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014–2015 гг. / Л.С. Карпова [и др.] // Microbiology Independent Research Journal. — 2015. — Т. 2, № 1. — С. 19–27.
4. СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций».
5. <http://www.who.int/influenza/publications/warningsignals201502/ru/>
6. Киселёв, О.И. Пандемия гриппа 2009/2010: противовирусная терапия и тактика лечения / О.И. Киселёв [и др.]. — СПб.: НИИ гриппа СЗО РАМН, 2010. — 98 с.
7. Письмо руководителя Роспотребнадзора Г.Г. Онищенко от 10 ноября 2009 года №01/16871-9-32 «О поэтапном введении мероприятий в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом».
8. http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=5582
9. Приказ департамента здравоохранения Новгородской области от 27 января 2016 года № 78-Д «О дополнительных мероприятиях в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ».
10. Приказ главного врача ГОБУЗ «ЦГКБ» от 27 января 2016 года № 42 «Об организации деятельности клиники № 2 в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ».
11. Методические рекомендации МР 3.1.2.0004-10. Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов, оборудования, имущества, индивидуальных средств защиты и дезинфицирующих средств для субъектов РФ на период пандемии гриппа.
12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 07 июня 2006 года № 460 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным гриппом, вызванным идентифицированным вирусом гриппа (грипп птиц)».

References

1. Acute respiratory viral infections in adults. Clinical guidelines. Approved by the decision of the Plenum of the National Scientific Society of infectious diseases October 30, 2014.- 69p.
2. Lvov N.I., Pisarev M.M., Maltsev O.V., Buzitskaya J.V., Afanasyev V.S., Mikhailov M.A., Go A., Yanina M.A., Reznichenko H.A., Grudin M.P., Zhdanov K.V., Lobzin Yu.V. Features of the etiological structure of acute respiratory viral infections in different age and professional groups of the population of St. Petersburg in the 2013-2014 epidemic season. / Journal of Infection. - 2014; 6(3): 62-70.
3. Karpov L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Konovalova N.I., Eropkin M.Yu., Burtsev E.I., Feodoritova E.L., Somnina A.A. The influenza epidemic in Russia in 2014-2015, the season / Microbiology Independent Research Journal. - 2015; 2(1):19-27.
4. Sanitary-epidemiological rules 3.1.2.3117-13 «Prevention of influenza and other acute respiratory viral infections».
5. <http://www.who.int/influenza/publications/warnings/signals201502/ru/>
6. Kiselev O.I., Ershov F.I., Bykov A.T., Pokrovsky V.I. Pandemic influenza 2009/2010: antiviral therapy and tactics of treatment. - St. Petersburg Research Institute of influenza NWB RAMN. 2010.- 98 p.
7. Letter from the head of Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare G.G. Onishchenko on November 10, 2009 № 01/16871-9-32 «On a phased introduction of measures during the epidemic rise of influenza».
8. http://rospotrebnadzor.ru/region/rss/rss.php?ELEMENT_ID=5582
9. Order of the Novgorod Region Health Department on January 27, 2016 №78-D «On additional measures during the epidemic rise of influenza and acute respiratory viral infections».
10. Chief Physician Order «Central city clinical hospital» in Velikiy Novgorod from January 27, 2016 № 42 «On the Organization of clinic activity number 2 in the period of epidemic rise of influenza and acute respiratory viral infections».
11. Guidelines 3.1.2.0004-10. The criteria for the calculation of the pro-stock prophylactic and therapeutic drugs, equipment, property, personal protective equipment and disinfectant for the subjects of the RF for the period of an influenza pandemic.
12. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation dated June 7, 2006 № 460 «On approval of the standard of medical in the power of the influenza caused by the identified influenza virus (bird influenza)».

Авторский коллектив:

Южно Михаил Владимирович — главный врач Центральной городской клинической больницы, к.м.н.; тел.: 8(8162)62-32-06, e-mail: pr_cgkb@adm.nov.ru

Колесников Сергей Викторович — первый заместитель руководителя Департамента здравоохранения Новгородской области; тел.: 8(8162)73-24-25; e-mail: medik@niac.ru

Горностаева Жанна Анатольевна — заведующая клиникой № 2 Центральной городской клинической больницы, к.м.н.; тел.: 8 (8162)77-20-70.

Сидорчук Сергей Николаевич — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)292-33-57, e-mail: sergei_sidorchuk@mail.ru

СЛУЧАЙ САРКОМЫ КАПОШИ У ЖЕНЩИНЫ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

Д.В. Заславский¹, С.В. Скрек², А.В. Соболев², А.А. Сыдигов¹, А.А. Юновидова³,
П. Волькенштейн⁴, А.В. Трунтова², Л.Р. Чернова⁵

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

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

³ Французская клиника кожных болезней Пьера Волькенштейна, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Дерматологическая служба университетского госпиталя Энри Мондор, Кретьей, Франция

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

The case of Kaposi's sarcoma among elderly women

D.V. Zaslavsky¹, S.V. Skrek², A.V. Sobolev², A.A. Sidikov¹, A.A. Yunovidova³, P. Wolkenstein⁴, A.V. Truntova², L.R. Chernova⁵

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

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

³ French clinic of skin diseases «Pierre Wolkenstein», Saint-Petersburg, Russia

⁴ Department of Dermatology, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Henri-Mondor, Créteil, France

⁵ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg Russia

Резюме

В статье представлен анализ клинического случая у пациентки 76 лет, описаны ключевые звенья патогенеза саркомы Капоши и современная концепция участия вируса в патогенезе заболевания. Особенностью данного клинического наблюдения явилось развитие заболевания на фоне функциональной иммуносупрессии, развившейся ввиду преклонного возраста. Кроме того, терапия стандартного протокола ведения пациентов подобного профиля привела к развитию побочных эффектов. В свою очередь, оптимизация терапевтического протокола позволила избежать побочных эффектов от лечения, продолжить терапию и привела к полной реконвалесценции.

Ключевые слова: саркома Капоши, HHV8 вирус, блеомин, десенсибилизирующий протокол.

Abstract

The article presents an analysis of a clinical case of a patient of 76 years, describes the key links in the pathogenesis of Kaposi's sarcoma virus, and the modern concept of participation in the pathogenesis of the disease. A feature of this clinical observation was the development of the disease on the background of the functional immunosuppression, which developed because of old age. Besides the standard protocol of conducting a similar profile of patients therapy led to the development of side effects. In turn, the optimization of the therapeutic protocol has allowed to avoid side effects from the treatment, continue therapy led to complete convalescence.

Key words: Kaposi's sarcoma, HHV8 virus, bleomycin, desensitizing protocol.

Введение

Саркома Капоши (СК) — ангиопролиферативное заболевание вирусной этиологии, имеющее мультифакториальный патогенез и сопровождающееся иммунной дисфункцией. Опухоль может поражать кожу, слизистые оболочки, лимфатические узлы и внутренние органы. Поражение внутренних органов может предшествовать высыпаниям на коже, что усложняет диагностику заболевания на ранних стадиях. Известны 4 формы СК: эпидемическая у больных ВИЧ-инфекцией, гораздо реже у больных ВИЧ-инфекцией в стадии СПИД; иммуносупрессивная; классическая (КСК) и эндемическая. В практике врача-дерматолога чаще всего встречается КСК (спорадическая форма).

Уровень заболеваемости СК, основанный на данных RARECARE, составляет 1642 случая в год в европейской популяции [1] с гендерным превосходством у пациентов мужского пола в соотношении 3:1 [2–4].

В патогенезе развития всех форм СК имеет место неконтролируемая пролиферация веретенообразных клеток-предшественников эндотелиоцитов, появление которых обусловлено контактом макроорганизма с вирусом HHV8 семейства Herpesviridae (подсемейство Gammaherpesvirinae, род Rhadinovirus) [5].

Человеческий вирус герпеса 8 типа (HHV8), также известный как ассоциированный с сарко-

мой Капоши герпес-вирус (KSHV), открытый в 1994 г., является человеческим *gadinovirus* (гамма-2 герпес-вирус).

HHV8 представляет собой вирус трансформирующий, о чем свидетельствует его присутствие в злокачественных опухолях человека, с помощью *in vitro* были обнаружены свойства нескольких вирусных генов, которые были способны трансформировать определенные первичные клетки в культуре.

Механизм действия и свойства HHV8 вируса аналогичны другим ДНК-вирусам, обладающим прямым и опосредованным действием на белок p53, активирующим вирусный онкогенез. Поражая эндотелиальные клетки, вирус HHV8 способствует их трансформации в веретенообразные клетки, формирующие клеточный инфильтрат в очагах поражения СК [6].

Клинические проявления саркомы Капоши достаточно специфичны, и заболевание, как правило, не вызывает диагностических трудностей. С другой стороны, стандартные протоколы для оценки клинического ответа (RECIST 1.1, Cheson, PERCIST 1.0, mRECIST, Choi) на противоопухолевую терапию к СК неприменимы. Также в случае СК невозможно воспользоваться общепринятой классификацией TNM и выполнить стадирование.

Препаратом выбора для лечения КСК является блеомицин-противоопухолевый антибиотик из группы флеомицинов [7].

Кроме того, высоким клиническим эффектом обладают этопозид, доксорубин [8], винкристин, винбластин [9].

Также для лечения СК применяют лучевую терапию, терапию быстрыми электронами, криотерапию [10], лазеротерапию, хирургическое иссечение очагов поражения. Эндемическая форма СК требует применения протокола высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) [11].

Клинический случай

Представляем случай собственного клинического наблюдения пациентки 76 лет, обратившейся в многопрофильную клинику для проведения медицинского освидетельствования.

Объективно: состояние пациентки удовлетворительное. Пациентка умеренного питания, ИМТ = 24. В ротоглотке без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс — 72 в минуту, АД — 140/90 мм рт. ст. Селезенка не определяется. Стул оформленный, диурез в норме (со слов).

При осмотре дерматолога в области правой стопы определялась папула округлой формы, плотной консистенции, розового цвета, куполообразно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи, болезненная при пальпации, с гладкой поверхностью, диаметром приблизительно 6 мм (рис. 1).



Рис. 1. Папула розового цвета, экзофитно возвышающаяся над уровнем здоровой кожи

Данные клинические проявления были трактованы как подошвенная бородавка, рекомендована наружная терапия кератолитическими средствами, которая не принесла клинического улучшения. В течение последующего месяца выставлялись различные диагнозы: экзема, кератоакантома, дерматофиброма. С целью верификации диагноза была выполнена эксцизионная биопсия элемента кожной сыпи. Послеоперационная рана была ушита, наложена давящая антисептическая повязка.

Через 5 дней в области послеоперационного рубца сформировалась глубокая эрозия, размеры которой значительно превышали размеры ранее существующего элемента (рис. 2).



Рис. 2. Язва в области рубца от выполненной биопсии

Гистологическое исследование кожи:

В представленном препарате имеется участок кожи с эпидермисом и дермой. В эпидермисе акантоз, очаговый спонгиоз, на всем протяжении среза имеется незначительный экзоцитоз и сглаженное дермо-эпидермальное соединение.

В сосочковой части дермы имеется лимфоцитарно-гистиоцитарный инфильтрат с проникновением клеток в эпидермис. Кроме того, имеется разрастание сосудов с расширенными просветами и «зазубренными очертаниями» и находящимися в этих просветах эритроцитами. Эндотелиоциты крупного размера, фузиформные, с гиперхромными ядрами неправильной формы. Вокруг сосудов имеется очаговый инфильтрат, состоящий из лимфоцитов и гистиоцитов с примесью плазматических клеток. В средней части дермы также определяются скопления фузиформных клеток, переплетающихся хаотично или в виде пучков, а также гистиоциты, содержащие гемосидерин (сидерофаги).

Заключение: данные гистологические изменения характеризуют картину саркомы Капоши.

После получения результатов гистологического исследования был выставлен диагноз: саркома Капоши. Однако несоответствие клинических проявлений данным морфологического исследования не позволило начать стандартный протокол лечения.

Пациентка была направлена на дообследование с целью выявления экстракутантных очагов.

Рентгенография органов грудной клетки и иммунологическое исследование периферической крови патологии не выявили.

В дальнейшем у пациентки на коже туловища, верхних и нижних конечностей стали появляться пятна коричневого цвета, с четкими границами, географический очертаний, размером до 1 см.

При лабораторном исследовании: ОАК от: Нб — 158 г/л, эр — $4,5 - 10^9$ /л, лейкоциты $7,7 \times 10^6$ /л, тромбоциты — 237×10^9 /л, ПЯ — 2%, СЯ — 48%, э — 0%, баз — 0%, лимфоциты — 32%, моноциты — 18%, СОЭ — 9 мм/ч.

Биохимический анализ крови: АЛТ — 29 ед/л, АСТ — 38 ед/л, билирубин общий — 93,1 мкмоль/л, креатинин — 68 мкмоль/л.

При серологическом исследовании от 08.08.2015 г. периферической крови выявлены антитела к вирусу HHV8. Также 08.08.2015 г. выполнялось исследование на наличие антител в периферической крови к вирусу иммунодефицита человека, результат отрицательный.

Одновременно с появлением высыпаний на коже развился регионарный лимфаденит. В этой связи было принято решение о назначении цитостатической терапии. Проводилось лечение:

Sol. Bleomycini 20 mg + Sol. NaCl 0,9% — 20 ml в/в, 1 раз в 2 дня, инфузии осуществлялись в условиях дневного стационара с помощью инфузомата. После выполнения 3 инфузий у пациентки появились новые высыпания, отличавшиеся по характеру от ранее существующих. В области обеих надключичных ямок с переходом на грудную область появились симметричные пятна ярко-красного цвета, с нечеткими границами, сливающиеся между собой и занимающие целые анатомические области. На поверхности пятен отмечалось незначительное шелушение. В области разгибательных поверхностей локтевых суставов имелись ярко-красные папулы размером около 1 мм, группирующиеся в бляшки (рис. 3). Высыпания сопровождалась зудом.



Рис. 3. Ярко-красные папулы в области разгибательных поверхностей

Появление новых высыпаний было расценено как синдром лекарственной гиперсенсibilизации, в связи с чем была рекомендована наружная терапия глюкокортикостероидами 4 класса. Крем с клобетазолом наносили 1 раз в сутки на очаги поражения в течение 7 дней. Несмотря на проводимую терапию, новые высыпания продолжали появляться. Из-за неэффективности наружной терапии суперпотентными кортикостероидами с целью минимизации побочных эффектов от проводимой терапии было принято решение о разделении суточной дозы цитостатического препарата на несколько приемов и режима введения лекарственного препарата в возрастающих концентрациях с одинаковым временными интервалами.

4-ю инфузию осуществляли путем введения 5 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9% каждые 6 ч.

На 3-й день 5-ю инфузию, а затем последующие 3 инфузии осуществляли также каждые 6 ч по 5 мг блеомицина, однако в 10 мл NaCl 0,9%.

9-, 10-, 11-ю инфузии блеомицина проводили в режиме 2 раза в сутки в 12:00 и 18:00 ч по 10 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9%.

12-ю и последующие 3 инфузии проводили в режиме штатного протокола по 20 мг блеомицина в 20 мл NaCl 0,9% в/в, 1 раз в 2 дня.

Изменение режима введения препарата позволило добиться клинического эффекта у данной пациентки и избежать повторного развития побочных эффектов, сформировавшихся ранее. При достижении курсовой дозы блеомицина 300 мг была отмечена полная реконвалесценция пациентки.

Обсуждение

Выявление антител KSHV у пациентки 76 лет явилось закономерным событием, учитывая функциональную иммуносупрессию, которая является обязательным условием контаминации вируса тканей макроорганизма.

В настоящее время лечение КСК характеризуется благоприятным исходом в большинстве случаев, однако наличие у пациентов старших возрастных групп сопутствующей патологии и необходимость принимать в этой связи лекарственные средства зачастую формирует так называемый феномен «медикаментозного коктейля», введение дополнительных лекарственных средств, таких как блеомицин или другие противоопухолевые препараты, может сформировать риск развития лекарственной гиперсенситизации. К наиболее тяжелым из них относятся PEAG (острый генерализованный экзентематозный пустулез), DRESS синдром (реакция на препарат с эозинофилией и системными симптомами), токсический эпидермальный некролиз.

Тактика ведения больных КСК является междисциплинарной проблемой и требует проведения дифференциального подхода. Учитывая, что первичные изменения на ранних стадиях развития заболевания появляются вначале на коже, пациент обращается в первую очередь к врачам-дерматологам. Однако при прогрессировании заболевания появляются изменения со стороны различных органов и систем, требующие углубленного обследования и участия в диагностике врачей различных специальностей (инфекциониста, терапевта и др.). Диагностика КСК на ранних стадиях является областью компетенции врача-дерматолога, умеющего «читать» кожную сыпь, в то время как терапия требует определенной спецификации и компетенции персонала, участвующего в процессе лечения

и имеющего опыт по ведению больных с данной онкопатологией.

Блеомицин и доксорубицин эффективны для лечения KSHV-ассоциированных злокачественных опухолей в качестве отдельных агентов или в комбинации.

Будущие исследования, сосредоточенные на детальном понимании молекулярных механизмов активации KSHV во время его литической репликации и способности модулировать DDR, будут иметь существенное значение для разработки новых терапевтических протоколов.

Литература

1. Stiller C.A., Trama A., Brewster D.H., et al. Descriptive epidemiology of Kaposi sarcoma in Europe. Report from the RARECARE project. *Cancer Epidemiol* 2014; 38:670.
2. Dal Maso L., Polesel J., Ascoli V., et al. Classic Kaposi's sarcoma in Italy, 1985-1998. *Br J Cancer* 2005; 92:188.
3. Kaldor J.M., Coates M., Vettom L., Taylor R. Epidemiological characteristics of Kaposi's sarcoma prior to the AIDS epidemic. *Br J Cancer* 1994; 70:674.
4. Hiatt K.M., Nelson A.M., Lichy J.H., Fanburg-Smith J.C. Classic Kaposi Sarcoma in the United States over the last two decades: a clinicopathologic and molecular study of 438 non-HIV-related Kaposi Sarcoma patients with comparison to HIV-related Kaposi Sarcoma. *Mod Pathol* 2008; 21:572.
5. Cathomas G. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV)/human herpesvirus 8 (HHV-8 as a tumour virus). *G Herpes* 2003; 10(3):72-7.
6. Eleonora Ruocco, MD, PhD, Vincenzo Ruocco, MD, Maria Lina Tornesello, PhD, Alessio Gambardella, MD, Ronni Wolf, MD, Franco M. Buonaguro, MD. Kaposi's sarcoma: Etiology and pathogenesis, inducing factors, causal associations, and treatments: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology* 2013; 31(4):413-422.
7. Chagaluka G., Stanley C., Banda K., Depani S., Nijram'madzi J., Katangwe T., et al. Kaposi's sarcoma in children: an open randomised trial of vincristine, oral etoposide and a combination of vincristine and bleomycin. *Eur J Cancer* 2014; 50(8):1472-81.
8. S. Stewart, H. Jablonowski, F. D. Goebel, K. Arasteh, M. Spittle, A. Rios, D. Aboulafia, J. Galleshaw, B. J. Dezube. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. JCO* 1998; 16 (2):683-91.
9. Solan A.J., Greenwald E.S., Silvey O. Long-term complete remissions of Kaposi's sarcoma with vinblastine therapy. *Cancer*. 1981; 47(4):637-9.
10. Escalon M.P. and Hagemester F.B. AIDS-Related Malignancies. Kantarjian H.M., Wolff R., and Koller C.A. *MD Anderson Manual of Medical Oncology*. McGraw-Hill; 2006; 903-910.
11. DeVita V. Jr., Vincent T., et al. *Cancer: Principles and Practice of Clinical Oncology*. fifth edition. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2008. Vol 8: 2404-2407 p.

Авторский коллектив:

Заславский Денис Владимирович — профессор кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-966-46-44, e-mail: tarnowsky@gmail.ru

Скрек Сергей Владиславович — ассистент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-921-954-24-53; e-mail: sergeyskrek@yahoo.fr.

Соболев Алексей Владимирович — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 969-96-62; e-mail: sobolev757@rambler.ru.

Сыдигов Акмаль Абдикахарович — врач-дерматовенеролог кафедры дерматовенерологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-708-55-90; e-mail: medik-85@bk.ru.

Юновидова Анастасия Александровна — врач-дерматовенеролог Французской клиники кожных болезней Пьера Волькенштейна; тел.: +7-921-954-24-53; e-mail: anastasia.yunovidova@gmail.ru.

Волькенштейн Пьер — заведующий кафедрой Дерматологической службы университетского госпиталя Энри Мондор, профессор; тел.: +33-1-49-81-21-11; e-mail: pierre.wolkestein@hmn.aphn.ft.

Трунтова Анна Владимировна — врач-дерматовенеролог, аспирант кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)272-62-03; e-mail: puplwood08@gmail.ru.

Чернова Людмила Руслановна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)272-62-03; e-mail: averinamila1@rambler.ru

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ТЕСТОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

Ю.Э. Овчинникова, Н.В. Корнева, П.В. Гаврилов

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

Possibilities of application of immunological tests in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis in children with nonspecific chronic bronchological pathology

Yu.E. Ovchinnikova, N.V. Korneva, P.V. Gavrillov

Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russian Federation

Резюме

Внедрение новых иммунологических тестов (проба с Диаскинтестом) позволяет своевременно направить ребенка на обследование фтизиатру при наличии сопутствующей патологии. Описан клинический случай сочетанной патологии легких у 13-летнего ребенка с положительным результатом пробы с Диаскинтестом, наличием клинической симптоматики и рентгенологическими изменениями в легких. В клинику института пациент поступил после пяти лет наблюдения и безуспешного лечения у пульмонолога с подозрением на инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения для обследования с целью уточнения диагноза и проведения курса специфической терапии. У ребенка на фоне сопутствующей хронической бронхолегочной патологии был диагностирован туберкулез легких. Необходимость детального и всестороннего изучения анамнеза заболевания, применения комплекса современных методов обследования и своевременное решение вопроса об оперативном вмешательстве определили в последующем эффективность лечения, минимальные остаточные изменения и восстановление функционального состояния детского организма.

Ключевые слова: дети, диагностика, туберкулез легких, проба с Диаскинтестом, бронхолегочные заболевания, инородное тело, сочетанная патология.

Abstract

The introduction of new immunological tests (test with Diaskintest) enables timely, but refer the child for examination in phthisiopulmonology the presence of comorbidity. A clinical case of combined pathology of the lungs of a 13-year-old child with a positive result with samples Diaskintest, the presence of clinical symptoms and radiographic changes in the lungs. The patient entered the clinic of the Institute after five years of observation and treatment failures pulmonologist with suspected tuberculosis after five years of the lower lobe of the left lung in the phase of destruction and contamination to examination in order to clarify the diagnosis and a course of specific therapy. A child with concurrent chronic bronchopulmonary pathology was diagnosed lung TB. The need for a detailed and comprehensive study of the history of the disease, the use of a complex of modern methods of inspection and timely solution of millet Prompt intervention is determined in a subsequent treatment efficacy, minimal residual changes and restore the functional state of the child's body.

Key words: children, diagnosis, pulmonary tuberculosis, Diaskintest, bronchopulmonary diseases, foreign body, accompanying pathology.

Введение

Диагностика туберкулеза у детей по-прежнему представляет значительные трудности, особенно при наличии сопутствующей патологии. Анализ литературы показывает, что в некоторых случаях дети длительно и безуспешно проходят лечение по поводу хронических бронхолегочных заболеваний, причинами которого служит бессимптомная аспирация [1, 2]. Наибольшую сложность для

диагностики туберкулеза представляет сочетание специфических изменений в легких на фоне положительных иммунологических тестов и возможного сочетания с неспецифической патологией органического происхождения. Так, например, инородные тела не контрастируются при лучевых методах исследования и могут длительно находиться в просвете бронха, проникать в дистальные отделы бронхиального дерева, вызывая хроничес-

кие воспалительные процессы. Инородные тела растительного происхождения, склонные к набуханию, способны вызвать полную обтурацию бронха и ателектаз выключенного сегмента легкого, что приводит к раннему инфицированию микобактериями туберкулеза, присоединению неспецифического воспаления и развитию пневмонии, в дальнейшем к формированию бронхоэктазии [2]. Неспецифические процессы являются ведущими в картине заболевания, затрудняя диагностику как инородного тела, так и возможных специфических (туберкулезных) изменений в легких. Хроническая бронхолегочная патология у детей на фоне инфицирования микобактериями туберкулеза сопровождается изменениями соматического, функционального статуса организма, показателей местного иммунитета, что обосновывает ее отнесение к группе риска по развитию туберкулеза [2, 3]. Трудности дифференциальной диагностики туберкулеза у детей связаны со скудностью клинической симптоматики, олигобациллярностью, низкой информативностью скрининговых методов (туберкулинодиагностика, флюорография) и требуют углубленного комплексного обследования, включающего современные методы иммунологической и лучевой диагностики [4–11]. При этом неспецифические заболевания органов дыхания могут как предшествовать развитию туберкулезного процесса, так и возникать на его фоне. Учитывая сохраняющуюся напряженную эпидемическую ситуацию по туберкулезу у детей [12–14], проблема сочетания туберкулеза и сопутствующей патологии, в частности хронических неспецифических заболеваний легких, у детей остается актуальной [2, 3, 15]. Появление новых иммунологических тестов (проба с Диаскинтестом) может помочь в своевременном направлении пациента для обследования у фтизиатра.

Представленный клинический пример служит иллюстрацией трудности диагностики туберкулеза органов дыхания у ребенка с хронической бронхолегочной патологией.

Клинический случай

Больной К., 13 лет, уроженец г. Баку, поступил в отделение терапии туберкулеза легких у детей Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии 04.10.2007 г., куда был направлен из Областной детской клинической больницы, где дважды находился на обследовании в отделении пульмонологии с диагнозом «хронический бронхолит». Были выявлены бронхоэктазы С8–10 левого легкого, рецидивирующее кровохарканье. Из анамнеза известно, что ребенок болен с 2004 г., когда впервые появился периодический кашель с отделением мокроты. Обследовался в Научно-исследовательском институте легочных

заболеваний в г. Баку, где при рентгенологическом обследовании определялись инфильтративные изменения в нижней доле левого легкого. С сентября 2005 г. к кашлю с обильной гнойной мокротой присоединились эпизоды кровохарканья. На фоне проведения повторных курсов неспецифической антибактериальной, муколитической и бронхолитической терапии под наблюдением пульмонолога в течение 2 лет отмечался временный клинический эффект. От предложенного оперативного лечения родители ребенка отказывались.

В сентябре 2009 г. после перенесенного ОРВИ состояние ребенка ухудшилось, его беспокоил сильный кашель, субфебрилитет. Очередное рентгенологическое исследование выявило очаговые изменения в верхней доле левого легкого, сохранялись эпизоды кровохарканья. В клинику института пациент поступил с подозрением на инфильтративный туберкулез нижней доли левого легкого в фазе распада и обсеменения для углубленного обследования с целью уточнения диагноза и проведения курса специфической терапии. Ребенку был проведен диагностический комплекс, включавший клинические, бактериологические, а также современные иммунологические и лучевые методы обследования.

Согласно представленной документации, ребенок был вакцинирован БЦЖ при рождении. По динамике туберкулиновых проб инфицирован *M. tuberculosis* с гиперергическим характером чувствительности к туберкулину (р 15 мм) и положительным Диаскинтестом (р10 мм). Контакт с больным туберкулезом отрицался, родители были здоровы.

При поступлении в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии состояние было относительно удовлетворительное, отмечался влажный кашель, усиливающийся в положении лежа, с отхождением гнойной мокроты в значительном количестве. При объективном обследовании были выявлены симптомы внешней интоксикации: кожные покровы бледные с сероватым колоритом, периорбитальный цианоз, периферическая полиадения. Физическое развитие соответствовало возрасту.

При аускультации над верхней долей левого легкого выслушивалось ослабленное дыхание, в нижних отделах на фоне жесткого дыхания — средне- и крупнопузырчатые влажные хрипы. Перкуторно определялись положительные симптомы медиастенита и плевромышечный симптом слева, частота дыхания — 18 в минуту.

При многосрезовой спиральной компьютерной томографии грудной клетки по стандартной методике от 07.10.2007 г. определялась неоднородная инфильтрация в С1–2 левого легкого с обсеменением в С3, С4 слева, в С8–9 слева — участок

инфильтрации с неровными полигональными контурами с тонкостенной полостью деструкции размерами 2,8–3,5 мм, обызвествления во внутригрудных лимфатических узлах парааортальной, бронхопульмональной групп — слева (рис. 1).

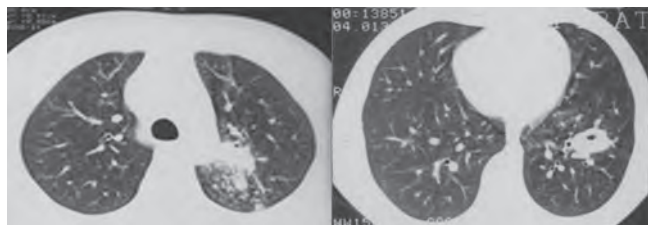


Рис. 1. МСКТ грудной клетки при поступлении

09.10.2007 г. ребенку выполнена фибробронхоскопия, которая выявила гнойный секрет в бронхах левого легкого (преимущественно из бронхов нижней доли), в срединном сегментарном бронхе инфильтрация воспалительного характера. Стеноз II степени.

При бактериоскопическом исследовании мокроты и промывных вод бронхов МБТ не были обнаружены, методом ПЦР выделена ДНК микобактерий туберкулезного комплекса, 15.11.2007 г. методом посева на твердых средах в промывных водах бронхов получен рост культуры МБТ — 1 колония, чувствительность которой была сохранена ко всем препаратам, кроме канамицина. При исследовании мокроты на неспецифическую флору получен значительный рост патогенной микрофлоры: *Pseudomonasaeruginosa* 1×10^5 КОЭ; *Staphylococcus aureus* 1×10^4 КОЭ; *Streptococcus neisseria* 1×10^5 КОЭ; *Enterobacter* 1×10^4 КОЭ.

На основании результатов клинко-рентгенологического и лабораторного обследований, данных бронхоскопии установлен диагноз туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов слева, осложненный бронхолегочным компонентом в С1–2, С8–9 левого легкого в фазе инфильтрации и распада. МБТ (+).

В отделении ребенок получал противотуберкулезную терапию с применением изониазида парентерально (0,45), пиразинамида (1,25 г), этамбутола (0,8 г), рифампицина (0,45 г) энтерально. По чувствительности неспецифической микрофлоры проводились курсы антибактериальной терапии (оксамп; кефзол; ципрофлоксацин; гентомицин; заноцин/офлоксацин), муколитическая, бронхолитическая терапия.

На фоне проводимой специфической и симптоматической терапии состояние мальчика ухудшилось, усилился кашель с отхождением значитель-

ного количества гнойной мокроты, появилось периодическое повышение температуры тела до фебрильных цифр. Через 1 месяц от начала лечения в отделении появились эпизоды кровохаркания (15,0–20,0 мл мокроты, густо окрашенной кровью при кашлевом приступе). По данным МСКТ грудной клетки отмечалась отрицательная динамика в виде увеличения инфильтративных изменений в нижних отделах левого легкого с увеличением полости распада и появлением уровня жидкости внутри (рис. 2).

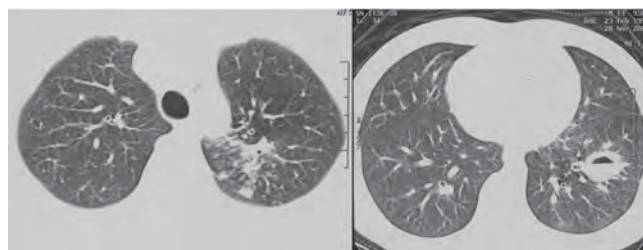


Рис. 2. МСКТ грудной клетки после 2 месяцев терапии

Повторное бронхоскопическое исследование для определения источника кровохаркания выполнить не удалось из-за массивного кровотечения из бронхов нижней доли левого легкого. С учетом состояния ребенок неоднократно находился в отделении реанимации в связи с нарастанием интенсивности кровохаркания и угрозой легочного кровотечения. Несмотря на проводимую интенсивную гемостатическую терапию, к 2,5 месяцам лечения интенсивность и объем кровотечения (количество крови в мокроте при откашливании увеличилось до 50,0–150 мл в сутки) определили необходимость перевода пациента в хирургическое торакальное отделение института. По жизненным показаниям 25.12.2007 г. была выполнена комбинированная резекция левого легкого, удаление сегментов базальной пирамиды, атипичная резекция С2.

При морфологическом исследовании послеоперационного материала (удаленной пирамиды с абсцессом левого легкого, вызванным обтурацией инородным телом, участка легкого С2, лимфатического узла легочной связки) было установлено: в крае резекции долевого бронха эрозивный бронхит с папилломатозом; бронхоэктаз с обтурацией инородным телом; эрозивный дефект стенки с ангиоматозом и склерозом; бронхоэктазы с гиперплазией эпителия и очагами плоскоклеточной метаплазии; кровоизлияния в легочную ткань, местами из гемолизированных эритроцитов. Легочная ткань в С2 на большом протяжении была замещена конгломератами эпителиоидно-гигантоклеточных гранулем. В центрах отдельных гра-

нулем — очаги фибриноидного некроза. Заключение: Бронхоэктатическая болезнь с инородным телом в одном из бронхоэктазов. Кровоизлияния в ткани легкого разной давности. Гранулематоз в С2 левого легкого. Циль (+). Макроскопическая картина послеоперационного материала представлена на рисунке 3.

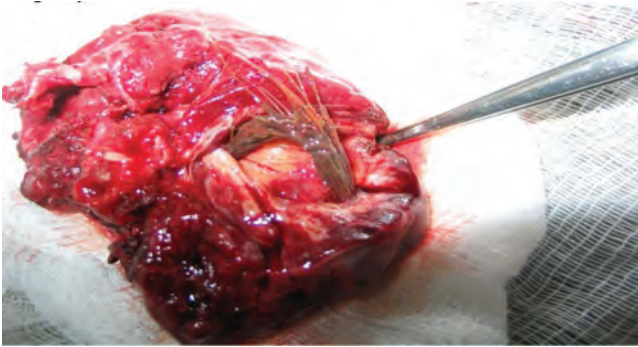


Рис. 3. Удаленные сегменты базальной пирамиды: хронический абсцесс, вызванный инородным телом — злаковым колосом

Окончательный диагноз: Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов паратрахеальной, бронхопульмональной групп слева в фазе инфильтрации, осложненный бронхолегочным компонентом в S1-2 левого легкого. МБТ (+).

Хронический абсцесс S 8 — 9 левого легкого (постаспирационный).

Послеоперационный период у ребенка протекал без особенностей. Дренажи были удалены в срок. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 8-е сутки. Клинически и рентгенологически левое легкое полностью расправлено, остаточных полостей и выпота нет. Данных за прогрессирование туберкулеза не выявлено.

В послеоперационном периоде пациент продолжил получать комплексную терапию противотуберкулезными препаратами: изониазидом (0,45), пиразинамидом (1,25 г), этамбутолом (0,8 г), рифампицином (0,45 г), офлоксацином (0,5) в сочетании с гемостатической терапией, бронхолитиками, физиотерапевтическим лечением (ингаляциями с эуфиллином, ультразвуком на область послеоперационного рубца, курсом массажа).

По окончании основного курса лечения состояние ребенка было оценено как удовлетворительное. Отсутствовали жалобы, мальчик прибавил в весе, вырос, полностью купировались симптомы интоксикации. По результатам туберкулиновых проб нормализовалась чувствительность к туберкулину, уровень специфических антител в крови по комплексу серологических реакций не превышал диагностический. Было достигнуто стойкое абациллирование. Результаты МСКТ грудной

клетки к окончанию 12 месяцев лечения свидетельствовали об отсутствии инфильтративных и очаговых изменений в легких, кальцинация во внутригрудных лимфатических узлах была без нарастания (рис. 4).

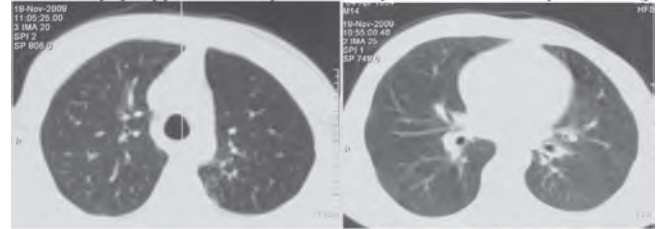


Рис. 4. МСКТ грудной клетки после окончания основного курса специфической терапии (12 месяцев)

Ребенок был выписан под наблюдение фтизиатра по месту жительства с рекомендациями проведения сезонных противорецидивных курсов терапии.

Заключение

Представленный клинический пример свидетельствует о трудностях дифференциальной диагностики туберкулезного поражения у ребенка на фоне сопутствующей хронической бронхолегочной патологии. Применение современных иммунологических тестов может помочь в своевременном направлении ребенка для обследования у фтизиатра и проведении необходимого комплекса обследования с применением молекулярно-генетических методов.

Литература

1. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей / Б.М. Блохин и [др.] // Русский медицинский журнал. — 2015. — Т. 23, № 3. — С. 169 — 173.
2. Практическая пульмонология детского возраста : справочник / В.К. Таточенко и [др.]. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Изд-во Медицина, 2006. — 250 с.
3. Мохначевская, А. И. Клинико-функциональная характеристика сочетанной патологии туберкулеза органов дыхания и хронических неспецифических заболеваний бронхолегочной системы у детей и подростков : монография / А.И. Мохначевская. — М.: Изд-во LAP Lambert Academic Publishing, 2012. — 152 с.
4. Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей / И.Ф. Довгало и [др.] // Медицинский альманх. — 2013. — № 2. — С. 43 — 49.
5. Подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей парааортальной группы / А.А. Старшинова и [др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2007. — Т. 84, № 12. — С. 14 — 17.
6. Старшинова, А.А. Диагностика туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов парааортальной группы (малая форма) : дис. ... канд. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб.: СПбМАПО, 2005. — 111 с.
7. Старшинова, А.А. Современные иммунологические тесты в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей / А.А. Старшинова, Н.В. Корнева,

И.Ф. Довгалюк // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — Т. 88, № 5. — С. 170–171.

8. Старшинова, А.А. Диагностика туберкулеза у детей из семейного очага инфекции с применением современных иммунологических и лучевых методов / А.А. Старшинова, П.В. Гаврилов, И.Ф. Довгалюк // Практическая медицина. — 2012. — № 1 (56). — С. 74–76.

9. Причины хронического течения туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей, особенности клинических проявлений и терапии / Ю.Э. Овчинникова и [др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87, № 1. — С. 40–44.

10. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей / А.А. Старшинова и [др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — Т. 89, № 8. — С. 40–43.

11. Влияние факторов риска на развитие и течение туберкулезной инфекции у детей из семейного контакта в современной социально-эпидемической ситуации / А.А. Старшинова и [др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2010. — Т. 87, № 6. — С. 34–39.

12. Новый подход к диагностике туберкулеза органов дыхания у детей / В.А. Довгалюк И.Ф. и [др.] // Медицинский альянс. — 2013. — № 2. — С. 43–48.

13. Старшинова, А.А. Туберкулез из семейного очага инфекции : дис. ... докт. мед. наук / А.А. Старшинова. — СПб: СПб НИИФ, 2013. — 46 с.

14. Новый подход в диагностике туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов у детей с применением иммунологических и лучевых методов / А.А. Старшинова [и др.] // Практическая медицина. — 2012. — № 6 (61). — С. 32–36.

15. Application of modern immunological tests and X-Ray methods in the diagnosis of tuberculosis of the use the intrathoracic lymph nodes in children / P. Yablonsky [et al.] // International Medical Research and Development Corporation. — 2012. — Т. 2, № 3. — P. 204–210.

References

1. Blohin B.M. at al. Russkij medicinskij zhurnal. 2015; 23 (3): 169-173.

2. Tatochenko V.K. at al. Practical pediatric pulmonology: Medicina, Moscow; 2006 (in Russian).

3. Mohnachevskaja A.I. The clinical and functional characteristics of the combined pathology of pulmonary tuberculosis and chronic nonspecific bronchopulmonary diseases in children and adolescents: LAP Lambert Academic Publishing, Moscow; 2012 (in Russian).

4. Dovgaljuk I.F. at al. Medicinskij al'jans. 2013; 2: 43-49.

5. Starshinova A.A. at al. Tuberkulez i bolezni legkih. 2007; 12: 14-17.

6. Starshinova, A.A. Diagnostika tuberkuleza vnutrigrudnyh limfaticeskikh uzlov paraaortal'noj gruppy (malaja forma) [Diagnosis of tuberculosis of intrathoracic lymph nodes para-aortic group (short Form)]: [dissertation]. St. Petersburg (Russia): St. Petersburg institute of Phthisiopulmonology; 2005. 23 p (in Russian).

7. Starshinova, A.A., Korneva N.V., Dovgaljuk I.F. Tuberkulez i bolezni legkih. 2011; 88 (5): 170-171.

8. Starshinova A.A., P.V. Gavrilov, I.F. Dovgaluk. Prakticheskaya medicina. — 2012;1 (56): 74-76.

9. Korneva N.V. at al. Tuberkulez i bolezni legkih. 2013; 90 (6): 049-050.

10. Starshinova A.A. at al. Tuberkulez i bolezni legkih. 2012; 89 (8): 040-043.

11. Pavlova M.V. at al. Tuberkulez i bolezni legkih. 2015;10: 10.

12. Dovgaljuk I.F. at al. Medicinskij al'jans. 2013; 2: 43-48. <http://elibrary.ru/item.asp?id=23405532>

13. Starshinova A.A. Tuberkulez u detey iz semeinogo ochaga infekzii [dissertation]. St. Petersburg (Russia): St. Petersburg institute of Phthisiopulmonology; 2013. 46 p (in Russian).

14. Starshinova A.A., Gavrilov P.V., Dovgaluk I.F., Yakunova O.A. Prakticheskaya medicina. — 2012;6(61): 32-36.

15. P. Yablonsky at al. International Medical Research and Development Corporation. 2012; 2(3): 204-210.

Авторский коллектив:

Овчинникова Юлия Эдуардовна — заведующая отделением терапии туберкулеза легких у детей Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)297-22-63, e-mail: yovchinnikova@mail.ru

Корнева Наталья Вячеславовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)297-22-63, e-mail: n.korneva82@mail.ru

Гаврилов Павел Владимирович — заведующий отделением рентгенологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)297-89-71, e-mail: spbniifrentgen@mail.ru

СЛУЧАЙ ТРАВМАТИЧЕСКОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ РЕБЕНКА ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Ю.В. Останкова¹, А.В. Семенов^{1,2,3}, М.А. Чурина¹, А.П. Росоловский⁴, Е.В. Гребенкина⁴, Т.Н. Ткаченко⁵, Т.А. Жандармова⁵, А.А. Тотолян^{1,2}

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

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

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

⁴ Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, Великий Новгород, Россия

⁵ Новгородский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер», Великий Новгород, Россия

The case of traumatic transmission child of human immunodeficiency virus

Yu.V. Ostankova¹, A.V. Semenov^{1,2,3}, M.A. Churina¹, A.P. Rosolovsky⁴, E.V. Grebyonkina⁴, T.N. Tkachenko⁵, T.A. Zhandarmova⁵, A.A. Totolian^{1,2}

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

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

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

⁴ Federal Service on customers' Rights Protection and Human Well-being surveillance in the Novgorod region, Velikiy Novgorod, Russia

⁵ Novgorod Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases «Helper», Velikiy Novgorod, Russia

Резюме

Цель. Анализ филогенетических связей изолятов ВИЧ, полученных от ребенка 8 лет и его ВИЧ-инфицированных родителей, для поиска возможного источника инфицирования.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови 3 пациентов (отец, мать и ребенок) с ВИЧ-инфекцией из Великого Новгорода, направленные для проведения эпидемиологического расследования случая инфицирования ВИЧ-1 ребенка из неблагополучной семьи. В настоящем исследовании мы применили генотипирование на основе прямого секвенирования участка гена полимеразы (pol) протяженностью 1285 нт., кодирующего ген протеазы (PR) протяженностью 465 нт. и участок гена обратной транскриптазы (RT) протяженностью 820 нт.

Результаты. Проведенное исследование позволило идентифицировать вирус ВИЧ в клинических образцах. Во всех случаях был выявлен ВИЧ-1 субтипа A1 (IDU-A). Проведенный филогенетический анализ изолятов, где в качестве контрольных образцов использовали изоляты ВИЧ-1, полученные ранее из Великого Новгорода, позволили выделить сгруппированные в отдельный кластер образцы от матери, отца и ребенка, что дает возможность сделать вывод о внутрисемейном инфицировании ВИЧ ребенка одним из родителей. Нуклеотидная идентичность образцов, полученных от матери и ребенка, показала более высокий процент сходства — 98,4 %, по

Abstract

Aim. Analysis of phylogenetic relationships of HIV isolates obtained from a child 8 years old and HIV-positive parents to search for a possible source of infection.

Materials and methods. The blood plasma samples of 3 patients (father, mother and child) HIV from Veliky Novgorod were used. Presented in a group of patients were directed to conduct epidemiological investigation cases of HIV-1 infection a child from a dysfunctional family. In the present study we used genotyping by direct sequencing of the site of the polymerase gene (pol) length of 1285 nt., The gene encoding the protease (PR) length of 465 nt. and a portion of the reverse transcriptase (RT) gene length of 820 nt.

Results. The study allowed the identification of the HIV virus in clinical samples. HIV-1 subtype A1 (IDU-A) was detected in all cases. Phylogenetic analysis of isolates, where the control samples using HIV-1 isolates obtained previously from Veliky Novgorod, possible to identify grouped in a separate cluster sample from the mother, father and child, which makes it possible to conclude about intrafamily HIV infected child by one of his parents. The nucleotide identity of the samples obtained from the mother and the child, showed a higher percentage of similarity — 98.4 %, compared with the identity of the samples between the father and the mother and between father and child (96.2 % and 94.2 %, respectively). Differences natural polymorphisms in protease and reverse transcriptase genes of the parents and the child are discussed.

сравнению с идентичностью образцов между отцом и матерью и между отцом и ребенком (96,2% и 94,2% соответственно). Обсуждаются различия естественных полиморфных вариантов в генах протеазы и обратной транскриптазы у родителей и ребенка.

Заключение. В результате анализа филогенетических связей изолятов ВИЧ показано, что источником инфицирования ребенка 8 лет, рожденного и проживающего в социально-неблагополучной семье с ВИЧ-инфицированными родителями, является его мать. Путь передачи инфекции парентеральный, посредством случайной единовременной травмы матери и ребенка.

Молекулярно-филогенетический анализ с использованием рутинных методов определения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам позволяет расследовать случаи инфицирования ВИЧ, определяя источник заражения.

Ключевые слова: ВИЧ, молекулярная эпидемиология, ген *pol*, протеаза, обратная транскриптаза, субтип, молекулярно-эпидемиологическое расследование.

Введение

Вирус иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) остается тяжелым бременем глобального здравоохранения с момента его открытия в 1983 г. В России эпидемия ВИЧ-1 началась с западной части страны и быстро распространилась по всей территории. К настоящему моменту Россия является страной с одним из самых высоких уровней распространенности ВИЧ-1 за пределами Африки [1]. На 31 декабря 2015 г. зарегистрировано 1 006 388 человек, инфицированных ВИЧ, что составляет около 0,7% населения страны. При этом пораженность составляет 541,8 на 100 тыс. населения, а заболеваемость в 2015 г. составила 63,6 на 100 тыс. населения [2]. В последние годы наблюдается тенденция к увеличению активного участия женщин в эпидемическом процессе [3]. При этом для 90% инфицированных женщин показана проблема распространения ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и родов, в связи с чем одной из основных причин заболевания детей становится внутриутробное и интранатальное инфицирование. У ВИЧ-инфицированных женщин, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ), частота передачи вируса детям составляет 5–10% в период гестации, 10–20% во время родов и 5–15% при вскармливании грудным молоком соответственно [4]. Эффективная профилактика вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку значительно уменьшает риск инфицирования — до уровня ниже 5% среди семей, практикующих естественное кормление, и менее 2% при искусственном кормлении [5].

Неблагоприятный социальный статус становится предпосылкой не только для низкой привер-

Conclusion. The analysis of phylogenetic relationships of HIV isolates showed that the source of infection of the child 8 years old, born and living in socially disadvantaged families with HIV-positive parents, is his mother. Way parenteral transmission of infection by random simultaneous trauma in the mother and child.

Molecular phylogenetic analysis using routine methods for determining the resistance of HIV to antiretroviral drugs allows to investigate cases of HIV infection, identifying the source of infection.

Key words: HIV, molecular epidemiology, gene *pol*, protease, reverse transcriptase, subtype.

женности к АРВТ и невнимательного отношения к собственному здоровью ВИЧ-инфицированных матерей, но и для столь же невнимательного отношения к здоровью и медицинскому обследованию детей, что, в свою очередь, приводит к увеличению риска инфицирования ребенка. Состояние здоровья родителей, а также их приверженность к специфической терапии и информированность об особенностях ВИЧ-инфекции оказывают значительное влияние на жизнь и развитие ребенка. Так, например, известно, что на бытовом уровне партнеры-мужчины оказывают значительное влияние на использование женщинами медицинских услуг, принятие консультирования и тестирования на ВИЧ, приверженность к терапии самой женщины и ребенка [6]. Особенно эту ситуацию усугубляет высокая распространенность внутривенной наркомании в семьях ВИЧ-инфицированных пациентов.

Поскольку достигнут высокий уровень в предотвращении передачи ВИЧ-1 от матери к ребенку за счет быстрого введения АРВТ [7], все большее внимание уделяется информированию женщин о способах выявления и предотвращения инфицирования ВИЧ-1. Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, наблюдаются в районных поликлиниках по месту жительства в общем порядке, а также, согласно приказу МЗ РФ от 19.12.2003 г. № 606, ставятся на учет с диагнозом «неокончательный тест на ВИЧ» и наблюдаются до исчезновения материнских антител к ВИЧ, с периодичностью 1 раз в 3 месяца на первом году жизни и 1 раз в 6 месяцев до 18 месяцев жизни для постановки или отрицания диагноза «ВИЧ-инфекция» [8].

В связи с этим особое внимание обращают на себя случаи выявления инфекции в млад-

шем школьном возрасте (7–13 лет) у ранее ВИЧ-отрицательных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.

Цель исследования — анализ филогенетических связей изолятов ВИЧ, полученных от ребенка 8 лет и его ВИЧ-инфицированных родителей, для поиска возможного источника инфицирования.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы крови 3 пациентов (отец, мать и ребенок) с ВИЧ-инфекцией из Великого Новгорода, направленные Новгородским центром по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД (СЗО Центр СПИД) на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2015 г. для проведения эпидемиологического расследования случая инфицирования ВИЧ-1 ребенка из неблагополучной семьи.

В качестве контрольных образцов (check sample) использовали изоляты ВИЧ-1, полученные ранее Научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Пастера в период 2014–2016 гг. из Новгородского центра по профилактике и борьбы со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер» для проведения анализа устойчивости ВИЧ к противовирусным препаратам.

Для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 ч при 24 000 g, +4С. Выделение РНК ВИЧ-1 из клинического материала и обратную транскрипцию для получения кДНК проводили с использованием коммерческих наборов «РИБО-золь-Е» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Определение субтипов ВИЧ-1 проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (pol) протяженностью 1285 нт., кодирующего ген протеазы (PR) протяженностью 465 нт. и участок гена обратной транскриптазы (RT) протяженностью 820 нт. Для обратной транскрипции и амплификации использовали коммерческие наборы «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev» и «ПЦР-комплект-Pro/Rev» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) в трех повторностях, согласно инструкции производителя.

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали с помощью набора реагентов «Ампли-Сорб». Для контроля качества очищения продуктов амплификации проводили оценку в 1,5% агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия (0,5 мкг/мл), визуализировали в ультрафиолетовом свете на трансил-

люминаторе. Концентрацию НК дополнительно измеряли на флюориметре Qubit 2.0 по стандартной методике, рекомендованной производителем. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок денатурировали в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Обработка данных, полученных в ходе секвенирования фрагментов, и получение консенсусной нуклеотидной последовательности проводили с помощью программного обеспечения ДЕОНА (ООО «МедАйтиГрупп», Россия). Первичный анализ полученных консенсусных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 5, используя алгоритм ClustalW. В связи с тем, что для исследуемого региона ВИЧ-1 показана высокая скорость эволюции, а скорости фиксации нуклеотидных замен в ходе молекулярной эволюции при АРВТ неравномерны, оценку эволюционного расстояния между последовательностями проводили по модифицированной формуле Тамуры-Ней, для построения филогенетических деревьев и последующего филогенетического анализа применяли алгоритм Neighbor-joining, позволяющий оптимизировать деревья в соответствии с критерием «сбалансированной минимальной эволюции», при оценке достоверности филогенетических связей использовали бутстреп (bootstrap) анализ для 500 независимых построений каждого филогенетического древа [9].

Результаты и обсуждение

По результатам эпидемиологического анамнеза: родители состояли на первичном учете с 2008 г., отец выявлен по коду обследований 112, мать по коду обследований 109, 120 (по контакту), в 2014–2015 гг. у обоих родителей выявлены АТ к ВГС, внутривенное употребление наркотиков у мужчины с 2004 г., у женщины с 2008 г. Оба родителя не работают, мужчина неоднократно был в местах лишения свободы. Антиретровирусную терапию не получают. Состоят в гражданском браке, имеют трех детей. Старший и средний ребенок в ИФА к АТ/АГ ВИЧ отрицательны.

К моменту взятия клинических образцов для настоящего анализа у отца диагностирована клиническая категория 4Б, количество CD4+ клеток менее

39% от нормы, у матери клиническая категория 3, количество CD4+ клеток не превышало 50% от нормы, у ребенка клиническая категория 2В, количество CD4+ клеток 31% от нормы. Вирусная нагрузка, которая, как известно, строго коррелирует с количеством продуктивно инфицированных клеток и может служить одним из показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции, составила $4,1 \times 10^5$ копий/мл у отца, $4,3 \times 10^3$ копий/мл у матери, $2,7 \times 10^6$ копий/мл у ребенка.

Очевидно пренебрежительное отношение к собственному здоровью: мужчина трижды начинал АРВТ и каждый раз прерывал терапию спустя 2–3 недели. Женщина с 2008 по 2015 г. на прием врача инфекциониста не являлась и терапию не получала, встала на учет по беременности в 26 недель. Проведена профилактика вертикального пути заражения ВИЧ матери с 26 недель, в родах и ребенку в роддоме. При рождении оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, состояние средней тяжести, отечный синдром, цианотичность кожи, дистония. Выписан с DS: «ВУИ. Гипербилирубинемия. Двусторонняя пневмония. Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза. Задержка внутриутробного развития». Вскармливание искусственное. На первом году жизни диагностирована задержка психомоторного развития. С 2008 г. — ферментопатия, целиакия, полигиповитаминоз, анемия, дистрофия по типу гипотрофии. По перинатальному контакту ребенок поставлен на учет 06.08.2008 г., мать у инфекциониста, педиатра с ребенком не наблюдалась. С 2008 по 2010 г. документация на ребенка отсутствует. 06.02.2010 г. ребенок обследован: ИФА(-) 03.11.2010 г., ИБ(-) 03.11.2010 г., ПЦР к ВИЧ (-) 03.11.2010 г. — снят с учета по перинатальному контакту 26.11.2010 г. ИФА ВИЧ (-) от 24.01.2013 г., от 24.01.2014 г. На первичном учете по В-23 с 12.11.2015 г., на диспансерном учете с 16.11.2015 г. Обследован для стационарного лечения в психиатрической больнице (для оформления инвалидности).

Проведенное исследование позволило идентифицировать вирус ВИЧ в клинических образцах, отправленных на экспертизу. Для всех образцов была получена нуклеотидная последовательность искомого региона удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. Для определения филогенетических связей был проведен филогенетический анализ изолятов, полученных от пациентов, относительно которых проводилось расследование, и от контрольных образцов (check sample), полученных ранее Научно-исследовательским институтом эпидемиологии и микробиологии им. Пастера из Новгородского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер». Результаты филогенетического анализа с применением алгоритма Neighbor-joining представлены на рисунке.

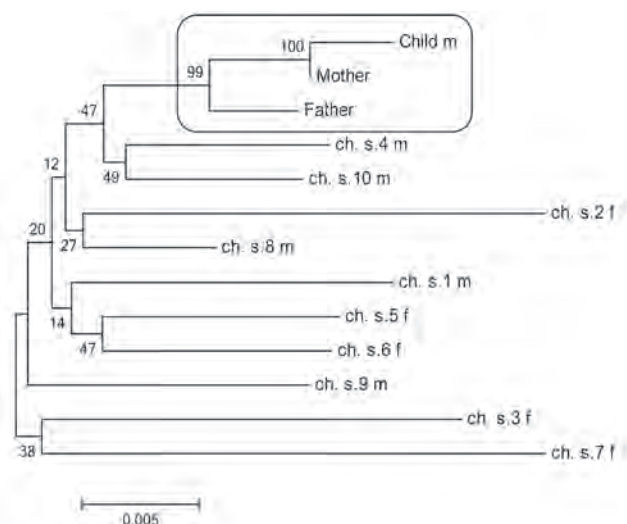


Рис. Дендрограмма, характеризующая филогенетические отношения изолятов ВИЧ-1, выделенных на территории Новгородской области в 2014–2016 гг. Выделена семья, относительно которой проводили анализ

При анализе результатов можно выделить сгруппированные в отдельный кластер образцы, полученные от матери, отца и ребенка, что указывает на тесные родственные связи изолятов вируса, выделенного из клинического материала этих пациентов, между собой. На рисунке этот кластер обведен сплошной линией. Остальные проанализированные изоляты ВИЧ-1 кластеризуются в отдельные от вышеописанных образцов группы. Это позволяет достоверно утверждать, что между вышеописанной группой и группой контроля отсутствует тесная филогенетическая связь, что дает возможность сделать вывод о внутрисемейном инфицировании ВИЧ ребенка одним из родителей.

Применение молекулярно-биологических методов для расследования случаев инфицирования осложняется тем, что анализ изолятов проводится в относительно гомогенной группе с неизвестным промежутком времени между заражением и временем проведения анализа, а также с возможностью множественного взаимного инфицирования между родителями как до, так и после случая заражения ребенка, в то время как эволюция вируса зависит в том числе от индивидуальных особенностей хозяина и от стадии заболевания [10].

При анализе общая нуклеотидная идентичность в семье составила $96,1\% \pm 2,3\%$, однако образцы, полученные от матери и ребенка, показали более высокий процент сходства — 98,4%, в то время как процент нуклеотидной идентичности между отцом и матерью составил 96,2%, а между отцом и ребенком — 94,2% соответственно. Таким образом, мать, отец и ребенок заражены изолятом ВИЧ-1, происходящим из одного источника, при этом ре-

бенок был инфицирован матерью, что подтверждается высокой гомологией нуклеотидных последовательностей ВИЧ-1, полученных в результате анализа из клинического материала пациентов.

ВИЧ-1 в обследованной семье принадлежит к субтипу A1 вариант IDU-A, наиболее распространенному в Российской Федерации. Ни в одном из образцов не были выявлены мутации лекарственной устойчивости, однако показан ряд полиморфных вариантов в проанализированных регионах генов протеазы и обратной транскриптазы, как сходных у всех членов семьи (PR: M36I, R41K, H69K, L89M, I93L; RT: V35T, T39K, S68G, K122E, K173L, Q207A, R211S, E248D), так и отличающихся. Особенно интересно при этом отметить, что у ребенка были выявлены варианты родительских мутаций, например, у матери и отца в гене протеазы присутствует мутация K14R, которая у ребенка трансформировалась в вариант K14KR, или полиморфный вариант у отца G16A, у матери G16E, а у ребенка G16EG. При этом у ребенка не выявлены новые, по сравнению с родительскими, мутации изолята ВИЧ-1, однако показана утеря полиморфных вариантов. Так, не была выявлена мутация, представленная в гене обратной транскриптазы у отца в варианте Q174KR, у матери Q174KQR.

Установлено, со слов матери, что инфицирование могло произойти летом 2015 г., когда ребенок, катаясь на роликовых коньках, получил травму острым предметом. При падении ребенку глубоко под ноготь попал осколок стекла, серьезно травмировав палец (следы травмы в виде шрама у ребенка зафиксированы врачом при осмотре). Во время попытки вытащить стекло из раны при оказании помощи ребенку мать также травмировалась. Таким образом, вероятно, был достаточно продолжительный контакт раневой поверхности ребенка с вирусосодержащей кровью инфицированной матери. Однако ребенок не был доставлен на прием к инфекционисту для экстренной профилактики ВИЧ-инфицирования.

Полученные данные анамнеза подтверждают результаты молекулярно-филогенетического анализа, а также свидетельствуют о низкой приверженности не только к АРВТ, но и к обследованию здоровья в целом лиц с низким социальным статусом.

Заключение

В результате анализа филогенетических связей изолятов ВИЧ показано, что источником инфицирования ребенка 8 лет, рожденного и проживающего в социально неблагополучной семье с ВИЧ-инфицированными родителями, является его мать. Путь передачи инфекции парентеральный, посредством случайной единовременной травмы матери и ребенка.

Молекулярно-филогенетический анализ с использованием рутинных методов определения резистентности ВИЧ к антиретровирусным препаратам позволяет расследовать случаи инфицирования ВИЧ, определяя источник заражения.

Литература

1. Dukhovlinova, E. Two Independent HIV Epidemics in St. Petersburg, Russia Revealed by Molecular Epidemiology / E. Dukhovlinova, A. Masharsky, O. Toussova // *AIDS Research and Human Retroviruses*. — 2015. — Vol.31(6). — P. 608–614. doi:10.1089/aid.2014.0150.
2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г. / Федеральный центр СПИД. — URL: <http://www.hivrussia.ru/news/index.shtml> дата обращения 24.02.2016).
3. Смольская, Т.Т. ВИЧ-инфекция в Северо-Западном федеральном округе РФ в 2009 г. / Т.Т. Смольская, С.В. Огурцова // *Инфекция и иммунитет*. — 2011. — Т. 1, № 4. — С. 311–318.
4. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1995;8:506–510.
5. Zeng, H., Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis / H. Zeng, E.P. Chow, Y. Zhao, Y. Wang // *Sex Transm Infect*. — 2016. — vol. 92(2). — P. 116-123. doi: 10.1136/sextrans-2014-051877.
6. World Health Organization. Male involvement in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Geneva: World Health Organization; 2012.
7. A progress report on the Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive // *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* 2013.
8. Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ: Приказ МЗ РФ от 19.12.2003 г. №606. — 126 с.
9. Tamura, K. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods / K. Tamura, D. Peterson, N. Peterson // *Mol Biol Evol*. — 2011. — vol. 28(10) — P.2731-2739. doi: 10.1093/molbev/msr121.
10. Machuca R., Jørgensen L.B., Theilade P., Nielsen C. Molecular investigation of transmission of human immunodeficiency virus type 1 in a criminal case // *Clin Diagn Lab Immunol*. — 2001. — vol.8(5). — p.884-890.

References

1. Dukhovlinova, E. Two Independent HIV Epidemics in St. Petersburg, Russia Revealed by Molecular Epidemiology / E. Dukhovlinova, A. Masharsky, O. Toussova // *AIDS Research and Human Retroviruses*. — 2015. — vol.31(6). — P. 608-614. doi:10.1089/aid.2014.0150.
2. HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2015 / Federal Center for AIDS [electronic resource]. — URL: <http://www.hivrussia.ru/news/index.shtml> date of the application 24.02.2016).
3. Smolskaya T.T., Ogurtsova S.V. HIV in the North-West Federal District of Russia in 2009 // *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2011.vol. 1. № 4 — pp 311-318.
4. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The

Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1995;8:506–510.

5. Zeng, H., Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis / H. Zeng, E.P. Chow, Y. Zhao, Y. Wang // Sex Transm Infect. — 2016. — vol. 92(2). — P. 116-123. doi: 10.1136/sextrans-2014-051877.

6. World Health Organization. Male involvement in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Geneva: World Health Organization; 2012.

7. A progress report on the Global plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive // Joint United Nations Programme on HIV/AIDS 2013.

8. On approval of the instruction on the prevention of HIV transmission from mother to child and sample informed consent for HIV chemoprophylaxis: Order of the RF Ministry of Health from 19.12.2003, the №606.- P. 126.

9. Tamura, K. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods / K. Tamura, D. Peterson, N. Peterson // Mol Biol Evol. — 2011. — vol. 28(10) — P.2731-2739. doi: 10.1093/molbev/msr121.

10. Machuca R., Jørgensen L.B., Theilade P., Nielsen C. Molecular investigation of transmission of human immunodeficiency virus type 1 in a criminal case // Clin Diagn Lab Immunol. — 2001. — vol.8(5). — p.884-890.

Авторский коллектив:

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

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com;

Чурина Мария Александровна — врач клинической и лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: churina.mari@yandex.ru

Росоловский Анатолий Павлович — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области, к.м.н.; тел.: 8(8162)97-11-06, e-mail: info@53.rospotrebnadzor.ru

Гребенкина Екатерина Владимировна — главный специалист-эксперт Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новгородской области; тел.: 8(8162)97-10-96, e-mail: info@53.rospotrebnadzor.ru

Ткаченко Татьяна Николаевна — врач-инфекционист, заместитель главного врача по медицинской части Новгородского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер», к.м.н.; тел.: 8(8162)63-05-95, e-mail: helper_org@mail.ru

Жандармова Татьяна Александровна — врач-эпидемиолог Новгородского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями «Хелпер»; тел.: 8(8162)63-05-95, e-mail: helper_org@mail.ru

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

ХРОНИКА

К юбилею профессора А.С. Кветной

23 октября 2016 г. отметила свой 75-летний юбилей почетный доктор Научно-исследовательского института детских инфекций, ведущий научный сотрудник отдела медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии, доктор медицинских наук профессор **Ася Степановна Кветная**. Она родилась в с. Ялта Донецкой области в семье педагога. Окончила среднюю школу с медалью в 1958 г., а в 1966 г. — Ленинградский санитарно-гигиенический медицинский институт им. И.И. Мечникова. В период 1966 — 1980 гг. работала врачом-бактериологом и заведующей бактериологической лабораторией городских СЭС в г. Арзамасе Горьковской области и г. Жданове Донецкой области. В 1977 г. окончила заочную аспирантуру при Донецком медицинском институте им. А.М. Горького по специальности «Микробиология». В период 1980 — 1985 гг. была младшим научным сотрудником в ВНИИ гриппа и ВНИИ пульмонологии Минздрава СССР. С 1985 г. и по настоящее время работает в Научно-исследовательском институте детских инфекций (последовательно: старшим лаборантом, старшим научным сотрудником, ведущим научным сотрудником, руководителем бактериологической группы и с 1988 г. — руководителем отдела микрорэкологии человека). В 1979 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Микробиологические аспекты сальмонеллезов, вызванных антибиотикорезистентными штаммами *S. typhimurium*», в 1995 г. — докторскую диссертацию на тему «Микробиологические основы патогенеза пневмококковой инфекции у детей». Звание профессора по специальности «Микробиология» получила в 2004 г.

В течение 30 лет работы в Научно-исследовательском институте детских инфекций деятельность Аси Степановны Кветной была посвящена многим проблемным вопросам, касающимся изучения этиологии и патогенеза инфекционных болезней у детей. На примере изучения бактериальных инфекций (БГМ, ОКИ, дифтерии, коклюша, кампилобактериоза и пневмоний, осложняющих течение ОРВИ) у детей установлен различный (однаправленный или разнонаправленный) характер выраженности факторов патогенности возбудителя — у штаммов, выделенных на разных сроках развития инфекционного процесса, изолятов, выделенных от больных, бактерионосителей, привитых и непривитых АКДС-вакциной. На



клиническом материале научно обосновано положение, что инфекционный процесс, будучи многофакторным, не сводится лишь к воздействиям между возбудителем и макроорганизмом, взятым в общем «чистом» виде. Отношения этих активно взаимодействующих (макро- и микроорганизма) в системе «паразит — хозяин» трансформируются в развитие целого каскада адаптационно-регуляторных механизмов, регистрируемых на всех стадиях инфекционного процесса. При этом было доказано, что развитие инфекционного процесса уже на первом этапе подчиняется собственным закономерностям и представляет собой вполне самостоятельный акт, определяющий дальнейший исход взаимоотношений возбудителя с макроорганизмом. Полученные результаты, а также положения и концепции последних лет об адаптационно-регуляторных механизмах взаимодействия в системе «паразит — хозяин» явились научным обоснованием разработанного алгоритма оценки резис-

тентности слизистых оболочек в прогнозировании исходов инфекционной патологии у детей.

Разработанный в институте способ экспресс-индикации дифтерийного токсина в сыворотке крови больных дифтерией на основе РАЛ обеспечивал постановку раннего этиологического диагноза дифтерии через 10–20 мин от начала обследования больного. Этот метод, получивший статус патента, в период эпидемического подъема дифтерии в Санкт-Петербурге (1994–1998 гг.) оказался методом выбора. Из общего числа (более 4000 обследованных) госпитализированных в клинику института детей, больных дифтерией, диагноз подтверждался в 86–100% случаев. Для экстренного решения вопроса о введении адекватных доз противодифтерийной сыворотки пациенту с подозрением на дифтерию также успешно использовался разработанный высокочувствительный экспресс-метод выявления токсина на эпителиоцитах, основанный на реакции энзимеченных антител. Метод позволял выявить даже незначительное количество дифтерийного токсина, адсорбированного на мембранах эпителиоцита, чувствительных к его действию клеток. Метод был эффективен при всех формах дифтерии и обеспечивал проведение ранней дифференциальной диагностики дифтерии с мононуклеозом и бактериальными ангинами. Преимуществами предлагаемого метода (экспрессного выявления дифтерийного токсина непосредственно на эпителиоцитах ротоглотки) являлись его неинвазивность и возможность представить объективное представление о резистентности слизистой ротоглотки. Благодаря предлагаемому методу увеличился процент подтвержденных случаев при локализованных формах дифтерии (с 90,4 до 100%) и распространенных формах (с 76,1 до 100% случаев).

Частота регистрации коклюша (как среди непривитых, так и среди привитых), многообразие клинических форм заболевания, появление «диких» штаммов возбудителя, низкий процент бактериологического подтверждения клинического диагноза обосновали необходимость разработки метода ранней этиологической диагностики, основанного на выявлении корпускулярных антигенов *B. pertussis* и местного специфического секреторного иммуноглобулина А в гортанно-глоточных смывах и браш-биоптатах с использованием метода непрямой иммунофлюоресценции. Метод апробирован на большом клиническом материале, обследовано более 10 тыс. пациентов с подозрением на коклюш.

В период эпидемического подъема в Санкт-Петербурге дизентерии Флекснера (1994 г.) про-

веденный мониторинг углубленного изучения генофенотипического профиля антибиотикорезистентных штаммов шигелл Флекснера позволил охарактеризовать региональные особенности циркулирующих эпидемических клонов в Санкт-Петербурге и установить прямую коррелятивную связь между наличием тяжелой плазмиды (140 mD), ДНК-азной, гемолитической активностью клинических изолятов шигелл и характером течения инфекционного процесса, что явилось идеологической основой для подтверждения гипотезы об активном однонаправленном и координированном характере взаимодействия хромосом и плазмид в бактериальной клетке с множественной ассоциированной устойчивостью, а также для создания научно обоснованной стратегии рациональной этиотропной терапии не только тяжелых форм дизентерии Флекснера.

Многолетний микробиологический мониторинг за основными возбудителями бактериальных гнойных менингитов (БГМ) у детей Санкт-Петербурга позволил не только подтвердить доминирующую роль менингококка в развитии БГМ, но и выявить существенное значение гемофильной палочки типа b и пневмококка, а также впервые выявить циркуляцию резистентных к ампициллину с β -лактамазной активностью штаммов гемофильной палочки типа b, обусловивших подъем заболеваемости БГМ среди детей в 1997–1998 гг. в Санкт-Петербурге.

За успехи и достижения А.С. Кветная награждена почетной грамотой Минздрава России (1996 г.), знаком «Отличник здравоохранения» (2001 г.), медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени (2003 г.), медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга» (2003 г.) и дипломом Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга за лучший инновационный проект в сфере науки и высшего образования в номинации «Лучшая научно-инновационная идея 2008 года» (2008 г.).

В рамках короткого сообщения невозможно перечислить все заслуги Аси Степановны перед институтом, но нельзя пройти мимо того авторитета и уважения, которое испытывают к ней все сотрудники института. Подтверждением тому является единодушное решение Ученого совета, избравшего в 2015 г. профессора А.С. Кветную почетным доктором Научно-исследовательского института детских инфекций.

Дорогая Ася Степановна! Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» присоединяется к поздравлениям и желает Вам здоровья, благосостояния и дальнейших успехов во всем!

Торжественное открытие мемориальной доски в память о профессоре Азе Гасановне Рахмановой в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе со СПИД

19 ноября 2016 г. в поликлинике Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД на Обводном канале состоялось **торжественное открытие мемориальной доски в память о профессоре А.Г. Рахмановой**. В этот день собрались родственники, друзья и коллеги Азы Гасановны. Буквально у каждого нашлись теплые слова и добрые воспоминания об этом замечательном человеке.



Гусев Денис Александрович, главный специалист Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга по вопросам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями:

Она прожила жизнь, полную событий, встреч. Сложно перечислить все заслуги и достижения этого человека, их не счесть. Но мне хотелось бы сказать об одном: любой человек, который общался с Азой Гасановной по любому поводу, по любому вопросу, — и пациенты, и ученики, и коллеги, заряжался какой-то невероятной энергией, получал необъяснимую, на первый взгляд, прививку доброты, которая оставалась в душах людей на всю жизнь. Азу Гасановну все знают, Азу Гасановну все любят, её помнят сегодня и будут помнить всегда. Волею судьбы в этот день, сегодня, еще и день рождения Елены Николаевны Виноградовой, ее дочери. Аза Гасановна и Елена Николаевна — это основатели службы СПИД в Санкт-Петербурге. Это люди, которые отдали всю свою жизнь служению пациентам. И вы знаете прекрасно, что наш стационар Центра основан ими. Сегодня мы открываем памятную доску Азе Гасановне. Долго советовались с коллегами о том, что мы хотели бы видеть на этой памятной доске. Мы решили, что это должен быть стремительный ритм жизни Азы Гасановны, который иногда переходил в полет. И второе, что мы хотели бы отразить на этой доске, — ту незабываемую роспись Азы Гасановны,

которую мы помним на наших документах, отзывах на диссертациях, на рецептах. Светлая память светлomu человеку!



Лобзин Юрий Владимирович, главный внештатный специалист по инфекционным заболеваниям Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, директор Научно-исследовательского института детских инфекций:

Дорогие друзья, коллеги! Великое событие, что мы сегодня вспоминаем Азу Гасановну. Удивительный человек, выдающийся врач Ленинграда и Санкт-Петербурга. Человек, который в нашем своеобразном, промозглом северном городе смогла привнести в нашу службу, в наш город свою восточную кавказскую эмоциональность, тепло, душу. За счет своей удивительной энергетики она смогла эту службу создать и развить. Здесь наверняка нет ни одного человека, в судьбе которого она не сыграла бы серьезную роль. И в моей судьбе. Далекий 88-й год, когда я защищал диссертацию, она была оппонентом. Она могла каждому отдать кусочек своей души, она все знала о семьях, о детях, о родственниках. Это удивительный человек, который неформально подходил к общению с людьми. Второе, что я бы хотел заметить, — на какие тяжелые годы пришлось ее работа в качестве главного инфекциониста, девяностые, двухтысячные. В стране развал, менялись моральные устои, рушились правила... И вот в этих условиях она смогла службу создать, сохранить и развить. Она никогда не преследовала каких-то меркантильных интересов, но и не стеснялась, как рассказывал Винею Салдана, взять его за руку и привести к губернатору Собчаку и показать проблему, которая возникла по ВИЧ. На этом пути требовалась ее врожденная дипломатичность. Как сложно руководителю такого ранга учитывать все точки зрения! Она работала с областью, страной, с военной медициной, в Комитете дневала и ночевала, и могла все это сочетать. Я считаю, что нашему городу очень повезло, что в момент развала

и разброда именно она возглавляла нашу службу. И третье — это профессиональные вещи. По сути дела — создание службы ВИЧ в России. Она была первым человеком, который поставил диагноз ВИЧ в Санкт-Петербурге и в России, которая обратила на это внимание. Вначале на Бумажной была открыта больница, потом здесь, на Обводном канале, потом произошло их объединение. Я считаю, что это самый лучший Центр СПИД, пусть не обижаются те, кто приехал из других регионов. Это не только ВИЧ-инфекция, это и гепатология. В 1988 г. еще председатель МАПО Федоров отметил, что 90% всех диссертаций защищаются по инфекционным болезням — это Аза Гасановна смогла так построить работу. Она не проходила мимо каких-то фактов, как профессионал высочайшего уровня. В свое время Бехтерев, который был известен тем, что был из тех ученых, у которого было больше всего написано публикаций и описано более 800 симптомов: он видел что-то и тут же описывал и разъяснял. Аза Гасановна в нашей специальности так же: что-то видела и сразу начинала вокруг этого планировать какие-то исследования. Уникальный профессионализм. Эти три ее совершенно необычные, очень важные качества определили успех развития нашего дела. Завершая свое выступление, хочу сказать, что наша задача — сохранить и преумножить то, что было сделано Азой Гасановной. Развивать и дальше не позволить каким-то обстоятельствам внести раскол в наши ряды. Она всегда нас всех объединяла. И я, перед этой мемориальной доской основателю службы хочу всех Вас призвать развивать и преумножать все то, что делала Аза Гасановна. Спасибо!



Зоя Шабарова, директор Европейского бюро Фонда медицинской помощи при ВИЧ/СПИД (AIDS Healthcare Foundation):

Для меня большая профессиональная и личная честь сегодня быть на открытии мемориальной доски. Я очень благодарна и Центру СПИД, и коллегам за эту возможность. Я работала с

Азой Гасановной в двух проектах и занималась вопросами профилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку. Мы начинали нашу программу в конце двухтысячных, тут, в Питере. Это была первая программа, которая потом начинала развиваться в других городах России. Мне всегда было дорого мужество Азы Гасановны, так как мы знаем, как это было нелегко в то время. Но Аза Гасановна сумела все это организовать и сделать, вовлечь людей и пройти все сложности и барьеры, которые были на пути. Думаю, без Азы Гасановны, без преувеличения, было бы невозможным сотрудничать сейчас и помогать многим людям, которым мы вместе с вами помогаем. Мы продолжаем дело Азы Гасановны. Я знаю, что особое место в ее душе и сердце занимал ее журнал, и наш долг продолжать поддерживать издание, насколько мы можем. Я со своей стороны и со стороны своей организации хочу следовать всему тому, чему Аза Гасановна нас научила. Спасибо!

Рыбников Виктор Юрьевич, заместитель директора по научной и учебной работе Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России:

Добрый день, уважаемые коллеги! Я представляю Всероссийский центр экстренной радиационной медицины им. А.М. Никифорова, директора этого центра по научной и учебной работе. Аза Гасановна с 2000 г. работала у нас на общественных началах в качестве члена совета по специальности клинико-лабораторной диагностики. Вы можете просто посчитать: 15 заседаний в год в течение 15 лет — практически год жизни она провела в стенах нашего центра на Лебедева, 4/2. Всегда удивляла острота ее взглядов, она видела самое главное в работе, удивляла глубиной этих взглядов и знаний, так как это был человек энциклопедических знаний. Всегда отличалась доброжелательностью к тому человеку или вопросу, который рассматривался, желанием помочь, направить, наставить. Она оставила хороший след в науке, в том числе у нас, в Совете по специальным опасным чрезвычайным ситуациям. С ее легкой руки мы в рамках этой специальности с 2005 г. рассматриваем работы по СПИД. Хочется сказать «Молодцы!» руководству Центра, его коллективу, что о таком человеке остается память не только духовная, но и материальная, что каждый день сотрудники Центра смогут видеть и вспоминать. Коллектив нашего Центра скорбит о такой потере. Самые лучшие пожелания членам диссертационного совета, коллективу, коллегам. Спасибо!



*Тайц Борис Михайлович, главный врач
Северной клиники медицинской компании
«АВА-ПЕТЕР»:*

Хочу сказать несколько слов с вашего позволения. Мне бы не хотелось, чтобы сегодняшний день стал панихидой. Сегодня светлый день — мы вспоминаем Азу Гасановну. День, когда мы с ней прощались в прошлом году, совпал с днем рождения ее дочери, которая посвятила по сути этому делу всю свою жизнь. Вот и ее внучка продолжает эти традиции. Мы видим много памятников Азе Гасановне — больница Боткина и новые больницы, куда вложена ее душа. И, конечно, Центр СПИД. Это бывшая разваленная детская инфекционная больница, которая была закрыта и подлежала ликвидации, но этого не произошло суто-бо благодаря энергии Азы Гасановны. В то время она и другие пытались «выдавить» финансирование, занимались вакцинацией. Все это было нелегко, но благодаря ее усилиям это удавалось. Когда первая наша пациентка умерла от СПИД — выговор получила она, как главный инфекционист Санкт-Петербурга. Это сейчас звучит дико, но в то время считалось так: в городе Ленина люди не должны умирать от таких заболеваний. Тогда и начала формироваться служба ВИЧ-инфекции, тогда, когда в других регионах этого не было и в помине. Сюда все приезжали, сформировалась кафедра, появлялись дополнительные методы диагностики, лечения. Появляется первый ребенок. В то время я был главным врачом детской инфекционной больницы на Васильевском острове. Пациент был всего один, но уже было организовано первое боксированное отделение. Из маленькой областной больнички она стала республиканским центром, благодаря энергии Азы Гасановны. Она подключала, умела подходить, добиваться, формировать энергичные направления. Вот вспоминали Саддана — он мальчишкой бегал, вообще ничего не понимая, пытался войти в эту тему. Благодаря ей выросли такие международные лидеры. Это прекрасный день. В центре СПИД, помню, в девяностые годы денег не было, но его пытались сформировать. Сегодня это прекрасное учреждение. Это дает всей России воз-

можность учиться, развиваться, идет международное сотрудничество. Конечно, это выпуск журнала, статей про СПИД — в то время надо было быть очень осторожными в выборе названия. Газета появилась, но быстро ушла в сторону, нужно было заниматься другими проблемами, но Аза Гасановна продолжала заниматься журналом, двигалась, решала поставленные задачи. Уважаемые коллеги, все правильно было сказано: надо вместе решать поставленные задачи, проблема очень серьезная, она развивается в России. Детские инфекции мы смогли побороть. У нас есть прекрасный институт, где лечатся инфекции. Но ВИЧ на сегодня — задача номер один, наконец-то осознали это, появилась возможность заниматься этой проблемой. Спасибо администрации, что помните, что нашли достойное место для памяти об Азе Гасановне. Для того чтобы люди знали, кто стоял у истоков проблемы ВИЧ-инфекции в нашем городе. Спасибо!



*Воронин Евгений Евгеньевич, руководитель
Научно-практического центра профилактики
и лечения ВИЧ-инфекции у беременных женщин
и детей Министерства здравоохранения
Российской Федерации, главный внештатный
специалист по проблемам диагностики
и лечения ВИЧ-инфекции Министерства
здравоохранения Российской Федерации:*

Уважаемые друзья, действительно сегодня замечательный день. В то время страшно было сказать слово СПИД. Большой проблемой было выбрать название Центру. Тогда как все коллеги были против, она сопротивлялась и настаивала на своем. В моей жизни Аза Гасановна была самым ярким человеком, всегда будет таким. Успехи, которых нашей стране удалось добиться по перинатальной профилактике, по детям, во многом, благодаря Азе Гасановне. Это великий ученый, учитель, замечательный человек. Человек неравнодушный. Это передалось Тане и ее дочке. Когда к нам поступили первые дети — Аза Гасановна выбрала самого «тяжелого» ребенка, у которого, по мнению специалистов, не было никаких шансов выжить. Она боролась, поставила его на ноги. Я считаю, что мы — все те, кому

посчастливилось соприкоснуться с ней, — счастливые люди, встретившие этого удивительного человека. Она всегда будет в наших сердцах. Спасибо!



Тимченко Владимир Николаевич, главный специалист Комитета по инфекционным болезням у детей, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета:

Уважаемые коллеги! Аза Гасановна — удивительный человек, она была и есть душой нашей службы. Много внимания уделяла детям и, безусловно, главное, что детки живут и растут с этой тяжелой страшной болезнью, о чем раньше было возможным только мечтать. Аза Гасановна заботилась о разных категориях детишек, в том числе об отказных детях. Благодаря Азе Гасановне в России был впервые создан Дом ребенка, где находятся ВИЧ-позитивные дети, от которых отказались родители. При этом живут они сегодня как при коммунизме, всем обеспечены — и лекарствами, и средствами обихода. Аза Гасановна всем помогала, за что мы все ей благодарны. Мы имеем возможность сегодня ей поклониться и сказать огромное спасибо!



Жганов Константин Валерьевич, главный инфекционист Министерства обороны

Российской Федерации, начальник кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова:

Хочу сказать пару слов, хотя говорить можно сутками. Все, кто в какой-то мере сталкивался с инфекционными службами, со службами СПИД. Да, правильно говорит Денис Александрович, ощущение такое, будто она уехала в длительную командировку. Она оставила прекрасную школу, прекрасное наследие. Аза Гасановна была не просто главным инфекционистом города, она была почетным его жителем. Общалась со всеми. Поддерживала военную медицину. Прекрасно помню первое здание на Санкт-Петербургском проспекте, когда это все начиналось. И все это продолжается. Хочу сказать, что мы на правильном пути, так как мы ученики и последователи Азы Гасановны. Сегодня все делается правильно. И есть все предпосылки для того, чтобы мы в нашем родном любимом городе Санкт-Петербурге это дело продолжали развивать. Всем здоровья и всего наилучшего. Спасибо!



Жолобов Владимир Евгеньевич, главный врач Городского центра медицинской профилактики:

Добрый день, дорогие друзья! Уже много было до меня сказано. Ощущение, что она всегда была и продолжает быть с нами рядом. Долг нашей службы — продолжить дело Азы Гасановны. Особо нужно отметить ее умение работать с властью. Это чрезвычайно важно. Она могла совершенно спокойно говорить все, что считала нужным. Она отстаивала интересы службы и интересы пациентов, которые для нее были всем. Ее умение, стремление работать... Она могла работать в любое время суток, работала во имя ее дела, ее службы. Для всех, кто вместе с ней работал, для нас задачей является продолжить именно это — ее высочайший профессионализм, это ее важное удивительное человеческое качество. На мемориальной доске она смотрит вперед, этот взгляд для врачей, ее учеников, для всех кто ее знал и помнит ее дело. Помню, у нас было закрытое заседание по СПИД, Геннадий

Григорьевич проводит совещание. И вдруг Аза Гасановна говорит: «Я вспомнила! Мне его надо сфотографировать!». Совещание в самом разгаре, вдруг дверь открывается, с порога Аза Гасановна говорит: «Можно я Вас сфотографирую?» — «Конечно можно!». Никто, кроме Азы Гасановны, не мог себе такого позволить. Этот удивительный человек не поддается никаким оценкам. Она работала для дела. Она была советником всех губернаторов: и Собчака, и Яковлева, и Матвиенко. Она сама добилась этой должности — должности советника губернатора, не для себя — для службы. Спасибо!



Лизонов Дмитрий Анатольевич, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова:

Я хочу напомнить, что Аза Гасановна начинала свою деятельность в Первом медицинском. Когда я пришел на кафедру, то очень много слышал об Азе Гасановне, в дальнейшем мне посчастливилось познакомиться с ней лично. Образ, который сложился у меня до знакомства и который сформировался уже после, — человек-ракета: всегда вперед, вверх, несмотря ни на какие проблемы, политические или личные, связанные с ее семьей, здоровьем. Всегда знала, чего хочет, всегда привлекала нужных людей, делилась проблемами, искала помощи у друзей и коллег. Сегодня радостный яркий день. Эта мемориальная доска отныне будет напоминать об Азе Гасановне. Спасибо тем, кто помнит и верит. Спасибо!

Степанова Елена Владимировна, заместитель главного врача Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями:

Сегодня действительно радостный день. Было много хорошего. С Азой Гасановной познакомилась очень давно. Она была у нас дома в гостях. По-

сле небольшой нашей беседы она мне сказала, что я должна стать инфекционистом — я им и стала. Сначала это был институт, потом мы вместе с ней работали в МАПО, потом и в Центре СПИД. Затем она снова вернулась и работала в Первом медицинском. Огромное спасибо за тот колоссальный опыт, который она передала мне, вложила в меня, во всех других своих учеников. Спасибо за ее отношение к людям. Она очень любила людей, ее помощь им неоценима. Спасибо!



Сизова Наталья Владимировна, заместитель главного врача Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями:

Мы все очень обязаны Азе Гасановне. В первую очередь она была врачом. Больные ее просто обожали. Главным ее качеством была доступность для людей: любой мог к ней прийти со своей проблемой, она всех слушала и делала для них все возможное. Я часто вспоминаю ее работу в больнице Боткина в дневном стационаре: иногда появлялись пациенты без регистрации, например из Беларуси, которые просили о помощи, и вдруг у них появлялась регистрация (как потом оказывалось, адрес регистрации Азы Гасановны), и больным оказывалась необходимая помощь. На похоронах было огромное количество ее пациентов, которые до сих пор живы исключительно благодаря Азе Гасановне. Мы всегда будем ее помнить, ее человеческое отношение к больным. Мы постараемся сделать так, чтобы и мы придерживались этой традиции. Низкий поклон Азе Гасановне. Спасибо!



Резолюция регионального совещания экспертов по менингококковой инфекции

3 марта 2016 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Научно-исследовательского института детских инфекций и Центра изучения инфекций состоялось **региональное совещание экспертов «Современные возможности предотвращения менингококковой инфекции у детей, вакцинопрофилактика групп риска в рамках региональной программы Санкт-Петербурга».**

В работе совещания экспертов приняли участие ведущие региональные эксперты в области диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний: академик РАН профессор Ю.В. Лобзин, ведущий специалист Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии д.м.н. И.С. Королёва, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций профессор д.м.н. С.М. Харит, и.о. руководителя отдела нейроинфекций и заболеваний нервной системы Научно-исследовательского института старший научный сотрудник к.м.н. М.В. Иванова, главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Санкт-Петербургу Т.И. Крайнова, заведующий отделом мониторинга иммунизации населения при Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина О.В. Парков.

В ходе совещания было подтверждено, что менингококковая инфекция (МИ) продолжает оставаться одной из актуальных проблем здравоохранения вследствие ее медико-социальной значимости, обусловленной особой тяжестью генерализованных форм, высокой летальностью, риском развития тяжёлых осложнений, инвалидизацией, значительными экономическими затратами на лечение и реабилитацию. Эксперты обратили внимание, что в Санкт-Петербурге показатель заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекции (ГФМИ) у детей в 4 раза превышает общепопуляционный. В 2015 г. среди заболевших ГФМИ доля детей до 18 лет составляла 66%, из которых 38% — это дети первого года жизни. Отмечено, что в группе повышенного риска по развитию ГФМИ находятся дети первых 3 лет жизни, на долю которых приходится более 60% от общего числа заболевших детей до 18 лет. Согласно данным Государственного доклада Роспотребнадзора РФ за 2014 г., заболеваемость детей возрастной категории 0—4 лет превышала заболеваемость взрослых в 25 раз. Среди умерших от ГФМИ около 76% приходилось на долю детей до 17 лет. В подавляющем большинстве случаев причиной летальных исходов является развитие гипертоксических форм болезни с молниеносным течением,

когда смерть детей наступает в первые сутки заболевания даже при своевременной диагностике и назначении адекватной терапии. Существует прямая зависимость летальности от возраста. Так, летальность детей до 17 лет составляет 15%, для детей до года этот показатель равен 25%.

У реконвалесцентов, перенесших генерализованную МИ, возможно развитие тяжелых резидуальных нарушений, приводящих пациентов к инвалидизации: гипертензионно-гидроцефального синдрома, нейросенсорной тугоухости (3%), лобно-мозжечковой атаксии (4,5%), резидуальной энцефалопатии (11,5%), симптоматической эпилепсии (1,5%). При тяжелых вариантах менингококцемии развиваются глубокие некрозы, что формирует в дальнейшем кожные рубцы, ампутацию конечностей, что требует повторных пластических операций и протезирования. Дети, выздоровевшие без указанных осложнений, тем не менее, нуждаются в длительной реабилитации (данные Научно-исследовательского института детских инфекций).

Учитывая вышеизложенное, участники совещания экспертов считают целесообразным:

I. Обратиться в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга с предложениями:

1. Включить вакцинацию от менингококковой инфекции детей до 3-х лет из групп риска в программу вакцинопрофилактики Санкт-Петербурга.

2. Рекомендовать для вакцинации детей против менингококковой инфекции конъюгированную четырехвалентную полисахаридную вакцину.

3. Направить в адрес администрации районов города письмо с обоснованием необходимости выделения средств для приобретения конъюгированной менингококковой вакцины с целью проведения иммунизации группам риска в рамках календаря по эпидпоказаниям, а также в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями 2016 г. «Иммунопрофилактика менингококковой инфекции у детей»

4. Поручить главному внештатному специалисту-иммунологу Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга профессору д.м.н. С.М. Харит разработать оптимальную схему вакцинации детей против менингококковой инфекции с учетом Национального календаря профилактических прививок РФ.

5. Включить вопрос о принципах специфической профилактики менингококковой инфекции в программу постоянно действующего городского семинара для врачей кабинетов иммунопрофилактики.

II. Предложить руководству Центра медицинской профилактики активизировать регулярное информирование медицинских работников и населения по вопросам профилактики менингококковой инфекции через средства массовой информации.

13–14 октября 2016 г. в Санкт-Петербурге состоялся **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»** (конгресс-центр гостиницы «Парк Инн Пулковская», пл. Победы, д. 1).

Конгресс открыл директор Научно-исследовательского института детских инфекций главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, академик Российской академии наук профессор Юрий Владимирович Лобзин. С приветственным словом на официальной церемонии открытия Конгресса выступили: председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Валерий Михайлович Колабутин, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Российской Федерации профессор Ирина Викторовна Шестакова.



В церемонии открытия приняли участие специалисты из России и стран ближнего зарубежья (Беларуси, Израиля, Молдовы, Таджикистана, Узбекистана, Украины) — директора и сотрудники научно-исследовательских институтов, заведующие отделениями, лабораториями; главные специалисты федеральных округов; заведующие и сотрудники кафедр медицинских вузов; руководящий состав лечебных учреждений и практикующие врачи; аспиранты, интерны, ординаторы.



По окончании официальной церемонии открытия конгресса состоялось пленарное заседание.

Пленарное заседание:

Основные проблемы инфекционной патологии у детей обозначил академик РАН, директор Научно-исследовательского института детских инфекций, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России *Юрий Владимирович Лобзин*.



Доклад на тему: «Сибирская язва: вчера, сегодня, завтра» сделала профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России *Ирина Викторовна Шестакова*.



После завершения пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в рамках секционных заседаний, которые параллельно

проходили в четырех залах в формате семинаров, симпозиумов, специальных лекций, интерактивных дискуссий и мастер-классов.



Тематика научной программы секционных заседаний первого дня работы конгресса:

- Пневмококковая вакцинация для всех.
- Грипп, ОРВИ — основные инфекции в общей заболеваемости у детей.
- Гепатиты и болезни печени у детей.
- Кишечные инфекции.
- Коклюш: «старая-новая» проблема.
- Неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у новорожденных.
- Интенсивная терапия и неотложные состояния при инфекционных заболеваниях у детей.
- Комплексный подход в лечении острой респираторной патологии у детей как мультидисциплинарная проблема.
- Кишечные инфекции и паразитозы.
- Острые респираторные заболевания.
- Вакцинопрофилактика клещевого энцефалита.
- Регламент по врожденным инфекциям в СПб: от разработки к внедрению в практику.
- Вирусные инфекции.
- Клещевые инфекции.
- Актуальные проблемы нейроинфекций у детей.
- Аритмии у детей при инфекционной патологии, дифференциальная диагностика.
- Современные аспекты терапии гриппа. Что нужно знать врачу?



Тематика научной программы секционных заседаний второго дня работы конгресса:

- «Дети и реабилитация» (симпозиум, посвященный 55-летию врачебной деятельности главного детского невролога Санкт-Петербурга Тамары Аркадьевны Лазебник).
- Иммунопрофилактика.
- Кишечные инфекции.
- Бактериальные инфекции.
- Трудные случаи в практике невролога, педиатра, инфекциониста.
- Вакцинопрофилактика: новые возможности — новые проблемы.
- Острые респираторные заболевания.
- Нейрореабилитация и нейромониторинг.
- Гепатиты у детей.
- Герпес-вирусные инфекции.

В рамках конгресса состоялось открытое совещание профильной комиссии главного внештатного специалиста Минздрава России по инфекционным болезням у детей и открытое совещание профильной комиссии главного внештатного специалиста ФМБА России по инфекционным болезням у детей (в первый и второй день работы конгресса соответственно).

Также в рамках научной программы было представлено 11 постерных докладов. Работы были оценены конкурсной комиссией конгресса высшим баллом, а докладчики, представившие свои доклады в формате постеров, были награждены дипломами.

В работе конгресса приняли участие 844 специалиста из всех федеральных округов Российской Федерации и стран ближнего зарубежья.

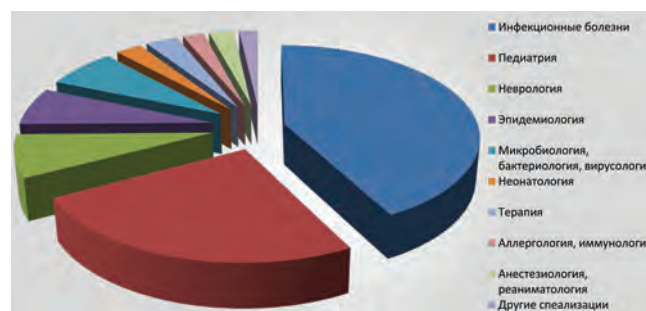


Распределение участников конгресса по территориальному признаку:



Следует отметить большой интерес к конгрессу среди специалистов смежных специальностей, таких как: эпидемиология, неврология, микробиология, бактериология, вирусология, неонатология, терапия, аллергология, иммунология, анестезиология, реаниматология и др.

Распределение участников конгресса по специализациям:



В рамках мероприятия состоялась выставка ведущих российских и иностранных производителей лекарственных препаратов и диагностического оборудования. Всего в работе выставки приняло участие 26 учреждений.



21 октября 2016 г. в Санкт-Петербурге под эгидой Научно-исследовательского института детских инфекций и Центра изучения инфекций состоялся **совет экспертов «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции, ее актуальность, социальная значимость и роль в охране здоровья матери и ребенка».**

В состав совета экспертов вошли: председатель — Ю.В. Лобзин, заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, профессор, д.м.н., главный внештатный специалист МЗ России по инфекционным болезням у детей, директор Научно-исследовательского института детских инфекций. Сопредседатель — Н.С. Башкетова, руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, главный государственный санитарный врач по городу Санкт-Петербургу. Члены — М.К. Бехтерева, к.м.н., старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей комитета по здравоохранению Ленинградской области Научно-исследовательского института детских инфекций, доцент кафедры инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; А.С. Симаходский, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-педиатр, заведующий кафедрой детских болезней с курсом неонатологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, главный внештатный специалист по педиатрии Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; В.Н. Тимченко — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; С.М. Харит — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Научно-исследовательского института детских инфекций, главный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; И.Г. Чхинджерия — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу.

Резолюция Совета экспертов: ротавирусная инфекция (РВИ) значительно влияет на эпидемиологическую ситуацию в Санкт-Петербурге и представляет реальную угрозу не только здоровью, но и жизни детей. Наиболее подвержены РВИ дети от 6 мес. до 3 лет. РВИ приводит к развитию таких осложнений, как дегидратация, эксикоз, присоединение бактериальной флоры; в тяжелых случаях РВИ

может привести к некротическому энтерокоlitу и геморрагическому гастроэнтериту, патологии печени и почек. Кроме того, РВИ является наиболее частой нозокомиальной инфекцией в педиатрических стационарах, в том числе соматических, что объясняется особенностью ее клинических проявлений и высокой контагиозностью. При тяжелых гастроэнтеритах возможны летальные исходы. По расчетам ВОЗ в России от ротавирусной инфекции ежегодно умирает более 50 детей в возрасте до 5 лет.

Более 90% РВИ как в России, так и в мире, вызывается пятью наиболее распространенными штаммами ротавируса (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P[8]).

По данным службы Роспотребнадзора в Санкт-Петербурге, в 2015 г. зарегистрировано 44 076 случаев острых кишечных инфекций (ОКИ). При этом ротавирусная инфекция доминирует в структуре заболеваемости ОКИ расшифрованной этиологии с долей 58,5%. Заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом (РВГ) в Санкт-Петербурге в 2015 г. составила 150,6 на 100 тыс., в 2014 г. — 114,5 на 100 тыс., а в 2013 г. — 114,2 на 100 тыс. населения. Таким образом, за два последних года уровень заболеваемости вырос на 32%. Максимальные показатели РВГ зафиксированы у детей, в возрастной группе от 1 года до 2 лет (1974,4 на 100 000) и у детей первого года жизни (1 578,8 на 100 000).

Распространение РВИ среди детей приводит к значительному росту расходов системы здравоохранения города, обусловленному высокой частотой госпитализации и нахождения детей в отделении интенсивной терапии, многократным увеличением визитов в поликлинику, а также ростом выплат по листам нетрудоспособности родителям.

Принимая во внимание многообразие возможных путей передачи инфекции, отсутствие специфических средств лечения, высокую контагиозность, широкую распространенность ротавирусной инфекции, а также возможность неблагоприятных последствий, наиболее эффективным средством борьбы с этой инфекцией в современных условиях следует считать ее специфическую иммунопрофилактику.

В 2009 г. Всемирная организация здравоохранения рекомендовала включить вакцинацию против РВИ в национальные календари иммунопрофилактики всех стран.

В 2014 г. вакцинация против РВИ была внесена во вторую часть национального календаря профилактических прививок РФ.

Для контроля над заболеваемостью ротавирусной инфекцией необходимо добиваться универсальной массовой вакцинации детей первого года жизни от наиболее распространенных штаммов ротавируса. Внедрение массовой вакцинации младенцев против РВИ снижает заболеваемость на 85–94%, а заболеваемость всеми ОКИ — на 46%.

12 российских регионов реализуют программы вакцинопрофилактики против РВИ: Москва и Московская область, Красноярский край, Тверская область, Ярославская область, Свердловская область, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Республика Саха, Ненецкий автономный округ, Сахалинская область и Краснодарский край. В таких городах, как Ачинск и в 3 поликлиниках г. Тюмени, где проводилась вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции с охватом >70%, уже через год наблюдалось более чем двукратное снижение госпитализации по поводу ОКИ, что полностью коррелирует с международными данными.

Вакцинация 70% новорожденных в Санкт-Петербурге против РВИ позволит предупредить более 6800 случаев амбулаторной РВИ и 3360 случаев РВИ, требующей госпитализации. Также вакцинация против РВИ позволит значительно снизить прямые и косвенные затраты на лечение.

В связи с вышеизложенным Совет экспертов рекомендует:

- Обратиться в Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга с предложением разработать в рамках «Программы развития здравоохранения до 2020 года» программу дополнительной иммунизации жителей Санкт-Петербурга против ротавирусной инфекции с разделом по профилактике ротавирусной инфекции у детей первого года жизни. Представить данную программу в правительство Санкт-Петербурга для решения вопроса о выделения дополнительных средств на ее реализацию, начиная с 2017 г.

- В течение трех лет добиться 70% охвата вакцинацией всех новорожденных Санкт-Петербурга:

- 2017 г. – 50% покрытие новорожденных (35 000 детей – 105 000 доз вакцины);

- 2018 г. – 60% покрытие новорожденных (42 000 детей – 126 000 доз вакцины);

- 2019 год – 70% покрытие новорожденных (49 000 – 147 000 доз вакцины).

- Применять для вакцинации пентавалентную вакцину как соответствующую доминирующим на территории Санкт-Петербурга штаммам ротавируса.

- В качестве точек оценки эффективности вакцинации принять:

- снижение заболеваемости ОКИ любой этиологии в когорте вакцинированных детей (ожидаемое снижение заболеваемости суммой ОКИ не менее 40% через год после внедрения вакцинации при охвате вакцинацией не менее 70%);

- снижение доли РВИ в структуре ОКИ установленной этиологии, в когорте вакцинируемых детей;

- снижение числа госпитализаций по поводу ОКИ в Санкт-Петербурге, в когорте вакцинируемых детей.

- Провести образовательные мероприятия с медицинскими работниками по проблеме ротавирусной инфекции, обратив особое внимание на подготовку врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов и медицинских сестер, осуществляющих вакцинацию.

- Провести санитарно-просветительскую работу среди населения по разъяснению необходимости проведения вакцинации ее эффективности и безопасности.

Первая научно-практическая конференция «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции», 17–18 ноября 2016 г., Санкт-Петербург

Ученые, эксперты, организаторы здравоохранения, профессионалы в области медицины и общественные деятели приняли участие в работе первой научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики: диагностики и лечения ВИЧ-инфекции» и обменялись опытом в отношении лучших стратегий и практик противодействия ВИЧ. Только путем консолидации усилий всех специалистов, затронутых этой проблемой, возможно дальнейшее противостояние эпидемии.

Организаторами конференции выступили:

- Правительство Санкт-Петербурга;
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга;
- Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями.

На торжественном открытии было зачитано приветственное слово от вице-губернатора Санкт-Петербурга О.А. Казанской, в котором отмечалась значимость проводимой конференции, поскольку ВИЧ-инфекция представляет серьезную угрозу жизни, здоровью и благосостоянию населения, государственной и общественной безопасности не только нашей стране, но и во всем мире. Современная эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции требует к себе комплексного, междисциплинарного подхода с привлечением самого широкого круга специалистов, анализа всех накопленных знаний и передовых практик. Вице-губернатор выразила уверенность в том, что мероприятия конференции станут эффективной площадкой для тесного взаимодействия различных специалистов: медиков, организаторов здравоохранения и социальных работников.

На открытии конференции выступил председатель Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга В.М. Колабутин, который отметил актуальность широкого обсуждения проблемы ВИЧ/СПИД в России и необходимость новых орга-

низационных решений для стабилизации эпидемиологической ситуации в Санкт-Петербурге. Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга академик РАН Ю.В. Лобзин в приветственном слове отметил, что, несмотря на достижения современной медицины, пока сложно переломить негативные тенденции распространения ВИЧ-инфекции, поэтому борьба с эпидемией ВИЧ признана Правительством РФ одним из приоритетных направлений деятельности. Руководитель Федерального центра по борьбе со СПИД В.В. Покровский высказал мнение, что распространение ВИЧ в России во многом связано с тем, что все меньше внимания уделяется первичной профилактике ВИЧ, несмотря на то, что в прошлом году число вновь выявленных случаев заболевания ВИЧ превысило число официально зарегистрированных случаев гриппа. Региональный директор объединённой программы ООН по ВИЧ/СПИД в Восточной Европе и Центральной Азии Винеи Патрик Салдана в приветственной речи отметил, что на сегодняшний день в России сложилась особенная ситуация, поскольку Россия имеет самую большую эпидемию по ВИЧ/СПИД из всех стран Восточной Европы и Центральной Азии. Поэтому именно в России ключевой должна стать стратегия ЮНЭЙДС «90-90-90», которая заключается в достижении к 2020 г. трех целей: 90% уровня диагностики ВИЧ-инфицированных людей, 90% доступа к антиретровирусной терапии среди всех выявленных людей и достижению неопределяемой вирусной нагрузки у 90% у них. Директор благотворительного фонда «Гуманитарное действие» С.Г. Дутин особо подчеркнул уникальность конференции, которая заключалась в том, что обсуждение вопросов противодействия эпидемии ВИЧ-инфекции проводится в рамках трехстороннего общения профессионального сообщества, пациентского движения и некоммерческих общественных организаций.

После первого пленарного заседания состоялась церемония открытия недели тестирования на ВИЧ в Санкт-Петербурге. Всего за два дня состоялись 2 пленарных и 18 секционных заседаний.

22–24 июня 2017 г. Санкт-Петербургский государственный университет совместно с Европейским обществом патологов (European Society of Pathology) и Международной академией патологии (International Academy of Pathology) проводит в Санкт-Петербурге **конференцию по инфекционной патологии**. Международный научный комитет формирует программу, которая будет включать лекции ведущих патологов и инфекционистов, крутой стол, школу для патологов. Предполагается обсуждение клинико-морфологических аспектов важнейших инфекций: ВИЧ, хро-

Основные направления обсуждения:

- Эпидемия ВИЧ-инфекции в мире и России: куда мы идем и что делать?
- Экспресс-тестирование на ВИЧ и быстрая постановка на учет при положительном результате.
- Профилактика ВИЧ-инфекции среди общего населения и в ключевых группах. Взаимодействие с наркологической службой. Система подготовки равных консультантов для всех ключевых групп.
- Медицинское сопровождение детей и подростков, живущих в ВИЧ: подготовка их к переводу во взрослую сеть.
- Антиретровирусная терапия в новых социально-экономических условиях. Плюсы и минусы централизации закупок противовирусных препаратов.
- ВИЧ-инфекция и хронические вирусные гепатиты: особенности ведения пациентов и подходы к рациональной терапии заболеваний в настоящее время.
- Туберкулез у ВИЧ-инфицированных пациентов: успехи, трудности, перспективы диагностики и лечения.
- Проблемы коморбидности у пациентов с ВИЧ старшей возрастной группы.
- Система паллиативной помощи при ВИЧ/СПИД.

В работе конференции приняли участие 589 человек, среди которых известные ученые, международные эксперты, специалисты-практики, активисты, представители пациентского сообщества. Были организованы выставки ведущих фармацевтических кампаний. Во время работы конференции была предоставлена возможность прохождения быстрого тестирования на ВИЧ в мобильной лаборатории благотворительного фонда «Гуманитарное действие», тест прошли более 20% участников. Состоялся ряд рабочих встреч, приобретены новые контакты и запланировано сотрудничество. Выпущен сборник 13 статей и 65 тезисов.

Подготовила Т.Н. Виноградова

нических вирусных гепатитов, туберкулёза и др., а также роли биологических возбудителей в развитии неинфекционных заболеваний. Рабочий язык конференции английский. Программа и условия участия будут размещены на сайте www.patho.ru. Тезисы и заявки на участие будут приниматься на том же сайте с 1 января 2017 г. Материалы конференции будут опубликованы в «Журнале инфектологии». Контактное лицо профессор Цинзерлинг Всеволод Александрович (специальный сайт конференции www.icip2017.spbu.ru; +7-921- 320-34-42).

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, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Micro-needles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 8 №1, 2016

Обзор

Шестакова И.В.

Болезнь, вызванная вирусом Зика: новый взгляд на известную болезнь 5

Оригинальное исследование

Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А.,

Иванова М.В., Кветная А.С., Волкова М.О.,

Сидоренко С.В., Гостев В.В., Крайнова Т.И.,

Войтенков В.Б., Клишкин А.В.

Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга 19

Багирова Н.С., Дмитриева Н.В.

Резистентность *Candida spp.* к амфотерицину В у онкологических больных 26

Гончар Н.В., Ло Скиаво Л.А., Суворов А.Н.,

Григорьев С.Г.

Современные технологии профилактики инфекционных осложнений у недоношенных детей 32

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

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

Морозова Т.И., Салина Т.Ю.

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

Нечаев В.В., Иванов А.К., Федуняк И.П., Мусатов В.Б.,

Погромская М.Н., Бубочкин А.Б., Пожигайева Л.Н.,

Сакра А.А.

Характеристика летальности как показателя социальной значимости сочетанных инфекций 51

Семенов А.В., Останкова Ю.В., Герасимова В.В., Бичурина М.А.,

Мукомолов С.А., Козлов А.В.,

Тотолян А.А.

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

Эсауленко Е.В., Сухорук А.А., Понятишина М.В.,

Шибалева Е.О., Захаров К.А.

Клинико-лабораторная характеристика оккультного гепатита В 66

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

Хасанова А.Н.

Прогностическая значимость полиморфизма генов ферментов детоксикации у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом 73

Фармакоэкономика

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

Эффективность затрат на ингибиторы протеазы второй волны при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания 79

Клинический случай

Харит С.М., Фригман И.В., Рулева А.А.

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

Хроника 86

Правила для авторов 93

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 8 №2, 2016

Обзор

Богданова А.В., Самогова О.В., Рогушина Н.Л., Щепина И.В.

Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы (литературный обзор) 5

Утенкова Е.О.

Иксодовый клещевой боррелиоз и беременность 10

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

Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) ... 17

Иванова Р.А., Васильев В.В., Вихнина С.М., Бобошко М.Ю.,

Ушакова Г.М.

Проблема врожденной цитомегаловирусной инфекции 26

Оригинальные исследования

Любезнова О.Н., Бондаренко А.А.

Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе европейской части России 32

Дунаева Н.В., Карев В.Е., Воробьева О.А., Мазинг А.В.,

Лапин С.В., Смирнов А.В., Гусев Д.А.

Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом 40

Блохина Н.П., Нурмухаметова Е.А., Русанова М.Г.,

Гагарина И.В., Марьямова Е.С., Кузнецова Н.А.,

Марьяновская Т.В., Лопатина Т.В., Кузина О.В., Алексеева И.Н.,

Шуренкова Е.Н., Девяткин А.В., Линькова Ю.Н., Морозова М.А.

Эффективность и безопасность применения цепагинтерферона альфа 2b в составе двойной (цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) и тройной (симепревири, цепагинтерферон альфа 2b и рибавирин) схемы противовирусной терапии у пациентов с хроническим гепатитом С. Опыт реальной клинической практики 48

Жукова О.В., Бруснигина Н.Ф., Кононова С.В., Сперанская Е.В.,

Ефимов Е.И.

Математико-статистическая оценка персистирующих возбудителей как факторов риска внебольничной пневмонии и острого бронхита у детей 56

Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И.,

Шушко Л.А., Черкасская И.В., Кириллова Л.П.

Вирусы Коксаки В1 — 6 как этиологический фактор энтеровирусной инфекции 65

Войтенков В.Б., Мали Дж., Скрипченко Н.В., Клишкин А.В.

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

Титова Л.В., Самогова О.В., Кригер Е.А., Гордиенко Т.А.,

Круглова Н.В., Щепина И.В., Гонтова Ю.В.

Туляремия в Архангельской области: клинико-эпидемиологическая характеристика 78

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

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

Эпидемиология

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

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

Клинический случай

Барамзина С.В., Любезнова О.Н., Протасов А.В.,

Утенкова Е.О., Осокина А.А.

Случай тяжёлого течения аутохтонного гепатита Е у пожилого мужчины 97

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

Случай туберкулеза у ВИЧ-инфицированной беременной женщины 100

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

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

Хроника 109

Правила для авторов 119

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 8 №3, 2016

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., Зонина А.В.

Клинико-лабораторные особенности микобактериоза у больных ВИЧ-инфекцией..... 40

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 корью 46

Войтенков В.Б., Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Григорьев С.Г., Климин А.В., Аксенова А.И.

Акустические стволы вызванные потенциалы в прогнозировании восстановления нарушенных функций после перенесенного острого бактериального менингита у детей..... 53

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., Шалапин В.Г., Курганская А.Ю.

Туляремия у детей в Ханты – Мансийском автономном округе – Югре 66

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 года..... 83

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 практики..... 92

Извекова И.Я., Краснова Е.И.

Эпидемиология генерализованной менингококковой инфекции в Новосибирской области (1992 – 2015 гг.) 99

Шеломов А.С., Степанова Е.В., Леонова О.Н., Смирнова Н.Л.

Оппортунистические заболевания как причины поражения центральной нервной системы у больных ВИЧ-инфекцией 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 вакцины..... 116

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

Эффективность затрат на наларпревир при терапии хронического гепатита С (1 генотип) у пациентов, не получавших ранее противовирусные препараты, и при рецидиве заболевания..... 122

Клинический случай

Домашенко О.Н., Демкович О.О., Слюсарь Е.А., Скрипка Л.В., Акимов А.С., Черкасова Т.И.

Клинические случаи рецидивирующей бубонной и легочной форм туляремии..... 126

Хроника 130

Правила для авторов 139

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 8 №4, 2016

Проблемная статья

Цинзерлинг В.А., Свистунов В.В., Макарова А.Е.,

Ботвинкин А.Д.

Современные подходы к анализу смертности от пневмоний5

Обзор

Шкарин В.В., Чубукова О.А., Благонравова А.С.,

Сергеева А.В.

Проблемные вопросы сочетанности кишечных инфекций.... 11

Оригинальные исследования

Бабаченко И.В., Левина А.С., Чупрова С.Н., Шарипова Е.В.

Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей20

Безроднова С.М., Яценко Н.А., Ковальчук И.В.

Клинико-эпидемиологические особенности бруцеллеза у детей в Ставропольском крае 26

Яппаров Р.Г., Габитова Г.Р.

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Республике Башкортостан в 2015 году 31

Григорьев С.Г., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В.

Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач 36

Гумилевская О.П., Киселева Т.С., Риттер М.А., Цыган В.Н.

Роль аллельного полиморфизма генов рецепторов врожденного иммунитета в персистенции вируса папилломы человека 46

Малюгина Т.Н., Захарова И.С.

Изучение уровня адренокортикотропного гормона и кортизола у детей с нейроинфекциями..... 50

Савченкова Л.В., Саугова М.Н., Сангинова Н.С.

Адьюнктивная терапия внебольничной пневмонии: необходимость и достаточность 58

Мироманова Н.А., Мироманов А.М.

Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей 66

Лиознов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б.,

Лан Ф.Т., Фонг Н.З.

Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С во Вьетнаме, на примере гепатологической клиники г. Хошимин..... 72

Юхно М.В., Колесников С.В., Горностаева Ж.А.,

Сидорчук С.Н.

Организация стационарной помощи в период эпидемии гриппа и ОРВИ сезона 2016 года в Великом Новгороде..... 79

Клинический случай

Заславский Д.В., Скрек С.В., Соболев А.В., Сыдилов А.А.,

Юновидова А.А., Волькенштейн П., Трунтова А.В.,

Чернова Л.Р.

Случай саркомы Капоши у женщины старческого возраста 88

Овчинникова Ю.Э., Корнева Н.В., Гаврилов П.В.

Возможности применения иммунологических тестов в дифференциальной диагностике туберкулеза органов дыхания у детей на фоне неспецифической хронической бронхолегочной патологии..... 93

Останкова Ю.В., Семенов А.В., Чурина М.А.,

Росоловский А.П., Гребенкина, Ткаченко Т.Н.,

Жандармова Т.А., Тотолян А.А.

Случай травматического инфицирования ребенка вирусом иммунодефицита человека 98

Хроника 104

Правила для авторов 119

Перечень статей за 2016 год 123

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.8 №1, 2016

Review

<i>Shestakova I.V.</i> Zika virus disease: a new look at a well-known disease	5
--	---

Original Research

<i>Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Kvetnaya A.S., Volkova M.O., Sidorenko S.V., Gostev V.V., Kraynova T.I., Voitenkov V.B., Klimkin A.V.</i> Clinical and epidemiological aspects of generalized meningococcal infections in children and adolescents of Saint-Petersburg	19
<i>Bagirova N.S., Dmitrieva N.V.</i> Resistance <i>Candida</i> spp. for amphotericin B in cancer patients	26
<i>Gonchar N.V., Lo Schiavo L.A., Suvorov A.N., Grigoriev S.G.</i> Forecast successful prevention of infectious complications in preterm infants	32
<i>Kuyumch'yan S.Kh., Vasil'ev V.V., Alekseeva N.P.</i> Risk factors and prognosis of some actual congenital infections.....	38
<i>Morozova T.I., Salina T.Yu.</i> Clinical characteristic, diagnosis and effectiveness of treatment of tuberculosis in HIV-infected patients in the Saratov region	45
<i>Nechaev V.V., Ivanov A.K., Fedunyak I.P., Musatov V.B., Pogromskaja M.N., Bubochkin A.B., Pozhidaeva L.N., Sacra A.A.</i> The characteristic of lethality as an indicator of combined infections	51
<i>Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Gerasimova V.V., Bichurina M.A., Mukomolov S.L., Kozlov A.V., Totolian A.A.</i> For the question about Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in the Republic Sakha (Yakutia).....	57
<i>Esaulenko E.V., Sukhoruk A.A., Ponyatishina M.V., Shibaeva E.O., Zakharov K.A.</i> Clinical and laboratory characteristics of occult hepatitis B.....	66
<i>Hasanova G.M., Valishin D.A., Tutel'jan A.V., Hasanova A.N.</i> Forecasting model of gene enzyme polymorphism detoxification in patients suffered from HFRS	73
Pharmacoeconomics <i>Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V.</i> Cost-effectiveness of the second wave of protease inhibitors in the treatment of chronic hepatitis C (genotype 1) in patients not previously treated with antiviral drugs, and for relapsed disease	79
Clinical Case <i>Kharit S.M., Fridman I.V., Ruleva A.A.</i> Common allergic reactions in the graft — if «fault» is always vaccine? (clinical case)	83
Chronicle	86
Instruction to autor	93

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.8 №2, 2016

Review

<i>Bogdanova A.V., Samodova O.V., Rogushina N.L., Shchepina I.V.</i> Etiology of acute lower respiratory tract infections in children: current state of the issue (review)	5
<i>Utenkova E.O.</i> Lyme disease and pregnancy	10
<i>Puzyrjova L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V.</i> Diseases of respiratory organs at HIV infection (review)	17
<i>Ivanova R.A., Vasiliev V.V., Vikhnina S.M., Boboshko M.Yu., Ushakova G.M.</i> The problem of congenital cytomegalovirus infection.....	26

Original Research

<i>Lyubeznova O.N., Bondarenko A.L.</i> The clinical and epidemiological features of tick-borne encephalitis at the endemical region of Russia's European part ..	32
<i>Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorobyeva O.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Smirnov A.V., Gusev D.A.</i> Antiviral therapy of chronic hepatitis C complicated by systemic cryoglobulinemic vasculitis	40
<i>Blokhina N.P., Nurmhametova E.A., Rusanova M.G., Gagarina I.V., Mar'jamova E.S., Kuznetsova N.A., Mar'janovskaja T.V., Lopatina T.V., Kuzina O.V., Alekseeva I.N., Shurenkova E.N., Devjatkin A.V., Linkova Yu.N., Morozova M.A.</i> The efficacy and safety of double (cepeginterferon alfa-2b and ribavirin) and triple (simeprevir, cepeginterferon alfa 2b and ribavirin) treatment regimens in chronic hepatitis C patients. The experience of everyday clinical practice	48
<i>Zhukova O.V., Brusnigina N.F., Kononova S.V., Speranskaya E.V., Efimov E.I.</i> Persistent pathogens as risk factors of community-acquired pneumonia and acute bronchitis in children.....	56
<i>Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Shishko L.A., Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P.</i> Coxsackieviruses B1 — 6 as Etiological Factor of Enterovirus Infection	65
<i>Voitenkov V.B., Mally J., Skripchenko N.V., Klimkin A.V.</i> Diagnostic transcranial magnetic stimulation in children with acute inflammatory demyelinating polyneuropathy	72
<i>Titova L.V., Samodova O.V., Krieger E.A., Gordienko T.A., Kruglova N.V., Shchepina I.V., Gontova Yu.V.</i> Tularemia in Arkhangelsk region: clinical and epidemiological aspects	78
<i>Kovaleva V.A., Zhevnerova N.S., Antonova T.V.</i> The level of galectin-3 in the blood serum of patients with chronic hepatitis C.....	85
Epidemiology <i>Zobov A.E., Kuzin A.A., Kolesnikov V.V.</i> Standard regulation of obligatory immunoprevention of flu in a control system of incidence of health workers.....	92
Clinical Case <i>Baramzina S.V., Lyubeznova O.N., Protasov A.V., Utenkova E.O., Osokina A.A.</i> Heavy flow autochthonic case of hepatitis E in elderly men.....	97
<i>Nesterenko A.V., Zimina V.N., Brekhova I.S.</i> A case of tuberculosis in HIV-infected pregnant women	100
<i>Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Drap A.S., Ivashchenko I.A.</i> Herpesviruses, as a possible cause complicated course of invasive meningococcal disease (clinical case)	105
Chronicle	109
Instruction to autor	119

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.8 №3, 2016

Problem article

Shestakova I.V.

Anthrax does not forgive mistakes: the information assessment following the yamal peninsula outbreak in the summer of 2016 5

Lecture

Finogeev Yu.P.

Infectious myocarditis

(Clinic, diagnostics, principles of treatment) 28

Original Research

Pantelev A.M., Dracheva M.S., Nikulina O.V., Sokolova O.S.,

Zonova A.V.

Clinical and laboratory features of atypical mycobacteriosis in HIV-patients 40

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 measles 46

Voitenkov V.B., Vilnits A.A., Skripchenko N.V.,

Grigoriev S.G., Klimkin A.V., Aksenov 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 meningitis 59

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

Tularaemia in children in Khanty-Mansiysk autonomous District-Ugra 66

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-Petersburg 75

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 2015 83

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 peginterferon 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

Izvekova I.Ya., Krasnova E.I.

Epidemiology of invasive meningococcal disease in Novosibirsk region during 1992 – 2015 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-infection 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

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

Cost-effectiveness of narlaprevir in the chronic hepatitis C (genotype 1) therapy in treatment-naïve patients and relapsers 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 tularemia 126

Chronicle 130

Instruction to author 139

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.8 №4, 2016

Problem article

Tsinserling V.A., Swistunov V.V., Makarova A.E., Botvinkin A.D.

Modern approaches to analysis of mortality due to pneumonias 5

Обзор

Shkarin V.V., Chubukova O.A., Blagonravova A.S., Sergeeva A.V.

Problematic issues of combined intestinal infections 11

Original Research

Babachenko I.V., Levina A.S., Chuprova S.N., Sharipova E.V.

Heart disease in children with respiratory infections 20

Bezrodnova S.M., Yatsenko N.A., Kovalchuk I.V.

Clinical and epidemiological features of the brucellosis in children of the Stavropol territory 26

Yapparov R.G., Gabitova G.R.

Epidemiological situation on hiv infection in the Republic of Bashkortostan in 2015 31

Grigoryev S.G., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V.

The role and place of logistic regression and ROC analysis in solving medical diagnostic task 36

Gumilevskaya O.P., Kiseleva T.S., Ritter M.A., Tsygan V.N.

The role of allelic polymorphism of receptor genes of innate immunity in the persistence of human papillomavirus 46

Malyugina T.N., Zaharova I.S.

Adrenocorticotropin Hormone and Cortisol Dynamic Variation in Case of Children's Neuroinfections 50

Savchenkova L.V., Saidova M.N., Sanginova N.S.

Adjunctive therapy of community-acquired pneumonia: necessity and sufficiency 58

Miromanova N.A., Miromanov A.M.

Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children 66

Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L., Trung T.B.,

Lan F.T., Phong N.Z.

Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam on the example of Ho Chi Minh City Hepatology Clinic 72

Yuhno M.V., Kolesnikov S.V., Gornostaeva J.A., Sidorchuk S.N.

The organization of hospital care during the epidemic of influenza and sars for the 2016 season in Veliky Novgorod 79

Clinical Case

Zaslavsky D.V., Skrek S.V., Sobolev A.V., Sidikov A.A.,

Yunovidova A.A., Wolkenstein P., Truntova A.V.,

Chernova L.R.

The case of Kaposi's sarcoma among elderly women 88

Ovchinnikova Yu.E., Korneva N.V., Gavrilov P.V.

Possibilities of application of immunological tests in the differential diagnosis of pulmonary tuberculosis in children with nonspecific chronic bronchological pathology 93

Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Churina M.A.,

Rosolovsky A.P., Grebyonkina E.V., Tkachenko T.N.,

Zhandarmova T.A., Totolian A.A.

The case of traumatic transmission child of human immunodeficiency virus 98

Chronicle 104

Instruction to author 119

List of Papers, 2016 123