

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 9, № 1, 2017

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 Климов Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор 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 Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор 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 INFЕКТОLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
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 Kovelenev 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 индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS, Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и GoogleScholar

«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

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

История

- Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Волжанин В.М.
90 лет на страже здоровья детей (к 90-летию
Научно-исследовательского института детских
инфекций)5

Проблемная статья

- Лукин Е.П.
Японский энцефалит — XXI век15

Обзор

- Попова М.О., Сергеев В.С., Лепик К.В., Шакирова А.И.,
Поттер А.Я., Бархатов И.М., Фезе Б., Афанасьев Б.В.
Генная клеточная терапия ВИЧ и злокачественных
опухолей кроветворной и лимфатической ткани
на основе трансплантации гемопоэтических стволовых
клеток с использованием сайт-специфического
редактирования генома.....31
- Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н.,
Скрипченко Н.В.
Генетика предрасположенности к инфекционным
заболеваниям40
- Шагдривова О.В., Фролова Е.В., Тараскина А.Е.,
Климко Н.Н.
Молекулярно-генетические и иммунологические
аспекты инвазивного аспергиллеза.....47

Оригинальные исследования

- Литяева Л.А., Носырева С.Ю.
Влияние нарушений формирования кишечной
микробиоты на процесс гистаминообразования
и развитие аллергопатологии в раннем детском
возрасте.....55
- Зими́на В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А., Оборин Д.А.,
Земсков А.Г., Дегтярева С.Ю.
Выявление микобактерий туберкулеза в крови
как метод диагностики генерализованного
туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией62
- Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Хобейш А.А.,
Петров Н.П.
Проблемные вопросы высокоактивной
антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных
больных с эндогенными психическими расстройствами ...67
- Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю.,
Ковеленов А.Ю., Беляков Н.А., Румман А., Румман Р.,
Садехи А., Кокс Д., Панкович Дж., Россенес Р., Купер С.,
Вобесер В.
Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших
и отбывающих наказание заключенных и лиц
без определенного места жительства в многоцентровом
когортном исследовании в регионах Северо-Запада
России.....76

CONTENTS

History

- Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Volzhanin V.M.
90 years of children health guarding (To the 90th
anniversary of Scientific Research Institute of Children's
Infections)5

Problem article

- Lukin E.P.
Japanese encephalitis — XXI century15

Review

- Popova M.O., Sergeev V.S., Lepik K.V., Shakirova A.I.,
Potter A.Ya., Barhatov I.M., Fehse B., Afanasyev B.V.
Gene-cell therapy of HIV and hematological malignances
based on hematopoietic stem cell transplantation
and site-specific genome editing.....31
- Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N.,
Skripchenko N.V.
Genetics of susceptibility to infectious diseases40
- Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N.
Molecular genetic and immunological aspects of invasive
aspergillosis47

Original Research

- Lityaeva L.A., Nosyрева S.Yu.
The effect of disorder of formation of the intestinal
microbiota on the process of histamin release
and development of allergic diseases in children55
- Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A., Oborin D.A.,
Zemskov A.G., Degtyareva S.Yu.
Detection of Mycobacterium tuberculosis in blood
for diagnosis of generalised tuberculosis in HIV-positive
patients.....62
- Neznanov N.G., Khalezova N.B., Khobeish A.A.,
Petrov N.P.
Problematic issues of highly active antiretroviral therapy
in HIV-infected patients with endogenous mental disorders67
- Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N.Yu.,
Kovelenov A.Yu., Belyakov N.A., Rumman A., Rumman R.,
Sadeghi A., Cox D., Pankovich J., Rosenes R., Cooper C.,
Wobeser W.
TB screening in HIV- infected prisoners, released prisoners
and homeless persons in a multi-centre cohort study
in the North-West Region of Russia76

Люзнов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.Л., Трунг Т.Б., Лан Ф.Т., Фонг Н.З.	
Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 6	85

Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Дьячков А.Г.	
Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа.....	91

Фармакоэкономика

Рудакова А.В., Гусев Д.А., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В.	
Ингибитор протеазы нарлапревир в терапии хронического гепатита С 1 генотипа у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза: фармакоэкономические аспекты.....	100

Организация здравоохранения

Самойлова И.Г.	
Медицинская реабилитация детей, перенесших нейроинфекции: организационные подходы	104

Клинический случай

Габдрахманов И.А., Козлов К.В., Жганов К.В., Гусев Д.А., Семенов А.В., Останкова Ю.В., Сукачев В.С., Шахманов Д.М., Жабров С.С., Юркаев И.М., Жанарстанова Г.А., Зубик Т.М., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.	
Скрытая («оккультная») HBV-инфекция (клинический случай)	107

Хроника	110
---------------	-----

Правила для авторов	117
---------------------------	-----

Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L., Trung T.B., Lan F.T., Phong N.D.	
--	--

Evaluation of effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C, caused by HCV genotype 6	85
---	----

Novak K.E., Esaulenko E.V., Dyachkov A.G.	
Epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-West federal district	91

Pharmacoeconomics

Rudakova A.V., Gusev D.A., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu. V.	
Protease inhibitor narlaprevir in therapy of hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-naïve patients without cirrhosis: pharmacoeconomic evaluation	100

Health Organization

Samoilova I.G.	
Medical rehabilitation of children after neuroinfections: organizational approaches	104

Clinical Case

Gabdrakhmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Gusev D.A., Semenov A.V., Ostankova Yu.V., Sukachev V.S., Shakhmanov D.M., Zhabrov S.S., Yurkaev I.M., Zhanarstanova G.A., Zubik T.M., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I.	
Occult HBV-infection (clinical report).....	107

Chronicle	110
-----------------	-----

Instruction to autor	117
----------------------------	-----

90 ЛЕТ НА СТРАЖЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ (К 90-ЛЕТИЮ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ИНСТИТУТА ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ)

Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, В.М. Волжанин

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

90 years of children health guarding (To the 90th anniversary of Scientific Research Institute of Children's Infections)

Yu.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, V.M. Volzhanin

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлены основные аспекты деятельности учреждения на благо детей с момента его основания в 1927 г. Отражены исторические вехи и приоритетные научные исследования, проводимые в различные периоды развития учреждения. Представлены некоторые итоги новейшей истории, совершенствования материальной базы. Описаны научные достижения и открытия, приоритет которых принадлежит учреждению, а также их социальное значение.

Ключевые слова: наука, институт, центр, история, дети, инфекции, медицинская помощь.

Abstract

The article presents the basic aspects of the activity of the institution established for the benefit of children from the moment of its foundation in 1927. There are noted landmarks in history and the priority scientific research works carried out in different periods of the institution development. Some results of the current history, improvement of its material resources are presented. There are described scientific achievements and the institution discoveries and their social value.

Key words: science, institute, centre, history, children, infections, medical care.

История города на Неве, судьбы людей, их жизнь и творчество всегда переплетаются. Наше учреждение — не исключение.

В 1835 г. на участке бывшего подворья Феофана Прокоповича, между рекой Карповкой и Архирейской улицей (ныне ул. Льва Толстого) была открыта первая на Петербургской стороне больница, получившая название Петропавловская по церкви во имя святых апостолов Петра и Павла. В 1887 г. при больнице открылась первая на Петербургской стороне амбулатория, в 1892 г. были построены три Степановских барака, в которых после основания в 1897 г. Женского медицинского института разместились его терапевтическая и детская клиники. В 1889 г. в западной части Аптекарского острова было построено здание Мастерских взрослых слепых, а в 1904 г. — приют для слепых женщин. В 1880 г. принц А.П. Ольденбургский основал на Аптекарском острове Императорский Институт экспериментальной медицины, а в 1906 г. на пожертвованные купцом Н.К. Синягиным деньги было построено здание Клиники кожных и венерических болезней имени В.К. Синягина и А.К. Чекалевой. Вокруг единственного на тот момент в мире научно-исследовательского института начали развиваться новые медицинские учреждения. Рядом с Петропавловской больницей на Архирейской улице (ныне ул. Льва Толстого, д. 8-10) в

1897 г. был открыт первый в России Женский медицинский институт. Клинической базой института стала Петропавловская больница. В последующие 20 лет было возведено несколько новых корпусов для специализированных клиник. В 1889 г. на Лицейской ул., д. 6 (ныне ул. Рентгена) Петербургское благотворительное общество последователей гомеопатии открыло гомеопатическую больницу в память императора Александра II с лечебницей для приходящих больных. Именно на Аптекарском острове недалеко от Ботанического сада на Песочной улице (ныне ул. профессора Попова, 9) в 1904 г. была открыта одна из лучших в городе частных лечебниц — «Лечебница для нервно- и душевнобольных, алкоголиков и наркоманов» доктора А.Г. Коносевиича.

Здание было построено гражданским инженером С.И. Андреевым. В 1912 г. были произведены надстройка здания и частичное изменение лицевого фасада по проекту архитектора М.Ф. Ланге,



известного, в основном, по строительству доходных домов в стиле модерн и эклектики. Здание органично вписалось в архитектурный пейзаж Аптекарского острова. В то время клиника на Песочной улице, д. 9 была рассчитана на 28 мужских и 29 женских мест. Комфортабельная и даже роскошная по своему времени, она была одной из самых дорогих в городе (стоимость лечения достигала 250 руб в месяц). Кроме А.Г. Коносевица, в ней работали Л.Г. Оршанский, Г.В. Рейтц, а также врачи больницы Святого Николая Чудотворца.

После революции клиника доктора А.Г. Коносевица прекратила своё существование, а на её базе по распоряжению Комиссариатов внутренних дел и здравоохранения Совета комиссаров Северной области от 28 октября и 16 ноября 1918 г. соответственно был образован Диагностический институт Петроградских мест заключения. В 1921 г. он был переименован в Диагностический институт судебной неврологии и психиатрии им. Ленина, а в октябре 1926 г. — в Институт судебной нервно-психиатрической экспертизы им. Ленина, который в начале 1927 г. был переведен в Москву. А в здании Института в феврале 1927 г. был размещен Пункт охраны здоровья детей и подростков № 4 г. Петрограда.

Именно дата 14 февраля 1927 г. считается годом основания медицинского учреждения педиатрического профиля.



В момент основания институт был открыт как Научно-практический институт по охране здоровья детей и подростков (1927 — 1940 гг.), затем учреждение было реорганизовано в Научно-исследовательский педиатрический институт (1940 — 1961 гг).

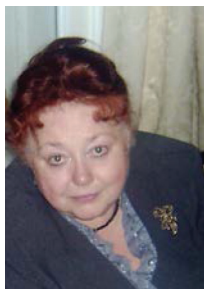
С 1961 г. Учреждение функционирует как Научно-исследовательский институт детских инфекций. До своей инфекционной сущности приоритетными направлениями научной деятельности были разработка гигиенических нормативов, организация службы охраны здоровья детей и подростков, системы рационального вскармливания, работы детской поликлиники, детских садов и рабочих мест школьников, изучение физиологии становления и развития условных рефлексов и физиологических функций организма ребенка, а также различных вариантов патологии детского возраста при соматических заболеваниях. Академики Л.А. Орбели, Н.И. Красногорский — ученик И.П. Павлова, А.С. Грибоедов — ученик В.М. Бехтерева определили пути становления учреждения.

В 1931 г. были созданы клиники по изучению детского сердца и ревматизма, органических забо-

леваний нервной системы, туберкулеза. В 1940 г. был организован отдел профилактики и терапии детских инфекций, координирующий деятельность инфекционных больниц города. В годы Великой Отечественной войны в блокаду в институте продолжали лечить и выхаживать детей с алиментарной дистрофией. В годы, когда в стране свирепствовала эпидемия полиомиелита, сотрудниками института была отработана система обязательной регистрации и госпитализации заболевших полиомиелитом. Благодаря проводимым эпидемиологическим мероприятиям были выявлены не диагностируемые ранее стертые и abortивные формы заболевания, представлявшие эпидемиологическую угрозу. Впервые в стране организованы специализированные детские ясли, сады, школы, санатории для больных с последствиями полиомиелита, что способствовало непрерывности лечения и более полному восстановлению неврологического дефицита. Сотрудники института являлись модераторами массовой прививочной компании против полиомиелита, под руководством и при участии которых в Ленинграде была применена живая отечественная противополиомиелитная вакцина А.А. Смородинцева с целью массовой иммунизации. Затем ленинградский опыт был распространен по территории всей страны.

В 1961 г., когда инфекционная тематика института стала основной, учреждение переименовали в Научно-исследовательский институт детских инфекций. Создается организационно-методический отдел, научная библиотека, в 1962 г. — отдел вирусного гепатита и кишечных инфекций, в 1963 г. — клиника нейроинфекций. В этом же году организовываются вирусологическая, биохимическая лаборатории, лаборатория функциональных методов диагностики. Для проведения экспериментальных исследований в 1965 г. организуется виварий. В этом же году в институте создается отдел иммунопрофилактики инфекций с клиникой прививочных реакций. В 1966 г. организуется отдел респираторно-вирусных инфекций. В 1969 г. открывается консультативное поликлиническое отделение, в 1975 г. — отдел научно-медицинской информации. В 1977 г. открываются иммунологическая, бактериологическая и патоморфологическая лаборатории. Центр по борьбе с гепатитами у детей также был организован на базе института профессором И.В. Гольцанд. Благодаря многолетним научным исследованиям установлены возрастные особенности и прогностические иммунологические параметры при вирусных гепатитах, определены причины развития хронического течения заболевания, отработана тактика лечения при коматозных состояниях, развившихся вследствие тяжелых форм гепатита. Большое внимание в институте всегда уделялось проблемам нейроин-

фекций. В профильном отделе, который в разные годы возглавляли Р.М. Пратусевич, затем М.А. Дадионова, А.П. Зинченко, М.Н. Сорокина, разрабатывалась тактика ведения неотложных состояний, таких как дыхательная недостаточность при полиомиелите, отек мозга, судорожно-коматозный синдром, внутричерепная гипертензия при гнойных менингитах. Впервые в клинике применен способ ликвортрансфузии при коматозных состояниях, введение антибиотиков через резервуар Оммайя при затяжных менингитах, тактика этапной реабилитации реконвалесцентов нейроинфекций. Давние и богатые традиции в институте имеет отдел вакцинопрофилактики и поствакцинальных осложнений, созданный в 1965 г. по инициативе профессора А.Л. Либова и В.Н. Бондарева, которым в разное время руководили Т.М. Торосов, Е.А. Лакоткина, Е.Т. Коссова. Учеными института были разработаны меры профилактики осложнений оспенной вакцинации для детей с отягощенным анамнезом, в том числе применение донорского противооспенного иммуноглобулина в зависимости от характера и тяжести осложнений. Отделом была определена и внедрена одна из перспективных форм совершенствования массовой подготовки педиатров по вопросам иммунопрофилактики — проведение региональных и зональных семинаров-совещаний на различных территориях РСФСР, постоянно действующая школа иммунологов, компьютерная программа «Управление иммунизацией в детской поликлинике». Отдел спецпрофилактики под руководством профессора Е.А. Лакоткиной явился инициатором создания в РФ кабинетов иммунопрофилактики, без которых не мыслима работа в настоящее время. Изучение функциональных особенностей детского организма при инфекционной патологии, отработка научных основ организации борьбы с детскими инфекциями и их профилактика были основным приоритетом научных исследований в отделе респираторно-вирусных инфекций (руководители Е.А. Сиротенко, К.И. Якиманская, В.В. Иванова, Г.П. Курбатова, О.В. Родионова), острых кишечных инфекций (руководители И.Л. Гусарская, затем З.Н. Орлова, Г.И. Осипова, О.В. Тихомирова). С 1976 по 2008 г. институт возглавляла член-корреспондент РАМН профессор Вера Васильевна Иванова.



Под руководством В.В. Ивановой институт приобрел широкую известность не только в нашей стране, но и за рубежом как инициатор приоритетных научных исследований по инфекционной патологии у детей. Наряду с непрерывным совершенствованием и расширением

клинической базы института, которая постепенно достигла 325 коек, происходило трансформирование восьми отделений с учетом актуальных инфекций в городе и стране, открылось специализированное реанимационное отделение. Углубленно изучались гастроэнтерологические проблемы, патогенетические механизмы формирования важнейших нозологических форм кишечных инфекций, факторы неспецифической резистентности детского организма, гуморального и местного иммунитета при различных инфекционных заболеваниях. За заслуги перед Отечеством и в связи с 50-летним юбилеем в 1977 г. институт был награжден орденом «Знак Почета». В этом же году на Ленинградский НИИ детских инфекций МЗ РСФСР были возложены функции головного института по проблеме «Острые детские инфекции» и при нем создана соответствующая проблемная комиссия, координирующая профильные исследования в стране. В 1979 г. в институте открывается отделение реанимации. В 1979 г. решением медсовета Главного управления здравоохранения Ленинграда на базе отдела иммунопрофилактики инфекций с клиникой прививочных реакций был организован и утвержден Городской центр консультативной и методической помощи по вопросам иммунопрофилактики, а в 1989 г. решением Коллегии МЗ РСФСР от 22.08.89 г. центру был придан статус Российского консультативного центра, а также центра по подготовке врачей для работы по иммунопрофилактике. В 1988 г. на базе отдела нейроинфекций создан центр по борьбе с менингококковой инфекцией. Коечный фонд к этому времени составил 337 коек. В эти годы научными направлениями института являлись разработка организационных основ оказания медицинской помощи детям с инфекционной патологией, усовершенствование и разработка экспрессных методов диагностики вирусных и бактериальных инфекций, совершенствование терапевтической тактики инфекционных заболеваний на основе всестороннего изучения патогенеза, совершенствование вакцинопрофилактики.

В 1991 г. на базе учреждения создается кафедра инфекционных болезней у детей факультета повышения врачей Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, с образованием которой повышение квалификации врачей приобрело системный характер. В 1998 г. в институте создается кабинет новых информационных технологий и компьютерный класс, где систематически проводятся образовательные циклы по медицинской статистике. В 1980 — 1990-е гг. были актуальны исследования, посвященные совершенствованию диагностики и лечения ряда распространенных инфекций. Сотрудниками института были разработаны методы

экспрессной диагностики энтеровирусной, дифтерийной, коклюшной, гемофильной, клещевой, шигеллезной, паротитно-вирусной, Эпштейна — Барр, ротавирусной и оппортунистических инфекций, вирусных гепатитов. Были отработаны и внедрены в работу практического здравоохранения новые методические подходы к лечению острых нейроинфекций, различных капельных и кишечных инфекций, вирусных гепатитов, такие как эндолимфатическое введение лекарственных препаратов, дифференцированное применение экстракорпоральных методов детоксикации, иммунологических, гормональных, антибактериальных и противовирусных препаратов, интерферона и его индукторов. Внедрение данных технологий позволило не только добиться снижения летальности при некоторых заболеваниях в 1,5–2 раза, а в ряде случаев достичь ее нулевого значения, но и предупредить у трети пациентов инвалидизацию.

«Золотой век» в истории учреждения начался с приходом нового директора академика РАН Юрия Владимировича Лобзина с 1 февраля 2008 г.



Ю.В. Лобзин — воспитанник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, где он прослужил более 40 лет, пройдя путь от слушателя до генерал-майора медицинской службы. Широта кругозора, мобильность, собранность, увлеченность, дисциплинированность, профессионализм, коммуникабельность, любовь к людям, умение мыслить стратегически позволили Ю.В. Лобзину быстро влиться в коллектив НИИ детских инфекций, заслужить уважение и доверие.

Благодаря безупречному авторитету в профессиональных и политических кругах Ю.В. Лобзину удалось добиться коренного изменения материально-технической базы учреждения путем вхождения в федеральную адресную инвестиционную программу. Благодаря поддержке Правительства России, руководства Минздрава и ФМБА, включению института в федеральную адресную инвестиционную программу в 2011 г. претворен в жизнь план реконструкции и строительства новых корпусов института, общая площадь зданий которого сегодня составляет более 32 000 м².

Введены в строй новый реабилитационно-поликлинический корпус, второй клинический корпус, здание лучевых и функциональных методов диагностики, здание административно-хозяйственного и симуляционно-тренингового центра. Реконструированные и вновь открытые корпуса оснащены высокотехнологичным оборудованием, обеспечивающим быструю и точную диагностику функциональных и органических нарушений органов и систем при инфекционных заболеваниях, предоставляющим новые возможности для иссле-



дования пато- и саногенеза инфекционных заболеваний, позволяющим проводить контроль эффективности терапии. Здесь сосредоточена одна из самых современных в стране баз микробиологической, вирусологической, патоморфологической, лабораторной клинической диагностики. Все это позволяет учреждению являться инновационной моделью, базирующейся на концепции трансляционной медицины, с выполнением прикладных и фундаментальных медико-биологических научных исследований в зависимости от потребностей здравоохранения в новых высокоэффективных лечебно-диагностических технологиях, обеспечивать быстрое внедрение научных результатов в широкую медицинскую практику, осуществлять целенаправленную подготовку специалистов, способных к решению насущных проблем на современном методическом уровне. На открытии новых корпусов учреждения присутствовали председатель Законодательного собрания Вячеслав Серафимович Макаров, губернатор Санкт-Петербурга Георгий Сергеевич Полтавченко, директор Научно-исследовательского института детских инфекций Юрий Владимирович Лобзин, руководитель Федерального медико-биологического агентства России Владимир Викторович Уйба.



Накануне официального открытия всех корпусов 26 августа 2016 г. институт посетил председатель Правительства РФ Дмитрий Анатольевич Медведев.



Ознакомившись с оборудованием и работой Научно-исследовательского института детских инфекций, Д.А. Медведев поздравил коллектив с обретением институтом нового облика: «Очень приятно, что у нас прямо в центре Санкт-Петербурга появилась медицинская жемчужина».

В хронологическом порядке изменения, произошедшие за период руководства учреждением академиком РАН Ю.В. Лобзиным (с 2008 г. и по настоящее время), можно представить следующим образом:

2009 г. — Научно-исследовательский институт детских инфекций подчинен ФМБА России.

2009 г. — создание отдела информационных технологий.

2008–2010 гг. — образование новых научно-практических отделов: организации медицинской помощи, врожденных инфекций, молекулярной эпидемиологии и микробиологии, реабилитации и восстановительной терапии.

2010 г. — создание 7 научно-практических центров: гепатологический, врожденных инфекций, хламидиозов, клещевых инфекций, герпес-вирусных инфекций, демиелинизирующих заболеваний и рассеянного склероза, Центр иммунопрофилактики детей и взрослых ФМБА России.

2012 г. — институт отнесен к первой категории — учреждение-лидер.

2012 г. — введена традиция проведения Актового дня учреждения в день годовщины его основания.

2013 г. — открыто отделение экстракорпоральных методов лечения.

2014 г. — введен в строй симуляционно-тренинговый центр.

2015 г. — начал работу реабилитационно-поликлинический корпус.

2016 г. — начал функционировать новый клинический корпус № 2 (300 коек, в том числе 10 мельцеровских боксов).

2016 г. — организация проблемной комиссии № 4 НТС ФМБА России «Проблемы биологической безопасности и инфекционные болезни: эпидемиология, профилактика и лечение».

2016 г. — введен в действие диагностический корпус (КТ, МРТ, функциональная диагностика, конференц-зал).

2017 г. — переименование учреждения в Детский научно-клинический центр инфекционных заболеваний ФМБА России.

За годы руководства учреждением академиком Ю.В. Лобзиным уровень заработной платы сотрудников вырос в 5 раз. Организована система работы в рамках ОМС и ДМС, оказания медицинской помощи по ВТМП. Следует отметить, что в связи с совершенствованием материально-технической базы учреждения и переходом в ведомство ФМБА России несколько видоизменились научные направления, среди которых приоритетными до настоящего времени являются совершенствование организации медицинской помощи детям с инфекционной патологией на догоспитальном и госпитальном этапах; патогенетические механизмы инфекционных заболеваний, включая хронические, персистирующие, врожденные инфекции; отработка новых технологий функциональной и молекулярной визуализации в медицине, современных технологий вирусологической и молекулярно-генетической диагностики; разработка инновационных технологий медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии; определение иммуноморфологических технологий в диагностике и прогнозе инфекционных заболеваний; совершенствование вакцинопрофилактики детей и взрослых; отработка новых технологий реабилитации и восстановительного лечения, включая робототерапию; биологическая безопасность и инфекционные заболевания; фармакоэкономика технологий оказания медицинской помощи пациентам с инфекционными заболеваниями.

Под руководством директора института академика РАН Ю.В. Лобзина и заместителя директора по научной работе заслуженного деятеля науки РФ д.м.н. профессора Н.В. Скрипченко с 2012 г. выполнено и выполняется 69 тем НИР, из них фрагментов диссертаций — 33 (кандидатские — 28, докторские — 5), а также комплексные темы — 36 (прикладные — 26, фундаментальные — 10). С 2012 г. учреждение получает государственное задание на выполнение прикладных НИОКР. Всего за период с 2012 г. по настоящее время выполнено и продолжает выполняться около 45 тем по актуальным профильным проблемам инфекционной патологии детского возраста. За период 2014–2016 гг. выполнено 4 фундаментальных темы НИР за счет собственных средств учреждения.

Общая численность научных кадров Научно-исследовательского института детских инфекций выросла с 228 человек в 2008 г. до 555 человек в 2016 г., из них 1 академик РАН, 1 член-корреспондент РАН, 2 лауреата Премии Правительства Российской Федерации, 2 заслуженных деятеля науки Российской Федерации, 3 заслуженных врача Российской Федерации, 22 доктора

наук (из них 17 — наука, 5 — клиника), 13 профессоров (из них 10 — наука, 3 — клиника), 6 доцентов (из них 4 — наука, 2 — клиника), 53 кандидата наук (из них 28 — наука, 23 — клиника, 2 — администрация клиники). Все сотрудники учреждения прямо или косвенно участвуют в выполнении научных исследований. Средний возраст сотрудников учреждения — 45 лет.

Благодаря слаженной, стабильной и плодотворной работе всего коллектива в учреждении разработана тактика ведения детей с инфекционными заболеваниями, протекающими с поражением печени, обоснована и отработана тактика экстренной комплексной химиопрофилактики иксодового клещевого боррелиоза у детей. Усовершенствована тактика ведения детей с неонатальными гепатитами, а также с аутоиммунными гепатитами путем применения метода каскадной плазмафильтрации и сочетанной иммуносупрессивной терапии, что проявлялось отчетливой положительной динамикой в 83,3% случаев, определены критерии прогноза течения хронического гепатита С. Отработана технология прогноза развития симптоматической эпилепсии при нейроинфекциях, манифестирующих судорожным синдромом. Разработана новая технология определения авидности иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса 6-го типа в крови, позволяющая определить период инфекционного процесса и частоту этиологической верификации. Благодаря изучению разнообразия мобильных генетических элементов описан новый элемент, несущий ген карбапенемазы KPC-2, данный элемент локализован на мозаичной плазмиде IncFII — IncR — типа. Выявлены новые механизмы антибиотикорезистентности. Впервые за всю историю института четыре достижения научных исследований сотрудников НИИДИ удостоены статуса открытия (и получены дипломы на открытие). Разработаны многие другие инновационные технологии, внедрение которых в практику имеет значимый социальный эффект.

Отражением эффективности научной деятельности является рост основных наукометрических показателей, что представлено в таблице 1.

Сотрудниками учреждения за последние годы по 30 научным проектам выиграны гранты на поддержку выполнения этих исследований.

По результатам научных исследований издано 67 монографий и руководств для врачей по инфекционной и паразитарной патологии (2010–2016 гг.). Результативная работа научного коллектива позволила институту (с 2016 г. — центру) войти в перечень лидирующих научных медицинских учреждений по направлениям прикладных и фундаментальных исследований, выполняемых в рамках государственного задания и научных платформ Минздрава России. Сотрудники учреждения входят в различные профильные экспертные советы и принимают участие в работе Научного совета Минздрава России, Научно-технического совета ФМБА России. Научный коллектив и ряд ученых учреждения участвуют в формировании научных тематик платформ и НИР государственного задания. Учреждение имеет договоры о научном сотрудничестве с 15 университетами и научными учреждениями в Российской Федерации и за рубежом.

С 2015 г. в Учреждении введена традиция ежеквартального проведения семинаров на английском языке «INFECTIONS AND CHILDREN», на которых сотрудники освещают профильную проблему. Проведение этих семинаров является для сотрудников важным стимулом для тренировки и освоения иностранного языка с целью интеграции в международное научное пространство.

Огромен научно-изобретательский потенциал в учреждении. Только за период с 2008 по 2016 г. получено 50 патентов на изобретения. Помимо этого, впервые за всю историю учреждения в 2016 г. получен международный евразийский патент «Способ лечения неврологических осложнений острого периода ветряной оспы у детей» (патент № 024163 от 31.08.2016 г.). В этом огромная заслуга ведущего патентоведа учреждения Нелли Александровны Доброскок, которая работает в учреждении с 1974 г. и является лидером в области изобретательских технологий

Таблица 1

Наукометрические показатели деятельности Научно-исследовательского института детских инфекций в условиях модернизации материально-технической базы

Показатели	2013	2014	2015	2016
Суммарное число цитирований публикаций организации	465	686	1010	2381
Индекс Хирша	8	11	12	22
Общее число публикаций НИИ в РИНЦ	399	452	492	614
Суммарный индекс Хирша сотрудников НИИ	231	264	305	333
g-индекс	12	15	15	36
i-индекс	6	7	8	9

в РФ. Кроме того, в 2014 г. в учреждении организован учебно-методический отдел, основными направлениями деятельности которого является ведение непрерывной образовательной деятельности. В настоящее время учреждение имеет право осуществлять образовательную деятельность по образовательным программам высшего образования — программам подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре в очной и заочной формах по направлениям 31.06.01 (Клиническая медицина) и 30.06.01 (Фундаментальная медицина), а также по программам подготовки в ординатуре по специальности 31.08.35 «Инфекционные болезни». Возглавляет эту работу д.м.н. доцент Александр Николаевич Усков, заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных научных проектов). Под его руководством в учреждении успешно функционирует симуляционно-тренинговый центр, на базе которого осуществляется ежегодное обучение специалистов (табл. 2).

Таблица 2

Сведения о количестве прошедших обучение в симуляционно-тренинговом центре на базе Научно-исследовательского института детских инфекций в 2013–2015 гг.

№ п/п	Страна	Всего
1.	Ангола	10
2.	Армения	42
3.	Ботсвана	30
4.	Вьетнам	17
5.	Киргизия	44
6.	Молдавия	14
7.	Монголия	38
8.	Мьянма	10
9.	Намибия	16
10.	Таджикистан	45
11.	Узбекистан	42
12.	Эфиопия	32
13.	Никарагуа	14
Всего		352

В институте в настоящее время функционирует 9 профильных клинических отделов: нейроинфекций и органической патологии нервной системы — единственный в России (и.о. руководителя старший научный сотрудник к.м.н. М.В. Иванова), капельных инфекций (руководитель ведущий научный сотрудник д.м.н. И.В. Бабаченко) и кишечных инфекций (и.о. руководителя старший научный сотрудник д.м.н. профессор Н.В. Гончар),

врожденных инфекций (руководитель ведущий научный сотрудник д.м.н. профессор В.В. Васильев), вирусного гепатита и заболеваний печени (руководитель ведущий научный сотрудник д.м.н. Л.Г. Горячева), профилактики инфекционных заболеваний (руководитель ведущий научный сотрудник д.м.н. профессор С.М. Харит), интенсивной терапии неотложных состояний (и.о. руководителя старший научный сотрудник к.м.н. А.А. Вильниц), организации медицинской помощи (и.о. руководителя старший научный сотрудник к.м.н. Л.Н. Коновалова), реабилитации и восстановительной терапии (и.о. руководителя старший научный сотрудник к.м.н. С.Н. Чупрова). Институт сегодня располагает 8 лабораторными диагностическими подразделениями, в том числе медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии (руководитель ведущий научный сотрудник д.м.н. профессор С.В. Сидоренко), вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования (руководитель ведущий научный сотрудник д.б.н. Е.А. Мурина), тканевых и патоморфологических методов (руководитель старший научный сотрудник д.м.н. доцент В.Е. Карев), клинической лабораторной диагностики (руководитель ведущий научный сотрудник д.б.н. Л.А. Алексеева), функциональных и лучевых методов диагностики (и.о. руководителя научный сотрудник к.м.н. В.Б. Войтенков) и виварием.

За период 2010–2016 гг. сотрудниками учреждения защищена 21 докторские и кандидатские диссертации. В учреждении проводятся клинические испытания биологических препаратов и лекарственных средств I–IV фазы. Более 20 лет центр является надежным партнером в сфере клинических исследований. За это время в учреждении проведено около 200 исследований I–V фаз по различным аспектам диагностики, терапии и профилактики инфекционных заболеваний у детей и их родителей. Результаты 3 инспекций FDA и Росздравнадзора, 11 независимых аудитов подтвердили высокое качество работы исследователей. Руководством к действию в Российской Федерации по профильным проблемам являются разработанные в учреждении под руководством академика РАН Ю.В. Лобзина «Порядок оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями» (2012 г.); 177 стандартов оказания медицинской помощи детям с инфекционными и паразитарными заболеваниями; 45 национальных клинических рекомендаций по вопросам оказания медицинской помощи детям с инфекционными и паразитарными заболеваниями; критерии качества оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями в соответствии с требованиями клинических рекомендаций.

Научно-исследовательский институт детских инфекций как головное учреждение по профильным проблемам традиционно славился практической значимостью центров, функционирующих на его базе. К примеру, в 1989 г. решением Коллегии МЗ РСФСР Центру вакцинопрофилактики был придан статус Российского консультативного центра. С 2010 г. приказом ФМБА № 927 от 14.12.2010 г. статус Центра вакцинопрофилактики подтвержден как федеральный. В учреждении в 2014 г. создан Центр РСВ-инфекции, а на базе отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы с 1997 г. функционирует Городской и Областной центр по окончательной верификации острых вялых параличей. В 2010 г. были открыты еще 7 научно-практических центров, таких как Детский гепатологический центр (руководитель д.м.н. Л.Г. Горячева), Центр врожденных инфекций (руководитель д.м.н. В.В. Васильев), Центр герпес-вирусных инфекций (руководитель д.м.н. И.В. Бабаченко), Центр рассеянного склероза и демиелинизирующих заболеваний у детей (руководитель д.м.н. профессор Н.В. Скрипченко), Центр иммунопрофилактики детей и взрослых (руководитель д.м.н. профессор С.М. Харит), Центр клещевых инфекций (руководитель д.м.н. А.Н. Усков), Центр хламидиоза (руководитель д.м.н. А.Л. Поздняк). Центры выполняют организационно-методическую, научно-исследовательскую, образовательную, консультативную, лечебно-практическую, экспертную функции.

Огромную общественную помощь оказывают сотрудники учреждения, принимая участие в работе профильных комиссий главных внештатных специалистов Минздрава России, ФМБА России, Санкт-Петербурга и Ленинградской области; профильных проблемных комиссий НТС ФМБА России; квалификационных комиссий (по педиатрии, инфекционным болезням, неонатологии ФМБА России и Минздрава России); экспертных советов по профильным проблемам медицины, в работе диссертационных советов и редакционных советах ведущих журналов страны.

За период 2010 – 2016 гг. учреждением организовано и проведено 120 конгрессов и форумов; прочитано 1500 лекций и докладов для медицинских сотрудников и населения. Также следует отметить, что директор учреждения, являясь еще и главным внештатным специалистом по инфекционным болезням у детей Минздрава России, тесным образом взаимодействует с Департаментом развития медицинской помощи детям и службы родовспоможения и с ее директором Еленой Николаевной Байбариной, которая всесторонне содействует деятельности института. Сотрудники учреждения принимают участие в составе выездных бригад по ликвидации чрезвычайных ситуа-

ций, связанных со вспышками инфекционных заболеваний. Только в 2015 г. состоялось 8 выездов бригад специалистов, объем медицинской помощи при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций составил 1601 врачебный осмотр.

Уникальная материально-техническая база учреждения, оснащенная до 98% оборудованием экспертного класса, в совокупности с имеющимися научно-клиническим и научно-педагогическим потенциалом, предоставляет возможность реализации мультидисциплинарного принципа научного поиска, оказания специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, подготовки кадров высшей квалификации. С 2008 г. объем медицинской помощи, оказываемый в клинике учреждения, вырос в 6 раз. Коечный фонд клиники составляет 350 коек и 18 реанимационных коек. В 2015 г. в клинике медицинская помощь оказывалась жителям 67 регионов Российской Федерации, в том числе и Санкт-Петербурга. Благодаря организационной работе директора учреждения и администрации клиники по увеличению объема специализированной медицинской помощи, оказываемой детскому населению Российской Федерации, значительно выросло число пациентов, получивших лечение в клинике (с 9705 детей в 2010 г. до 11 812 детей в 2015 г.), увеличились основные показатели эффективности использования коечного фонда стационара: среднегодовая занятость койки круглосуточного стационара, которая составила в 2015 г. 286 дней в сравнении с 237,7 днями в 2010 г., оборот койки (27,7 в 2008 г., 32,0 в 2015 г.), значительно снизилась летальность с 0,07% в 2010 г. до 0,04% в 2015 г.

Сегодня учреждение является ведущим детским научно-клиническим центром инфекционных болезней, уникальным по сочетанию возможностей проведения научных исследований и оказания медицинской помощи детям и их родителям с инфекционными и паразитарными заболеваниями. Наш центр является одним из учреждений ФМБА России, принимающим участие в обеспечении биологической безопасности страны. На заседании проблемной комиссии № 4 Научно-технического совета Федерального медико-биологического агентства России «Проблемы биологической безопасности и инфекционные болезни: эпидемиология, профилактика и лечение», проходившей 30 мая 2016 г. под председательством В.В. Уйба, было принято решение об активизации научно-исследовательских работ в области биологической безопасности с приоритетным развитием иммунопрофилактики инфекционных заболеваний, созданием инновационных биопрепаратов и лекарственных средств против возбудителей наиболее опасных и социально-значимых инфекционных заболеваний. Координатором этих направлений,

которые в настоящее время успешно реализуются, является наше Учреждение.

Учреждение соблюдает свои традиции и чтит своих учителей, отдавая дань уважения их вкладу в развитие отечественного здравоохранения. С 2011 г. в учреждении введена традиция избрания почетных докторов учреждения. В настоящее время почетными докторами нашего центра являются академик РАН В.И. Покровский (2011), профессор В.В. Уйба (2012), академик РАН Г.А. Сафронов (2013), профессор Е.А. Лакоткина (2014), академик РАН А.А. Баранов (2014), член-корреспондент РАН В.В. Иванова (2014), академик РАН Ю.В. Лобзин (2015), профессор Л.М. Рошаль (2015), профессор А.С. Кветная (2016).

С 2012 г. в Научно-исследовательском институте детских инфекций введена традиция проведения Актового дня, который начинается с Актовой речи ведущих ученых учреждения. Так, первую в истории учреждения Актовую речь произнес директор института академик РАН Ю.В. Лобзин. Актовая речь в день 85-летия Института называлась «85 лет Научно-исследовательскому институту детских инфекций: этапы большого пути».

В дальнейшем звучали следующие Актовые речи:

— Актовая речь в день 86-летия института «Избранные аспекты медицинской этики в работе педиатра и педиатра-инфекциониста» (В.В. Иванова, 12.03.2013 г.).

— Актовая речь в день 87-летия Института «От вариоляции до вакцинологии» (С.М. Харит, 12.03.2014 г.).

— Актовая речь в день 88-летия Института «Инновации в ведении нейроинфекций у детей (результаты 25-летнего исследования)» (Н.В. Скрипченко, 11.03.2015 г.).

— Актовая речь в день 89-летия Института «Ликвор как биологическая среда для изучения и диагностики инфекционных заболеваний нервной системы (по результатам 30-летних исследований)» (Л.А. Алексеева, 16.03.2016 г.).

За годы существования института (с 1927 г.) его директорами были профессора А.А. Матушак (1927–1928), А.Я. Гольдфельд (1928–1929), В.Н. Иванов (1929–1941), С.К. Кунин (доцент, 1941), А.Б. Воловик (1942–1949), Л.С. Кутина (1958–1961), А.Л. Либов (1961–1966), В.Н. Бондарев (1966–1971), Г.А. Тимофеева (1971–1975), В.В. Иванова (1975–2008), Ю.В. Лобзин (с 2008 г. по настоящее время).

Научная деятельность в институте за период 1927–2012 гг. проводилась под руководством заместителей директора по научной работе профессоров Г.Н. Тейтельбаума, М.Н. Небытовой-Лукьянчиковой (1955–1964), Т.М. Торосова (1965–1971), В.М. Леонова (1972–1978), А.Д. Швалко (1979–

1997), Н.В. Скрипченко (с 1997 г. и по настоящее время).

Учеными секретарями института были А.Л. Громковская (1966), к.м.н. Е.А. Лакоткина (1967), к.м.н. Н.И. Лукаш (1967–1973), к.м.н. В.П. Дриневский (1974–1981), к.м.н. Э.Е. Кузнецова (1981–1992), к.м.н. Г.Г. Тарасова (1992–2008), В.М. Волжанин (с 2008 г. и по настоящее время). Именно они были и остаются инициаторами и организаторами многогранных и многоплановых научных исследований в институте, координаторами подготовки уникальной генерации ученых-инфекционистов, отличающихся не только высоким уровнем знаний, навыков, но и особым менталитетом, достоинства которого всегда были необходимы практическому здравоохранению.

Главными врачами клиники института в разные годы (1927–2012 гг.) были: А.Б. Воловик (1942–1944), Н.И. Силкина (1961–1966), Л.Д. Борисова (1967), И.Г. Койфман (1967–1976), В.И. Рыжков (1977–1980), Л.А. Черная (1980–1984), В.И. Феокистова (1985–2008), к.м.н. В.И. Самойлова (с 2008 г. по настоящее время).

Заместителями главных врачей по медицинской части в разные годы были: И.В. Демченко (1970–1981), к.м.н. Е.М. Кошиль (1984–2008), В.В. Карасев (с 2008 г. по настоящее время). С 2009 г. заместителем главного врача по клинко-экспертной работе назначен к.м.н. Н.В. Моргацкий, а с 2010 г. заместителем главного врача по развитию медицинской помощи назначена к.м.н. М.А. Вашукова, затем д.м.н. И.Н. Лесная.

Главными медицинскими сестрами в разные годы были: Р.В. Степанова (1967–1985), Т.И. Пахомова (1986–2008), Г.С. Лазаренко (с 2008 г. по настоящее время).

Таким образом, в настоящее время Детский научно-клинический центр инфекционных болезней является головным учреждением, разрабатывающим стратегию и тактику оказания медицинской помощи детям, страдающим инфекционными заболеваниями, а также важнейшим звеном Национальной системы биологической безопасности в стране. Ввод в эксплуатацию новых корпусов в канун 90-летнего юбилея Научно-исследовательского института детских инфекций рассматривается коллективом института и медицинской общественностью как большой вклад Министерства здравоохранения и Правительства Российской Федерации в дело борьбы за здоровье детского населения нашей родины.

Сотрудники Центра готовы и впредь продолжать активную деятельность, направленную на развитие новых направлений диагностики, терапии, реабилитации, профилактики инфекционных и паразитарных заболеваний, повышения качества оказания медицинской помощи, укреп-

ления международного авторитета российской науки и здравоохранения. Многолетний опыт нашей работы, сплоченность высокопрофессиональных кадров, постоянный поиск новых технологических решений, активное увеличение объема оказываемых услуг и работа на перспективу обеспечивают стабильное экономическое состояние учреждения. Мы стремимся сохранять традиции, наработанные деловые партнерские отношения, приобретать и развивать новые. Прошлое и на-

стоящее Научно-исследовательского института детских инфекций, являющегося единственным в стране учреждением подобного профиля, всегда диктовала жизнь. Служение спасению жизни детей на всех этапах развития определяло приоритет научных исследований. Существующие традиции, наличие проверенного кадрового потенциала в сочетании с опытным руководящим составом в учреждении, вера в коллектив позволяют уверенно смотреть в будущее.

Авторский коллектив:

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 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 Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru.

Волжанин Валерий Михайлович — ученый секретарь Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru.

Всероссийский ежегодный конгресс

Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика

Научные направления:

- Вопросы эпидемиологии и социальной значимости инфекционных болезней в педиатрии.
- Организация медицинской помощи при инфекционных болезнях у детей
- Нейроинфекции
- Вирусные инфекции
- Бактериальные инфекции
- Паразитарные болезни
- Микозы
- Госпитальная инфекция
- Проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия
- Врожденные инфекции
- Профилактика инфекционных заболеваний у детей

Место проведения:
Санкт-Петербург, пл. Победы, д.1,
метро «Московская»,
гостиница «Пулковская»

Научный комитет
Детский научно-клинический
центр инфекционных болезней
197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Проф. Попова, д. 9
тел.: +7(812) 347 6453
факс: +7(812) 234 9691
e-mail: scs@niidi.ru

Административный секретариат
Регистрация, аккредитация, размещение,
культурная программа
СПб ОО «Человек и его здоровье»
тел./факс: +7(812) 380 3155
тел.: +7(812) 380 3156
e-mail: welcome@congress-ph.ru

12 - 13 октября 2017 года

www.congress-ph.ru



Санкт-Петербургская научная общественная организация
«Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся
инфекций» (СПб НОО «Центр изучения инфекций»)



Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Детский научно-клинический центр инфекционных
болезней ФМБА России»

ЯПОНСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ – XXI ВЕК

Е.П. Лукин

48-й Центральный научно-исследовательский институт, Сергиев Посад-6,
Московская область, Россия

Japanese encephalitis – XXI century

E.P. Lukin

48 Central Science Research Institute, Sergiev Posad-6, Moscow Region, Russia

Резюме

Цель: представить современное представление о японском энцефалите как самостоятельном природно-очаговом заболевании.

Метод исследования: поисково-аналитический.

Японский энцефалит — классическое природно-очаговое заболевание обширного ареала Юго-Восточной Азии. Его очаги, активно действующие круглый год, привязаны к островам Зондского архипелага и Малайзии. Отсюда птицы, ежегодно мигрирующие по Австрало-Азиатскому пути сезонных перелетов, выносят вирус, в том числе и новых генотипов, в северном и северо-восточном направлении. В эндемичных странах 85,9–96,0 % заболевших составляют дети и подростки от 2 месяцев до 10–15 лет. Летальность — 10–30 %. Специфическое лечение отсутствует. Вакцинация эффективна. Население общего ареала японского энцефалита вакцинозависимо. Природный очаг в Приморском крае Российской Федерации самоликвидировался.

Ключевые слова: японский энцефалит, вирус, экология, переносчики, эпидемиология, заболеваемость, клиника, профилактика.

Abstract

The aim: to present the current understanding of Japanese encephalitis as separate natural focal disease.

Method of investigation: search-analytical method.

Results. Japanese encephalitis is a classic natural focal disease of the vast area in South-East Asia. Its foci are active throughout the year, and are linked to the islands of the Sunda Islands and Malaysia. From here, the birds annually migrate through the Australasian seasonal flights route and bring the virus out, including new genotypes, to the north and north-easterly direction. In endemic countries, 85,9–96,0 % of the patients are children and adolescents from 2 months up to 10–15 years of age. Mortality rate is 10–30 %. Specific treatment is not available. Vaccination is effective. The population of the total area of Japanese encephalitis is vaccine-dependent. The natural focus in Primorsky Krai of the Russian Federation has been self-eradicated.

Key words: japanese encephalitis, virus, ecology, vectors, epidemiology, morbidity, clinic, prophylaxis.

Определение болезни

Японский энцефалит (ЯЭ) — природно-очаговая, зооантропонозная, трансмиссивная инфекция с комариным фактором распространения. У 1–5% инфицированных людей развивается острое лихорадочное заболевание с энцефалитом и неврологическими поражениями, у остальных — стертая, инаппарантная форма. Последняя может быть выявлена по специфическим антителам, присутствию вируса или фрагментов нуклеиновых кислот в крови обследуемых.

Код болезни по МКБ-10: А-83,0.

Синонимы: комариный, летний, осенний, осенне-летний, русский, азиатский, японский энцефалит; японский энцефалит Б, японская инфекционная анемия лошадей.

Современное наименование: японский энцефалит (русс.), japanese encephalitis (англ.).

История проблемы

Как своеобразное заболевание ЯЭ известен в Японии с 1871 г. [1–3], в России — с сентября 1938 г. [2], в самостоятельную нозоформу выделено А. Канеко в 1924 г. и, независимо, в том же году Р. Инада [4]. Возбудитель изолирован из мозга умершего от энцефалита человека Х. Хайяши в 1934 г. [2–4], в России вирус впервые выделен А.К. Шубладзе (1940 г.), А.А. Смородинцевым и В.Д. Неустровым (1941 г.) [2].

В 1930–1960-е гг. изучены клиника болезни, ее патогенез и патоморфология, эпидемиология, экология вируса, определен первоначальный ареал возбудителя, сформулированы основы специфической и неспецифической профилактики [1–9]. С 1960-х гг. по настоящее время из-за недостаточности национальных ресурсов профилактика медленно внедряется в практику здравоохранения

эндемичных по ЯЭ стран [10]. С началом XXI в. продолжается изучение проблемы с привлечением геномолекулярных методов исследования; для диагностики используют быстрые методы — иммуноферментный анализ (ИФА) и полимеразную цепную реакцию [11, 12].

В Российской Федерации (РФ), преемнице СССР, с энцефалитом новой этиологии встретились при изучении клещевого энцефалита среди военнослужащих в Приморском крае в 1938 г. [1–6]. «Полной неожиданностью была жестокая эпидемия энцефалита среди контингентов, находившихся в основном в районе о. Хасан. Исследование этиологии этого заболевания, начатое нами самостоятельно и затем продолженное совместно с прибывшей экспедицией Наркомздрава СССР, положило начало достоверному выявлению появления неизвестного ранее для Приморского края заболевания — японского энцефалита. В первоначальной работе по изучению японского энцефалита на Дальнем Востоке принимали участие А.А. Смородинцев, М.Б. Кроль, П.Г. Сергеев, А.И. Дробышевская, В.Д. Неустроев, К.П. Чагин, А.К. Шубладзе, В.А. Эскин, И.С. Альтшулер, П.М. Альперович, Л.С. Лейбин и др. Кстати, первым высказал предположение о возможности наличия японского энцефалита у поступивших больных невропатолог профессор М.Б. Кроль» [6].

За пределами Японии и РФ ЯЭ, «азиатский» и «летний» энцефалит был выявлен на о. Тайвань в 1931 г., в Южной Корее — в 1946 г., затем последовательно в 20 странах Юго-Восточной Азии с 1955 г. (Индия) по 1995–1996 гг. (Австралия, Папуа — Новая Гвинея) [10]. В Индии, например, вспышки заболевания первоначально зарегистрировали в 2 южных штатах Тамил-Наду и Андхра-Прадеш в 1935 г., затем с 1973 по 1982 г. на северо-востоке, севере и западе в 7 из 22 административных территорий страны [13, 14].

Возбудитель

Возбудитель — РНК-содержащий вирус. Вместе с вирусами лихорадки Западного Нила (универсальное распространение, кроме Антарктиды и

Арктики), долины Муррей (Австралия), Сент-Луис (Америка) и других (Усугу), менее значимых для патологии человека арбовирусов, таксономически формирует группу вирусов японского энцефалита рода *Flavivirus* семейства *Flaviridae* [15].

В основе разделения вирусов этой группы лежат различия в последовательностях преембранного оболочечного (Е) и неструктурных (NS) протеинов. Прототипным штаммом вируса ЯЭ избран изолят Накаяма, выделенный от умершего больного в Японии в 1935 г.

Строение и организация внутри- и внеклеточных вирионов вирусов комплекса ЯЭ, их генома, способ репликации изучены. Вирион содержит нуклеокапсид, заключенный во внешнюю липидо-содержащую оболочку с поверхностными шипиками. Диаметр вириона — 40–70 нм. Геном состоит из молекулы позитивной инфекционной одноцепочечной РНК длиной 11 kb.

Полипротеин сформирован тремя структурными белками: капсидным (G), мембранным (M) и оболочечным (E), а также неструктурными — NS1, NS2A, NS2B, NS4A, NS4B и NS5. По сравнению с ДНК-, РНК-вирусами присущ высокий уровень мутаций и, соответственно, значительный потенциал для быстрой эволюции [16].

Репликация происходит в цитоплазме клеток-мишеней, сборка включает этап отпочковывания от мембраны хозяйской клетки. Вирусы комплекса ЯЭ размножаются в организме позвоночных, членистоногих, а также в клеточных культурах из их тканей. Накопление вируса в них достигает 10^7 – 10^{10} ТЦПД₅₀ (БОЕ₅₀) в мл субстрата.

Некоторые различия в геноме вирионов ЯЭ позволили разделить изоляты на 5 основных генотипов с аббревиатурами в их названии от GI до GV. Наиболее древней геногруппой, рассматриваемой в качестве предшественницы всех последующих генотипов, считают изоляты вируса индонезийского происхождения IV генотипа, поскольку исключительно в Индонезийско-Малазийском регионе циркулируют вирусы всех 5 известных генотипов, включая GV. Кроме того, генотип IV обнаруживают только в этом районе (табл. 1) [16–18].

Таблица 1

Географическое распределение генотипов вируса японского энцефалита, выделенных с 1935 по 2010 г. [12, 16–20]

Страна выделения	Генотипы					Всего изолятов
	GI	GII	GIII	GIV	GV	
Индонезия, Малайзия, Сингапур	5	22	18	10	2	57
Австралия, Новая Гвинея	3	23	—	—	—	26

Окончание таблицы 1

Страна выделения	Генотипы					Всего изолятов
	GI	GII	GIII	GIV	GV	
Тайвань, Филиппины	39	1	109	—	—	149
Таиланд, Камбоджа, Вьетнам	39	4	34	—	—	77
Япония, Корея, Китай	27	—	120	—	—	147
Индия, Непал, Шри-Ланка, Китай	27	36	—	—	—	63
Всего:	140	50	31	10	2	519

* Сообщается о делении GI на подгруппы GIa и GIb [17] и дополнительно всей группы ЯЭ до 8 субкластеров [23].

Дивергенция полного генома индонезийских изолятов от геномов других групп находится по нуклеотидам в пределах 17,4–9,6%, по белку — 4,8–6,5% [12]. Изоляты, выделенные в штате Горакпур, Индия, во время вспышки 2005 г., были гомологичны между собой на 99,0%, с прототипным штаммом Накаяма — на 95,6%, первым индонезийским изолятом 1956 г. — на 94,6% [19].

Строгой привязанности конкретного генотипа к определенной территории, по-видимому, не существует. До середины 1990-х гг. генотип GIII превалировал в Японии, Южной Корее, Тайване, Вьетнаме, Шри-Ланке, Филиппинах. Все изоляты вируса, выделенные в Индии с 1958 по 2005 гг., принадлежали к геногруппе GIII [19], изоляты 1996–1998 гг. из Папуа — Новой Гвинеи — к GII [20]. Отмечено социркулирование вирусов GI и GIII в Китае [22], Тайване, Японии и других странах [23]. Внедрение GI в ареалы вируса ЯЭ во Вьетнаме, Китае, Таиланде, Южной Корее и Японии и замещение генотипа GIII во Вьетнаме, Таиланде и Японии назвали феноменом «шифта генотипов» [20, 23, 24].

Очевидно, что распространение вирусов GI проходило из тропических очагов Индонезии — Малайзии в общем направлении на север, северо-восток и юго-восток азиатского континента и, вероятно, осуществлялось птицами водно-околоводного комплекса, мигрирующими ежегодно по Азиатско-Австралийскому пути их сезонных пролетов [19, 22, 24–26]. В южном направлении вирус генотипа GI распространился из островов Зондского архипелага (Бали, Ява) через Папуа — Новую Гвинею и Торресов пролив в северную часть провинции Квинсленд, Австралия. Несомненно, интродукция генотипа GI совершается из тропического региона в субтропический и далее на территории умеренного климата [12, 21, 27].

Полагают, что вирусы генотипов GI и GIII свойственны территориям с эпидемическим проявле-

нием инфекции, тогда как вирусы GII и GIV ассоциированы с эндемической заболеваемостью. Однако на эндемичной территории Южного Китая во время вспышки 2006 г. (66 заболевших) одновременно циркулировали вирусы ЯЭ GI и GIII. Необычным был возраст пациентов: 86% из них старше 30 лет [28]. На территории Тайваня генотип GI впервые обнаружен в 2008 г. В тот период времени на острове все еще доминировал вирус GIII [18]. Из вышеизложенного очевидна множественность интродукции вируса GI в старые ареалы возбудителя. Эти данные меняют представление о том, что «родиной» ЯЭ являются природные очаги в Японии и его распространение проходило по прибрежным территориям южных морей от Японии через Корею и Китай в общем направлении на юго-запад Азиатского континента [3, 4].

Ареал вируса

Ареал вируса ЯЭ значительно больше, чем территории регистрации больных, поскольку инфицирование людей не всегда заканчивается клинически выраженной болезнью. В отсутствие вспышек ЯЭ часто ошибочно диагностируется как одна из характерных для Юго-Восточной Азии инфекция (лихорадка денге, энтеровирусная инфекция, острый асептический энцефалит — acute encephalitis syndrome (англ.) (AES) [29, 30]. Ареал окончательно не сформировался. Он продолжает расширяться на север и запад по штатам Индии, долинам Непала, провинции Тибет Китая, на юг от природных очагов на Яве и Бали через Папуа — Новую Гвинею, Торресов пролив — в Австралию [31–34].

Географически общий ареал ЯЭ представлен территорией 24 стран от Японии (исключая о. Хоккайдо) до Австралии (север — юг) и островов западной части Тихого океана до Пакистана (восток — запад), на которой выделяют два региона с экологическими отличиями в циркуляции вируса. В странах с умеренным климатом между

23° и 43° с.ш. (Япония, Корея, Китай, Непал), в которых накопление популяции комаров с высокой инфицированностью наступает в конце теплого сезона года, вспышки энцефалита возникают, соответственно, в августе — октябре. На территориях субтропического и тропического пояса, где вирус выделен в очагах между 1° и 3° с.ш. (Малайзия, Южная Индия, Южный Тайвань, Папуа — Новая Гвинея), переносчики активны в течение всего года. Эпизоотическая трансмиссия вируса совершается непрерывно и сопровождается заболеваниями людей [10, 35].

Соответственно, в общем ареале вируса ЯЭ существует два цикла сохранения популяций вируса. Один из них связан в природных очагах с рукокрылыми (крыланами и летучими мышами), дикими свиньями, птицами разнообразных видов и комарами 6–20 видов [25, 36–41]. Вирус сохраняется в многократно повторяющемся цикле трансмиссии: рукокрылые — комары — свиньи (птицы) — комары. У 12,8% рукокрылых восьми видов, отловленных в 2004–2007 гг. в шести провинциях южного Китая [36], а также у 35,4% диких азиатских мангустов на о. Окинава (Япония) [40] были обнаружены специфические антитела к вирусу ЯЭ, что подтверждает причастность этих представителей фауны к сохранению вируса в природных очагах. Человек, лошади, крупный рогатый скот (буйволы, коровы) являются «тупиковыми» для вируса хозяевами вследствие низкой вирулемии, недостаточной для заражения интактной популяции комаров. Дикие же птицы, наоборот, нескольких видов водно-околоводного комплекса, особенно отряда аистообразных (аисты и цапли всех видов) являются амплификаторами вируса, значительно увеличивающими его количество и присутствие в природе [2, 7, 8, 32, 39]. Участие цапель в циркуляции вируса доказано неоднократно выделением от них вирулентных изолятов, а также по обнаружению специфических антител. Доля инфицированных цапель к концу сезона в наблюдениях вблизи Токио, Япония, возрастала до 47,0%, ночной кваквы — 63–67% [42].

В синантропном цикле циркуляция вируса поддерживается с участием ежегодно мигрирующих крупных птиц водно-околоводного комплекса (аистов, цапель), домашних свиней и комаров различных видов. Домашние свиньи рассматривают в качестве «сигнализаторов» появления и движения вируса ЯЭ в том или ином районе, включая эндемические (Ява, Бали) и как наиболее эффективные амплификаторы вируса [7, 43–46]. Занос вируса в синантропные биоценозы за пределы тропического пояса осуществляется ежегодно мигрирующими птицами, от которых орнитофильные комары рода *Culex*, охотно нападающие на аистов и цапель, гнездящихся вблизи жилищ человека, переносят

инфекцию на поросят и людей. Формируются новые очаги инфекции с участием свиней и птенцов [5, 7, 14, 42–46]. Особенно возрастает инфицированность диких свиней: в префектуре Хиросима (о. Кюсю, Япония, умеренный климат) к концу сезона она достигла 70% [37], в тропическом поясе (острова Бали и Ява) ежемесячный прирост инфицированных свиней-сентинелей составил 11% и 2% соответственно [46]. В Таиланде процент животных с антителами постепенно возрастал с 0 в январе до 93% в начале июля [47]. В результате в синантропных очагах в течение сезона заражаются новые генерации комаров с возрастанием доли инфицированных в их общей популяции.

Высокая чувствительность различных видов аистов и цапель, особенно ночной кваквы, к вирусу ЯЭ, достаточная вирусемия, ежегодное обновление за счет птенцов и молодых птиц, их значительная численность в странах Юго-Восточной Азии, в том числе на Тайване, в Южной Корее, Японии, создают дополнительную базу для сохранения вируса и расширения его общего ареала. Это происходит при ежедневных перелетах аистовых птиц для прокорма (до 20 км) и при сезонных миграциях за многие тысячи километров от мест зимовок [42].

Общий ареал вируса ЯЭ охватывает страны с развитым рисосеянием и свиноводством. Теплый, влажный климат в сочетании с длительным застоем воды на полях риса, тесное общение участников эпизоотологического и эпидемиического процессов способствуют существованию возбудителя в центре ареала в Юго-Восточной Азии — в естественных природных очагах Индонезии — Малайзии. Горы, тропическая растительность с многочисленными укрытиями для рукокрылых и дикой фауны, а также многолетнее террасирование склонов под новые посадки риса создают условия для существования переносчиков без диапаузы и тем самым для сохранения и распространения вируса как вида. Гораздо реже вирус встречается в Непале и Тибете: территориях, отдаленных от его активных природных очагов в тропиках.

Изменения в триаде условий существования природных очагов ЯЭ в активном состоянии (рисосеяние, свиноводство, климат) отражаются на состоянии биоценоза, что, в свою очередь, влияет на перспективу его сохранения. В частности, природный очаг в Приморском крае РФ, существовавший с 1938 по 1965–1966 гг., к настоящему времени самониквидировался. Последние случаи заболевания людей в нем зарегистрированы более 50 лет назад [48]. Его деградация обусловлена постепенной депрессией доминантного переносчика вируса ЯЭ, а именно *Culex triteniorhynchus* (*C. tritaeniorhynchus*) в Приханкайском районе вследствие прекращения рисосеяния и упадка свиноводства.

По данным Росстата, осенью 2015 г. в Хасанском районе на учете на двух свинофермах числилось всего 836 свиней. Исчезли условия для кладки яиц и созревания личинок комаров, а также прокорма взрослых переносчиков. С 80% в 1940-е гг. доля *C. tritaeniorhynchus* снизилась до 0,15–0,75%, в августе – сентябре 1969 г. этот вид исчез из общего сбора комаров, отловленных с животных-сентинелей [49]. Особенно неблагоприятное влияние оказало исчезновение полей риса, так как численность и возможность существования комаров этого вида находятся в прямой линейной зависимости от площади рисовых полей [50].

Полагают, что на северные территории ареала вирус ЯЭ ежегодно заносится мигрирующими птицами из мест их зимовок, географически совпадающих с Индонезией – Малайзией, где природные очаги вируса находятся в активном состоянии в течение всего года. Вирус циркулирует круглогодично. Инфекция у птиц протекает бессимптомно, в отличие от лихорадки Западного Нила, с выраженной вирусемией, что не препятствует их перелетам [2, 51]. Предполагается также, что занос вируса на новые территории может происходить с инфицированными комарами рода *Culex*, переносимыми воздушными потоками. Их обнаруживали в Желтом море в 250–380 км от побережья [25].

Экология. Переносчики, их взаимоотношение с вирусом

Наиболее чувствительны к инфицированию вирусом ЯЭ комары рода *Culex*. Для них характерны теплолюбивость и привязанность к увлажненным местам и заболоченным ландшафтам [4, 13, 44]. Они хорошо воспринимают вирус. Доля зараженных особей в эксперименте достигает 91–100 [52, 53], в природе – 0,3–12,8% [44, 54]. Инфицированные *C. tritaeniorhynchus* живут столь же долго, что и незараженные, – до 80 суток, после чего начинается их естественное отмирание. При присасывании к прокормителю они передают возбудитель в 8–100%, против 7–52% для комаров *Aedes aegypti* (*A. aegypti*) и *A. triseriatus* [53]. Виды *C. tritaeniorhynchus* и *C. gelidus* – зоофильны.

Из характеристики эколого-эпидемиологических особенностей ЯЭ на различных территориях ареала следует, что доминантные виды *Culex*, с которыми связана естественная трансмиссия вируса, в зависимости от географического местоположения территории очага, меняются: от *C. tritaeniorhynchus* в Японии, Южной Корее, северо-востоке Китая, о. Окинава – на *C. fuscocerphalus*, затем – *C. gelidus* – *C. tritaeniorhynchus* в Таиланде и Малайзии, *C. tritaeniorhynchus* + *C. vishnui* на юго-востоке Индии и в Неапале и, наконец, в тропической зоне в направлении к Австралии – на

C. annulirostris при участии *A. vigilax* [13, 27, 44, 51, 54, 55]. На территории Индии вирус ЯЭ выделен от 16, Китая – 20 видов комаров. К наиболее активным переносчикам относят виды *C. tritaeniorhynchus*, *C. vishnui* и *C. pseudovishnui*. От них чаще всего выделяли вирус. Преваляровал (30,8 – 74,6% от общего сбора) *C. tritaeniorhynchus* [29, 55]. На полуострове Кейп-Йорк, север штата Квинсленд, Австралия, где вирус ЯЭ впервые обнаружен в 1995 г., доминантным переносчиком является *C. annulirostris*. Этот вид комаров нападает на птиц и диких свиней, от которых он и инфицируется. Дистанция его разлета в среднем 1,5; в отдельных случаях – до 12 км, что, с учетом его преобладания в сборах (до 94%), дает основание считать данный вид наиболее вероятным переносчиком вируса ЯЭ в джунглях Юго-Восточной Азии [44].

В зимнее время возбудитель сохраняется в теле комаров. С наступлением тепла в их организме после кровососания начинается размножение вируса. Он проникает в слюнные железы. Спустя 12–14 дней (так называемый «внешний инкубационный период») комары способны передавать его очередному прокормителю. Потомству комаров вирус передается трансовариально. Как и при других комариных лихорадках (денге, желтой, лихорадке долины Рифт), снижение температуры в окружающей среде ниже 13–18 °C удлинит или даже препятствует развитию вируса в теле переносчика. Показано, что содержание инфицированных *C. tritaeniorhynchus* при температуре 28 °C обеспечивает проникновение вируса в слюнные железы к 7-м, а при 20°C – лишь к 30-м суткам. Минимальной для размножения вируса в организме комаров является температура 22°C, оптимальной – 28°C при влажности 80–90%. Эти параметры в увлажненных местах (болота, водоемы, залитые водой рисовые поля и другие поливные культуры) наиболее благоприятны для размножения комаров. Выплаживание *C. tritaeniorhynchus* из яиц происходит исключительно в водоемах с пресной водой, тогда как комары *A. togoi* могут размножаться в лагунах и озерах с соленой водой [4].

В эндемичных районах появлению заболевания среди людей обычно предшествует жаркая безветренная погода с высокой влажностью, что благоприятствует выводу и массовому вылету комаров. В этот период в природных очагах инфекции плотность комаров и их активность максимальны. В течение 1 ч на человека могут напасть 300–800 особей, из которых до 15% могут быть инфицированы [5, 29, 56]. Комары предпочитают нападать в сумеречное и ночное время суток. Дистанция их разлета в поисках прокормителя, в частности для *C. tritaeniorhynchus*, до 4, самок – до 12, в среднем – 1,5 км [44, 50]. Инфицированность популяции комаров не является постоянной величиной. После зимовки доля зараженных в течение лета

в их общей популяции постепенно нарастает до 1:2 — 1:20.

У свиней после присасывания на 2–3-й день без клинического проявления инфекции развивается вирусемия до титров 2,5–2,6 lg LD₅₀/0,03 мл крови, что обеспечивает дальнейшую трансмиссию вируса без нарушения жизненного цикла комаров в цепи позвоночное — комар — позвоночное. Уровень трансмиссии выше в том случае, когда комары насыщались на поросятах (83–92%, в сравнении с кровососанием на зараженных цыплятах (48–57%). У комаров, напивавшихся на инфицированных свиньях или цыплятах, концентрация вируса (3,8–5,8 lg LD₅₀/комара) вполне достаточна для дальнейшей передачи вируса интактным позвоночным [57].

В умеренном климатическом поясе (Япония, Корейский полуостров, северо-восток Китая, долины Непала) восстановление численности неинфицированных и инфицированных популяций комаров после зимовки происходит в мае — июне с наступлением теплой погоды. В эти месяцы доля инфицированных незначительна, в июне — июле происходит восстановление и возрастание доли зараженных. В данном процессе первостепенную роль играют домашние свиньи как наиболее привлекательные и доступные для *C. tritaeniorhynchus* прокормители с высокой вирусемией (2,5–2,6 lg LD₅₀/0,03 мл крови) [42]. Дополнительную роль в процессе нарастания общей инфицированности комаров играют птицы из отряда аистовых, а также наземного образа жизни (перепела, серые куропатки, фазаны). В июле — августе инфицированность свиней нарастает, достигает своего наивысшего уровня (98–100%), что сопровождается спустя 2–3 недели заболеваниями людей. Такая последовательность прослежена, в частности, в Японии (вспышка 1964 г.), когда инфицированность свиней-сентинелей возросла с 1 в июне до 20 в июле и к 100% в середине августа. Инфицированность *C. tritaeniorhynchus* на первой неделе августа достигла 66% и сопровождалась заболеваниями людей. Интервал между пиком инфицированности свиней и пиком заболеваемости людей в данной вспышке составил 18 суток. Она продолжалась 30 дней, заболело 114 человек с летальностью 33% [58].

Наращение иммунной прослойки свиней как свидетельство скрытого их инфицирования вирусом ЯЭ было также прослежено в Приморском крае РФ с 0,1 в начале августа до 25,6% в октябре [45], а также в Индии [14] и на о. Тайвань [59].

Ареал заболевания определяется областью распространения его доминантных переносчиков — комаров рода *Culex*, инфицированных вирусом ЯЭ.

Заболеваемость людей и ее распределение по территориям

Заражение позвоночных и человека, чувствительных к инфекции, происходит путем прямой передачи вируса инфицированными комарами во время акта кровососания. Жаркая погода с относительной влажностью 80–90%, сумеречное время дня и ночная темнота в отсутствие сильного ветра благоприятны для их наибольшей активности, вылета из укрытий и нападения. Удельный вес человека как прокормителя переносчиков в очагах инфекции — не выше 1%. В дома за ночь проникают лишь единичные экземпляры кровососов. Они предпочитают нападать на позвоночных, находящихся вне помещений [54].

Эпидемический сезон

Эпидемический сезон начинается с периодом дождей, с мая по декабрь, в зависимости от территории [4, 5, 6, 13]. В дождливую теплую погоду возрастают популяции комаров после зимовки, увеличивается доля инфицированных. Появлению заболеваний среди людей предшествует возрастающая трансмиссия вируса среди домашних свиней. Обычно между появлением сероположительных по вирусу ЯЭ животных и больных людей проходит 14–18 дней. Этот период равен внешнему инкубационному периоду у переносчиков, в организме которых завершается проникновение вируса в слюнные железы. Поскольку в Индо-Малазийском регионе дождливая погода определяется муссонами в течение всего года, исключая 2–3 месяца прохладной зимы [8, 60], то эпидсезон в этом регионе продолжается целый год. На северных территориях (Япония, Южная Корея, Приморье РФ) (~1938–1965 гг.) — 30–90 дней [5, 9, 20]. Очевидно, что сезонность заболевания и длительность эпидемиологического периода определяются географическим расположением страны.

Вне Юго-Восточной Азии и островов западной части Тихого океана природные и синантропные очаги ЯЭ отсутствуют. Если заболевания иногда и возникают, то исключительно среди непривитых лиц, посетивших страны вышеуказанного региона: среди граждан России (1969–1992) — 4, США (1973–2008) — 15, туристов из Скандинавских стран и Дании — 4 случая [61, 62]. Наибольшее число заражений связано с посещением Таиланда (n=19), Индонезии (n=8), Китая (n=7). Продолжительность пребывания в эндемичной стране у 13 заболевших туристов была от 10 до менее 28 дней, у 24 — ≥1 месяца [62].

В зоне риска заболевания проживает около 3 млрд человек; ежегодный прирост населения, не подвергающегося вакцинации и не перенесшего в прошлом инфекцию, пополняет контингент

общей популяции людей региона с высокой вероятностью инфицирования. Предположительно в 24 странах региона с риском инфицирования вирусом ЯЭ клинически выраженная форма болезни развивается у 67,9–175 тыс. человек, из них 10 000–15 000 (20–30%) человек умирают, у половины выживших развиваются серьезные неврологические осложнения [10, 22, 25, 63, 64].

До начала широкой вакцинации населения эндемичных стран в 1960–1980-е гг. крупные вспышки болезни с охватом 1–8 и более тысяч человек периодически возникали в Японии, Южной Корее, Вьетнаме, провинциях Китая, в нескольких штатах Индии и в Таиланде [29, 58, 63]. Они, как правило, совпадали с дождливой погодой и были привязаны к сельскохозяйственным районам с развитым рисосеянием и свиноводством. В конце XX — начале XXI вв. определился центр активных природных очагов, приуроченных к островам Зондского архипелага (Бали, Ява), где происходит круглогодичная трансмиссия вируса.

По эпидемиологическим особенностям общего ареала ЯЭ его разделили на эпидемическую и эндемическую части. К эпидемической относят страны в его северной части: Бангладеш, Бутан, Китай, Тайвань, Японию, Южную и Северную Корею, север Таиланда, Пакистан и Россию [10]. По Пакистану, Бутану и Северной Корее какие-либо данные по заболеваемости отсутствуют [10], что же касается Приморского края РФ, то за годы проявления ЯЭ в этом районе известно о 816 случаях болезни: 1938–1943 гг. — 800, 1959 г. — 7, 1965 г. — 9 [48]. Для этой части общего ареала заболеваемости ЯЭ характерны типичная сезонность и неожиданность вспышек.

Эндемическая часть охватывает страны южной части общего ареала — Австралию, Бирму, Бруней, Камбоджу, Индонезию, Лаос, Малайзию, Папуа — Новую Гвинею, Филиппины, Сингапур, Южный Вьетнам, Южный Таиланд, Южную Индию, Тимор-Лесте, Шри-Ланку. Этой части свойственны спорадические случаи болезни на протяжении всего года. Ежегодная иммунная прослойка за один эпидемический сезон возрастала на 4–10%, на некоторых — в 4,6 раза [9, 59, 64], к 7 годам жизни детей — у 32,0, к 11–14 — у 67% и более, например на Тайване.

В Индии ЯЭ эндемичен для 8 штатов из 22, в Китае — для 28 провинций. Небезынтересна ситуация с ЯЭ в Гималаях. На них расположены Непал и китайская провинция Тибет. В Непале ЯЭ известен с 1978 г., с этой даты по 2005 г. в стране зарегистрировано 26 667 случаев с летальностью 20,2%. ЯЭ признан эндемичным для страны. Для его предупреждения введены программы надзора и иммунизации [31–33]. Китайский Тибет до 2009 г. считали свободным от ЯЭ. В настоящее время обна-

ружено присутствие *C. tritaeniorhynchus* (до 71,1% общего сбора комаров до 1900 м над уровнем моря), от них выделен вирус ЯЭ GI. У 22,0–31,1% резидентов и у 33,3% свиней из этой области обнаружены IgM антитела, что доказывает циркуляцию вируса в этом регионе, однако заболевания среди людей не подтверждены [34].

До и после введения практики иммунизации болеют, в основном (85,9–96,0%), непривитые дети в возрасте от 2 мес. до 10 лет и подростки 11–15-летнего возраста. Соотношение заболевших мальчиков и девочек 1,4–2,8 : 1 [13, 19, 22, 29, 65]. Последнее объясняется более длительным пребыванием первых в сумеречное время дня вне дома [13, 25].

Практика вакцинации (в некоторых странах обязательная) в сочетании с созданием специальных диагностических центров и программ надзора, изменением в агротехнике выращивания риса и удалением мест откорма свиней от жилищ человека постепенно приводит к уменьшению общего количества заболеваний ЯЭ в регионе. В Китае, Японии, Южной Корее, Непале, Тайване, Таиланде, Шри-Ланке, где вышеуказанные мероприятия реализуются, заболеваемость ЯЭ либо стабилизирована, либо снижена до минимального (<1 — <20) числа ежегодных случаев [59, 63, 64, 66]. Так, в Японии до введения обязательной вакцинации детей регистрировали 1000 и более больных, после ее введения (1968 г.) в 1991 г. — 90, с 1992 по 2004 г. — менее 10 случаев. Все они возникли у жителей старшей возрастной группы (>40 лет) с пиком больных в возрасте 60–69 лет [66, 67]. В Китае заболеваемость в 2008 г. снизилась по сравнению с 1971 г. в 90 раз: с 20,92/100 тыс. до 0,23/100 тыс. [25].

В Южной Корее после крупной вспышки ЯЭ в 1982 г. (1197 заболевших) была принята программа обязательной вакцинации, и болезнь фактически исчезла в стране: с 1984 по 2004 г. — 55 заболевших. Все пациенты были невакцинированы. За 2001–2014 гг. — 122 случая. Иммунологическая прослойка по 10 провинциям достигла 98,1% [63]. Следует учесть, что в Южной Корее, как и в Японии, выполняется комплекс противокомариных мероприятий, совершенствуется агротехнология выращивания риса и места откорма свиней удаляются от жилых построек. В результате плотность комаров *C. tritaeniorhynchus* и их инфицированность вирусом снизилась до <1,0%. Совокупность этих мер предупреждает возможность возврата вспышек болезни в страну [63].

На Тайване в результате комплекса противоэпидемических мероприятий, включая вакцинацию, заболеваемость снизилась в 70 раз: с 2,05/100 тыс. до 0,03/100 тыс. населения [59]. Ситуация по заболеваемости в Бутане, Лаосе, Мьянме (Бирма), Пакистане, Папуа — Новой Гвинее, Тимор-Лесте,

Филиппинских островах — неизвестна, в Австралии — с 1995 по 2014 гг. — 3 случая [10].

Механизм заражения, патогенез, патологическая анатомия

Манифестную форму ЯЭ рассматривают как остропротекающий «генерализованный геморрагический капилляротоксикоз с экссудативно-пролиферативными процессами в паренхиме мозга, сопровождающийся отеками мозговой ткани» [68]. В центральной нервной системе вирус реплицируется исключительно в нейронах [68]. Изменяется уровень противовоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-10 (IL-10), играющих важную роль в защите нейронов и клеток глии [69]. Процесс протекает в следующей последовательности: вирус инокулируется со слюной комара во время кровососания непосредственно в кровяное русло, частично инактивируется на месте введения, оставшиеся жизнеспособные вирионы распространяются с током крови по всему организму [70]. Как и при других трансмиссивных инфекциях с участием переносчиков (лихорадки Западного Нила, долины Рифт, денге, желтой, Венесуэльской, Крымской и др.), поражаются, в первую очередь, эндотелиальные клетки капилляров и прекапилляров паренхиматозных органов и головного мозга. Происходит преодоление гематоэнцефалического барьера, в патологический процесс вовлекаются ткани головного и спинного мозга. Диффузное поражение сосудистой системы в ее наиболее важной в физиолого-биохимическом отношении части (эндотелиальная выстилка) сопровождается воспалительно-токсическими явлениями. Как следствие — повышается проницаемость сосудов мозга и периферических, питающих сердце и крупные внутренние органы. Преодолев мезенхимальный барьер, вирионы поражают астроциты и клетки глии в головном мозге и, при далеко зашедшем процессе, вызывают их разрушение, частичную пролиферацию, затем репарацию. Одновременно затрагиваются нейроны и их отростки. Повреждение мозга сопровождается отеком, набуханием, дезорганизацией эндотелиальных и других клеток, их дегенерацией. Нарастающий отек отягощает патологию процесса, меняется баланс цитокинов, что приводит к избыточному синтезу простаглиндинов и, как при других инфекциях, неизбежно сопровождается развитием лихорадки [71]. Макроскопически мозг и его оболочки отечны, полнокровны, особенно серое вещество коры, базальные ядра, варолиев мост и продолговатый мозг.

Динамика гистологических изменений может быть представлена следующими фазами процесса:

— поражение пре- и капилляров головного мозга и паренхиматозных органов с возникновением геморрагий различной степени выраженности;

— отек головного мозга и паренхиматозных органов;

— разрушение отдельных элементов нейроглии;

— формирование лимфоидных муфт вокруг пре- и капилляров;

— разрушение и дегенерация нейронов.

Генерализация патологических изменений в сосудистом русле, спинном и головном мозге, мягких оболочках последнего отображается чрезвычайным полиморфизмом клинической картины болезни на фоне лихорадочного состояния и токсикоза. Нередко преобладающее поражение тех или иных отделов головного мозга проявляется в клинической картине болезни. Гистологически они выражены очагами размягчения, вплоть до участков некроза во всех его отделах. Причиной их является нарушение кровообращения в капиллярной сети, связанное с тромбозом и диффузной пролиферацией микро- и макроглии на границах с корой головного мозга и в его более глубоких отделах. На фоне переполненных кровью сосудов, набухания и пролиферации эндотелия, явлений стаза, в патологических очагах формируются многочисленные периваскулярные муфты из лейкоцитов, меняются формы клеток глии, наступает дегенерация нейронов, возникают участки некрозов. Они особенно выражены в коре головного мозга, мозжечке, аммоновом роге; в участках размягчения дендриты и аксоны разрушены, заметна очаговая микроглиальная пролиферация [1, 2, 68]. Смерть наступает в результате инфицирования, дисфункции и деструкции нейронов [72].

Клиника

Патогномоничные для ЯЭ симптомы и признаки болезни отсутствуют [72, 73]. Аналогично другим энцефалитам вирусной этиологии (Сент-Луис, Нипа, лихорадки Западного Нила, клещевого, энтеровирусного) клиническая картина болезни определяется степенью выраженности патоморфологического процесса.

Инкубационный период находится в диапазоне 4–15, продромальный — 1–4 суток. Для последнего характерны утрата аппетита, появление и нарастание головной боли, общей слабости, головокружения, сонливости.

Инаппарантная (стертая) форма инфекции клинически симптомами не проявляется, иногда протекает с незначительными изменениями в здоровье инфицированных. Часто регистрируется как банальная инфекция простудного характера. Количество лиц с клиническим течением колеблется от 1:10 до 1:3000 инаппарантных случаев [5, 8, 11, 13, 58], наиболее частая величина — 1:100.

Полагают, что взрослое население в эндемичных районах приобретает иммунитет вследствие перенесенной в детстве или подростковом периоде инаппарантной инфекции.

При манифестных менингоэнцефалитических формах болезнь начинается остро, внезапным подъемом температуры до 38–40 °С и выше, сопровождается ознобом, сильной головной болью, особенно в лобной области, болями в пояснице, животе, конечностях, тошнотой, общей болезненностью мышц и нервных стволов конечностей. Нередко возникает повторяющаяся рвота, иногда понос. По своей встречаемости при поступлении больных в стационар они распределяются следующим образом: головная боль — у 75, тошнота — 50, рвота — 41,3, миалгия — 3,8, сыпь — 38, диарея — 25, измененное сознание различной степени — у 62% [65]. Наиболее выраженными симптомами при госпитализации взрослых больных ($n = 1282$) на 3-й день болезни были измененное сознание (вплоть до комы — 96%), конвульсии (86%) и головная боль (85%). Другие неврологические изменения включали гиперкинетические движения (46%), признаки паралича (17%), патологические отклонения со стороны глаз (48%) [74]. При неврологическом осмотре выражены ригидность мышц затылка и другие менингеальные знаки, гиперемия и отек диска зрительного нерва, признаки церебральной гипертензии, суженность зрачков, повышение сухожильных рефлексов [1, 4, 74, 75].

Лихорадка, в зависимости от степени тяжести, сохраняется в течение 7–10 суток. Характерен внешний вид больных: «маскообразность» и пастозность лица, его ишемия, гиперемия конъюнктив [1, 2, 5, 13, 65]. Средний период между появлением заболевания и поступлением в госпиталь во время вспышек в Индии составлял 5,7 дня [65].

Появляется и быстро нарастает неврологическая симптоматика. Больной лежит в постели на спине или на боку со слегка запрокинутой головой, прижатые к груди руками, несколько согнутыми или прямо вытянутыми ногами. Развиваются фотофобия, сонливость, вялость, ригидность мышц затылка, нарушается сознание. Они по мере подъема температуры быстро нарастают. Среди многочисленных симптомов острого периода наиболее частыми (в процентах) являются: менингеальные явления — 100%, ступор — 80%, сопор — 32%, психическое возбуждение, часто с бредом — 27%, дрожание — 30%, патологические рефлексы — 23%, бульбарные расстройства — 27%, парезы лицевого нерва — 20%. В некоторых эпидемиях до 37,9% больных поступали в госпиталь в коматозном состоянии с нарушением нормальной двигательной деятельности у 48,5% заболевших и конвульсиями к 20,1% [13, 65].

Расстройства психического и неврологического характера нарастают. В неосложненных случаях они исчезают к моменту выписки из стационара. Так, у некоторых больных наблюдается бред с двигательным возбуждением и бессвязной

речью. Бред и сопор сменяется коматозным состоянием, могут возникнуть парезы конечностей, эпилептические припадки, гиперкинезы и, при тяжелом течении, — бульбарные симптомы. Неблагоприятны для прогноза кома, множественность неврологических нарушений, симптомы затронутости ствола мозга, повышенное давление спинномозговой жидкости и продолжительность болезни более 7 дней. При наличии двух и более указанных признаков летальность достигает 84% [72].

В течении болезни различают несколько периодов. Первичный, или инициальный, длится два-три дня, переходит в острую фазу, что соответствует 3–6-му дню заболевания. Это период устойчивой или слегка колеблющейся температуры, в котором проявляются многие симптомы локального поражения головного мозга. Острый период является переломным для исхода болезни: если принятыми мерами лечения удастся предотвратить летальный исход, то можно надеяться на полное или почти полное выздоровление больного [1, 2].

Через 7–10 суток болезни острый период может перейти в подострый или период падающей субфебрильной температуры, в котором постепенно проявляется сознание, происходит снижение одних симптомов или стабилизация других, ослабление мышечного тонуса. Период опасен возникновением ранних осложнений в форме пневмонии, пиелостита, пролежней, тромбофлебитов, пододолочечных кровоизлияний.

Заключительный период болезни сопровождается нормализацией температуры или ее сохранением на субфебрильных значениях. Удерживаются некоторые признаки церебральной патологии в виде гемипарезов, дискоординации, снижения памяти. Встречаются поздние осложнения в виде пролежней, пневмоний, пиелостита, нарушения углеводного обмена. Период реконвалесценции длится от 4 до 7 недель с измененным ментальным статусом у 4,5% взрослых пациентов [1] и у 47% детей [76].

В целом, лихорадочный период обычно непродолжителен (до 4–7 дней). Если больной не погибает в течение 6–12 суток с момента начала болезни, температура с максимальных значений (40,0–40,5 °С) литически снижается на 7–9-й дни от начала и больной начинает постепенно выздоравливать. Средняя продолжительность госпитализации больных в Индии составляла ($25,4 \pm 12,8$) дня [65], в Индонезии — 13 (1–39) суток [76].

У всех больных с неосложненной формой болезни в крови наблюдают умеренно выраженный лейкоцитоз ($15\text{--}25 \times 10^9/\text{л}$) с относительным лимфоцитозом, умеренная тромбоцитопения (до $10^9/\text{л}$), СОЭ — до 20–30 мм/ч. В спинно-мозговой жидкости плеоцитоз (>5 клеток в 1 мкл) до 400–500 клеток, повышение белка до 1,0–1,2 г/л; содержание глюкозы обычно в норме [73, 75].

При абортном течении инфекции симптомы болезни не выражены и сводятся к лихорадке или к лихорадке с некоторыми продолжительными признаками общинфекционных лихорадочных состояний. В таких случаях указание на перенесенное заболевание основано на ретроспективном выявлении специфических антител в сыворотках крови обследуемых.

Подавляющее число летальных исходов (70%) приходится на 4–8-е сутки от начала болезни, остальные — на 9–15-й дни включительно, реже — до 30-го дня [1, 65, 73] и у 7% после выписки из стационара [76]. Гибель в поздние сроки связана, как правило, с осложнениями, перечисленными выше. В других наблюдениях интервал между поступлением больного в лечебное учреждение и его смертью колебался от нескольких часов до 4–7 суток [73]. При благоприятном исходе происходит относительно быстрое выздоровление с длительным сохранением астенического состояния и отдельных неврологических симптомов, включая дискоординацию различной степени. Половина больных выписывались с неврологическим дефицитом [8, 76]. Выздоровливающие требуют длительного послегоспитального наблюдения в неврологических учреждениях. Реконвалесценция может затянуться до нескольких месяцев с нейропсихическими отклонениями у 30–40% переболевших в виде моторных расстройств, снижения интеллекта, эмоциональной неустойчивости и явлений паркинсонизма. Эти остаточные явления, приводящие к полной инвалидизации, могут сохраняться у 25–30% реконвалесцентов в течение 2–5 лет (срок наблюдения) [65, 76]. Полностью выздоровевшими, способными вести самостоятельную жизнь после перенесенного ЯЭ по наблюдениям в течение 2 лет считали 25% детей [76].

Помимо вышеуказанных неспецифических осложнений, связанных с присоединением банальной микрофлоры вследствие тяжелого состояния больного в остром периоде болезни, встречаются специфические. К ним относят отек мозга, инфекционно-токсический шок, расстройства глотания и дыхания при бульбарном синдроме, кома с нарушением жизненных функций [1]. У беременных во II и III семестрах могут происходить выкидыши или самопроизвольные аборты [8].

Летальность среди лиц с манифестной формой болезни от 8,8–53,5 (Индия) [10, 13, 14, 19, 29, 65, 73], 28,8 (Китай), 20,0 (Непал) [10, 33] до 10–30% в других странах Юго-Восточной Азии [10, 30, 35, 72, 76]. Разброс в показателях не связан с шифтом генотипов вируса, циркулирующих в очагах инфекции [21]; он обусловлен сроком поступления больных в стационар и качеством оказываемой медицинской помощи [13, 22, 30, 73].

Диагностика

Диагностика затруднена, даже если заболевание возникло в эндемичном очаге. При поступлении лихорадящих больных с измененным сознанием, головной болью, конвульсиями и другими признаками затронутости ЦНС обычно выставляют диагноз острого энцефалитического синдрома (acute encephalitis syndrome — AES) [65, 73]. Так, из 555 пациентов с такой симптоматикой во Вьетнаме (1994–1997 гг.) ЯЭ был подтвержден лабораторно у 26 [72], в Индонезии ($n = 1496$, 2005–2006 гг.) — у 5,5 [60], в Китае в период эпидемической вспышки ($n = 1382$, 2006 г.) — у 87,6% [22]. Дифференциация проводилась в отношении лихорадки денге, эхо- и энтеровирусной инфекции, вирусов Коксаки и простого герпеса и др. [27, 29, 30]. Основным методом лабораторного подтверждения является иммуноферментный анализ в твердофазовом исполнении, а также полимеразная цепная реакция в обратной транскрипции [11, 22, 61, 73].

Кстати, энтеровирус ЕСНО-30, генотипа Н, циркулирующий в России в настоящее время, был завезен из обширного ареала ЯЭ в Китае [77].

Если же болезнь возникла в эндемичном ареале в период активизации очага, то диагноз выставляют на основании клинико-эпидемиологических данных и верифицируют лабораторными исследованиями. Они направлены на выявление антител любым из доступных серологических методов (РСК, реакции нейтрализации), методом ИФА на IgM или IgG антитела и, реже, выделения вируса из крови или спинно-мозговой жидкости. РТГА утратили свое значение в связи с перекрестными реакциями с вирусом денге и лихорадкой Западного Нила. Подтверждение болезни методом выделения вируса из биопроб от больного имеет ограниченное значение. Последний доступен только специализированным лабораториям с уровнем безопасности BSL-2 и занимает по времени не менее 10–21 дня.

Использование для диагностики компьютерной томографии, электроэнцефалографии и магнитного резонанса оказалось безрезультатным. Обнаруженная патология неспецифична [78].

Лечение

Специфическое лечение ЯЭ отсутствует. Рекомендуют использовать патогенетическую терапию, исключающую переливание крови и кровезамещающих жидкостей во избежание нарастания отека и ухудшения состояния больного. Назначают противоотечные средства (манн итол, лазикс), 40% раствор глюкозы с аскорбиновой кислотой, витамины группы В, ноотропные препараты (пирогетам и его гомологи, пиритидол и др.), улучшающие метаболизм и трофику головного мозга

(фенитоин, фенобарбитон, натрий оксибутират), по показаниям — кардиотропные препараты, антиконвульсанты (мидазолам), антинеуралгические и седативные средства. При коматозном состоянии с расстройством дыхания применяют искусственную вентиляцию легких и оксигенотерапию. Используют также препараты противовирусного и успокаивающего действия, снижающие гипертонус мышц: диазепам (синонимы — сибазон, анадрин, бенседин, хеланиум, седуксен), для предупреждения вторичной инфекции — антибиотики широкого спектра действия [65, 74, 75]. Попытка использовать для лечения ЯЭ дексаметазон оказалась безрезультатной [73].

Терапия в значительной степени является общеукрепляющей и симптоматической. Предполагается полезным применение интерферона в продромальной фазе болезни. В период реконвалесценции предписывают витамины, прозерин, биогенные стимуляторы. Сыворотка реконвалесцентов или иммунный геммаглобулин в настоящее время не используют.

Профилактика

Неспецифическая профилактика включает комплекс мероприятий, направленных на уменьшение мест возможного выплода комаров, ограничение доступа к человеку и снижения их вирусофорности. С этой целью в эндемичных и эпидемичных по ЯЭ странах осуществляется отдаление мест откорма свиней (на ~1,5–2,0 км) от жилищ людей, рекомендуется вакцинация поросят и взрослых свиней, а также использование средств личной защиты: противокомариных сеток и пологов; ношение одежды, импрегнированной репеллентами. Средствам массовой информации предписывается знакомить население эпидемиологией заболевания и мерами его предупреждения [4, 5, 62].

Специфическая профилактика с 1960-х гг. реализуется в 12 странах Юго-Восточной Азии применением инактивированной вакцины на основе мозга белых мышей [10]. Взамен мозговой вакцины в Австралии и США разработаны и лицензированы препараты из вируса, репродуцированного в культуре клеток [62]. Подобная вакцина разработана в России, ее выпуск не осуществляется из-за отсутствия коммерческого спроса [79].

Живая вакцина на основе аттенуированного штамма ЯЭ SA14-14-2 из вируса GIII лицензирована в Китае, введена в программы вакцинации детей и подростков в Китае, Южной Корее, Непале, Камбодже, частично в Индии [10, 64]. Ее однократное введение обеспечивает иммунологическую перестройку и защиту от заболевания у 96,2% привитых на протяжении 5 лет (срок наблюдения) [80].

В Японии, Индонезии, Малайзии, Таиланде, Тайване, Шри-Ланке продолжают использовать инактивированную вакцину; в других, более бедных странах (Бангладеш, Бутан, Мьянма, Лаос, Филиппины) программы вакцинации отсутствуют; для Австралии, Пакистана и России она нерациональна.

Для жителей неэндемичных по ЯЭ стран, планирующих поездки в эндемичные регионы, специалисты ВОЗ рекомендуют принимать решение о вакцинации в зависимости от предполагаемой длительности срока пребывания на потенциально опасной территории [62]. Если он будет менее месяца, от вакцинации можно воздержаться, риск заболевания 1:1 млн. Если он превышает 30 суток, то решение о прививке следует принимать после консультации с врачом, учитывая то обстоятельство, что вероятность заболевания у вакцинированных снижается в 2000–8000 раз [81]. Отношение субклинической формы у привитых к клинической форме у невакцинированных 2 млн : 1 [81].

Заключение

ЯЭ — классическое природно-очаговое трансмиссивное заболевание обширного ареала Юго-Восточной Азии. Его «ядро», из активно действующих в течение круглого года очагов, сопряжено с островами Зондского архипелага и Малайзии. Для очагов характерна поливекторность и полигостальность. Птицы, ежегодно мигрирующие из этого географического региона главным образом по Австрало-Азиатскому пути сезонных перелетов, выносят вирус, включая новые генотипы, в общем направлении на север, северо-восток континента, вплоть до Непала, Тибета и Японии.

В эндемичных странах до 90% заболевших составляют дети и подростки до 10–15 лет. Летальность — ~30%, специфическое лечение отсутствует. Вакцинация эффективна. Население 24 стран общего ареала ЯЭ вакцинозависимо.

Природный очаг ЯЭ в Российском Приморье самоликвидировался.

Литература

1. Гращенко, Н.И. Комариный (японский) энцефалит / Н.И. Гращенко. — М.: Изд-во АМН СССР, 1947. — 86 с.
2. Гращенко, Н.И. Некоторые инфекции комариной природы / Н.И. Гращенко, С.Я. Гайдамович // Вирусные болезни и риккетсиозы. Рук-во по микробиологии, клинике и эпидемиологии инфекционных болезней. — М.: — Медицина, 1966. — Т. 8. — С. 274–310.
3. Левкович, Е.Н. Японский энцефалит / Е.Н. Левкович // Эндемические инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. — М.: 1968. — Т. XII. — С. 299–312.
4. Петрищева, П.А. Японский энцефалит / П.А. Петрищева, Е.Н. Левкович. // География природно-очаговых болезней человека в связи с задачами их профилактики. — М.: Медицина. — 1969. — С. 238–259.
5. Шаповал, А.Н. Японский энцефалит / А.Н. Шаповал. — Л.: Медицина, 1965. — 265 с.

6. Neustroev V.D. History of the study of natural foci infections in the Far East / V.D. Neustroev // Problems of medical virology. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Moscow, USSR, 1975. p. 333-335 (in Russian).
7. Buescher E.L., Scherer W.F. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IX. Epidemiologic correlations and conclusions. *Am J Trop Med Hyg* 1959; 8(6):719-22.
8. Grossman R.A., Edelman R., Gould D.I. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmai Valley, Thailand. VI. Summary and Conclusions. *Am J Epidemiol*. 1974; 100(1): 69-76.
9. Scherer W.F., Kitaoka M., Ogato T. Ecologic study of Japanese encephalitis virus in Japan. VII. Human infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1959; 8(6):707-715.
10. Wang H., Liang G. Epidemiology of Japanese encephalitis: past, present and future prospects. *Therapeutics a. Clin Risk Managment*. 2015; 11:435-48.
11. Kakkar M., Dhole T.N., Rogwaski E.T., Chaturvedi S. Public Health Laboratory Surveillance and Diagnosis of Japanese encephalitis: Time to Revisit. *Indian Pediatrics*. 2016; 53(jan 15):33-5.
12. Solomon T., Ni H., Beasley D.W.G. Origin and Evolution of Japanese encephalitis virus in Southern Asia. *J Virol*. 2003; 7(5):3091-98.
13. Banerjee K. Epidemiology of Japanese encephalitis in India. In: Sehgal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. *Proceedings of the workshop on Japanese Encephalitis*. 18-22 January 1988. Delhi. p. 20-35.
14. Rodrigues F.M. Epidemiology of Japanese encephalitis in India: a brief overview. In: Sehgal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. *National conference held of the Indian Council of Medical Research, New Delhi: during November 3-4 1982*. New Delhi, 1984: p. 1-9.
15. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of International Committee on Taxonomy of Viruses. King M.Q., Adams M.J., Carstens R.B., Lefkowitz E.J. editors. Amsterdam-Boston. Elsevier Inc. — 2012: p. 1003-10.
16. Yun S.-M., Cho J.E., Ju Y.-R. et al. Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus circulating in South Korea, 1983-2005. *Virology J*. 2010; 7:127-33.
17. Nitapattana N., Dubot-Peres A., Goulitch M.A. et al. Change in Japanese encephalitis Virus Distribution, Thailand. *Emerg. Infect. Dis*. 2008; 14(11):1762-5.
18. Chen Y.Y., Fan Y.-C., Tu W.C. et al. Japanese encephalitis virus Genotype Replacement, Taiwan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(12):2354-6.
19. Parida M., Dash P.K., Tripathi N.K. et al. Japanese encephalitis Outbreak India, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2006. 12(9):1427-30.
20. Johansen C.A., Hurk A.F., Ritchie S.A. et al. Isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected in the Western Province of Papua New Guinea, 1997-1998. *Am J Trop Med. Hyg*. 2000; 60(5):631-8.
21. Fulmali P.V., Sarkar G.N., Athawale S et al. Introduction of Japanese encephalitis virus Genotype I, India. *Emerg. Infect Dis*. 2011; 17(11):319-21.
22. Xufang Y., Huanyu N., Shihong F. et al. Etiological Spectrum of Clinically Diagnosed Japanese encephalitis cases Reported in Guizhou Province, China, in 2006. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4):1343-9.
23. Nabeshima T., Loan H.T.K., Inoue S. et al. Evidence of frequent introduction of Japanese encephalitis virus from south-east Asia and continental east Asia to Japan. *J Gen Virol*. 2009; 90:827-32.
24. Huang J.-N., Lin T.-H., Teng H.-J. et al. Molecular Epidemiology of Japanese encephalitis Virus, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(5):876-78.
25. Gao X., Nasci R., Liang G. The Neglected Arboviral Infections in Mainland China. *PLOS Negl Trop Dis*. 2010, 4(4) Available from: www.plosntds.org.
26. Nga P.T., Parguet M.C., Cuong V.D. et al. Shift in Japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in Northern Vietnam: implications for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to East Asia. *J Gen Virol*. 2004; 85:1625-31.
27. Pyke A.T., Williams D.T., Nisbet D.J. et al. The appearance of Second genotype of Japanese encephalitis virus in the Australian region. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 65(6):747-53.
28. Wang L.-H., Wang H.-Y., Liang X.-F. et al. Japanese encephalitis outbreak, Yuncheng, China, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(7):1123-24.
29. Dwibedi B., Mohapatra N., Rathore S.K. et al. An outbreak of Japanese encephalitis after two decades in Odisha, India. *Indian J Med Res*. 2015 142 (supplement) Available from: www.jmr.org.in on Saturday March 12, 2016, IP:178.215.113.48.
30. Tan L.-V., Qui P.T., Ha D.Q. et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of One-Year Prospective Descriptive Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(10). Available from: www.plosntds.org. e854.
31. Bhattachan A., Amatya S., Sedai T. et al. Japanese encephalitis in Hill and Mountain Districts, Nepal. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10):1691-3.
32. Bista M.B., Shrestha J.M. Epidemiological situation of Japanese encephalitis in Nepal. *J Nepal Med Assoc*. 2005; 44(158):51-6.
33. Partridge J., Ghimure P., Sedai T. et al. Endemic Japanese Encephalitis in the Kathmandu Valley, Nepal. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77(6):1146-9.
34. Li Y.-X., Li M.-X., Fu S.-H. et al. Japanese Encephalitis, Tibet, China. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5):934-6.
35. Kari K., Liu W., Gautama K. et al. A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia. *BMC Med*. 2006; Apr 7(4):8.
36. Ciu J., Counor D., Shen D. et al. Detection of Japanese encephalitis virus antibodies in bats in southern China. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78(6):1007-11.
37. Hamano M., Lim C.K., Takadi H. et al. Detection of antibodies to Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiol Infect*. 2007, 135(6):974-7.
38. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of Arthropod-borne virus infections in Chiroptera. VI Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected Bats. *Am J Trop Med Hyg*. 1970; 19(1):77-87.
39. Jamgaonkar A.K., Yergolkar P.N., Geevarghese G. et al. Serological evidence for Japanese encephalitis virus and West Nile virus infections in water frequenting and terrestrial wild birds in Kolar District, Karnataka State, India. A retrospective study. *Acta Virol* 2003; 48(3):185-8.
40. Saito M., Nakato N., Nishijima T. et al. Proposal for Japanese Encephalitis Surveillance using captured invasive Mongooses under an Eradication project on Okinawa Island, Japan. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2008; Oct 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973439>. ordinalpos.
41. Wang I.-L., Pan X.-L., Zhang H.-L. et al. Japanese Encephalitis viruses from bats in Yunnan, China. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(6): 939-42.
42. Buescher E.L., Scherer W.F., McClure H.E. et al. Ecological studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IV. Avian Infection. *Am J. Trop. Med Hyg*. 1959; 8(6):678-88.
43. Scherer W.F., Moyer J.T., Izumi T. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. *Am J Trop Med. Hyg*. 1959; 8(6):698-06.
44. Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Johansen C.A. et al. Domestic Pigs and Japanese encephalitis virus Infection, Australia. *Emerg. Infect Dis*. 2003; 14(11): 1736-8.

45. Бочкова Н.Г. Итоги многолетних серологических исследований в очагах японского энцефалита / Н.Г.Бочкова, В.В.Погодина, И.Н.Поленова // Тезисы XVII научной сессии ИПВЭ АМН СССР. — М.: 1972. — С. 256-8.
46. Yamanaka A., Mulyatno K.G., Susilowati E. et al. Prevalence of antibodies to Japanese Encephalitis virus among Pigs in Bali and East Java, Indonesia, 2008. *Jpn J Infect Dis.* 2010; 63(1):58-60.
47. Johnsen D.O., Edelman R., Grossman R. et al. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmai Valley, Thailand. *V. Animal Infections. Am J Epidemiol.* 1974; 100(1):57-8.
48. Дандуров, Ю.В. Распространение японского энцефалита в Приморском крае СССР / Ю.В. Дандуров, О.С. Сакович // Арбовирусы, передаваемые комарами. Труды ИПВЭ АМН СССР. — М.: 1969. — Т. XIII. — С. 38–41.
49. Погодина, В.В. Ревизия очагов японского энцефалита и серологическая характеристика современной ситуации в Приморском крае / В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, И.Н. Поленова // Медицинская вирусология. Труды ИПВЭ АМН СССР. — М., 1974. — Т. XXII. — С. 107–114.
50. Richards E.E., Masuoka P., Brett-Major D. et al. The relationship between mosquito abundance and rice field density in the Republic of Korea. *Intern J Health Geogr.* 2010; 9:32. Available from: <http://www.ij-healthgeographies.com/Content/9/1/32>.
51. Detels R., Cates M.D., Cross J.H. et al. Ecology of Japanese Encephalitis virus on Taiwan in 1968. *Am J Trop Med Hyg.* 1970; 19(4):716-23.
52. La Motte L.G. Japanese encephalitis virus in the organ of infected Mosquitoes. *Am J Hyg.* 1960; 72(1):73-87.
53. Turell M.Y., Mores C.N., Dohm D.I. et al. Laboratory transmission of Japanese encephalitis and West Nile viruses by molestus form of *Culex pipiens* (Diptera:Culicidae) collected in Uzbekistan in 2004. *J Med Entomol.* 2006; 43(2):296-300.
54. Gould D.J., Edelman R., Grossman R.A. et al. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmai Valley, Thailand. IV. Vector studies. *Am J Epidemiol.* 1974; 100(1):49-56.
55. Murty U.S., Rao M.S., Arunachalam N. The effect of climatic factors on the distribution and abundance of Japanese encephalitis vectors in Kurnool district of Andhra Pradesh, India. *J Vector Borne.* 2010; 47:26-32.
56. Kanojia P.G., Jamgaonkar A.K. Mosquito records from a hot and dry, climatic area experiencing frequent outbreaks of Japanese encephalitis, Bellary district, Karnataka, India. *J Am Mosq Contr Assoc.* 2008; 24(1):6-10.
57. Gresser J., Hurdy J.L., Hu S.M.K., Scherer W.F. Factor influencing transmission of Japanese B encephalitis virus by a colonized strain of *Culex tritaeniorhynchus* Giles from infected Pigs and chickens to susceptible pigs and birds. *Am J Trop Med Hyg.* 1958; 7(4):365-373.
58. Konno J., Endo K., Agatsuma N., Ishida N. Cyclic outbreaks of Japanese encephalitis among pigs and humans. *Am J Epidemiol.* 1966; 84(2):292-300.
59. Wu Y-C., Huang Y-S., Chien L-J et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. *Am J Trop Med Hyg.* 1999; 61(1):78-84.
60. Ompusunggu S., Hills S.L., Maha M.S. et al. Confirmation of Japanese encephalitis as an endemic human disease through sentinel surveillance in Indonesia. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 79(6):965-70.
61. Ларичев, В.Ф. Иммуноферментные тест-системы для диагностики эндемичных для России и завозных тропических арбовирусных инфекций / В.Ф. Ларичев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 6. — С. 44–46.
62. Hills S.L., Griggs A., Fisher M. Japanese Encephalitis in Travelers from Non-Endemic Countries, 1973-2008. *Am J Trop Med Hyg.* 2010; 82(5):930-6.
63. Lee E.J., Cha G.-W., Ju Y.R. et al. Prevalence of neutralizing antibodies to Japanese encephalitis virus among High-risk age groups in South Korea, 2010. *PLOS One* 11(1):eo147841. doi:1037/journal.
64. Erlanger T.E., Weiss S., Keiser J. et al. Past, Present and Future of Japanese encephalitis. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(1):1-7.
65. Yen N.T., Duff M.R., Hong N.M. et al. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998-2007. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83(4):816-9.
66. Arai S., Matsunaga Y., Takasaki T. et al. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2007. *Jpn J Infect Dis* 2008 Sep; 61(5):335-8.
67. Kuwayama M., Ito M., Takao S. et al. Japanese encephalitis virus in meningitis patients, Japan. *Emerg Infect Dis* 2005; 11(8):471-3.
68. Yasui K. Neuropathogenesis of Japanese encephalitis virus. *J Neurovirol.* 2002 Lec; 8 suppl 2:112-7.
69. Swarup V., Grosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. *Neurosci Lett.* 2007 Jun 13; 420(2):144-9.
70. Takahashi M., Suzuki K. Japanese encephalitis virus in Mosquito salivary glands. *Am J Trop Med Hyg.* 1979; 28(1):125-135.
71. Жданов, К.В. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных / К.В.Жданов [и др.] // Журн. инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 5–17.
72. Solomon T., Dung N.M., Kneen R. et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain.* 2008 May; 125(5):1084-93.
73. Sarkrari N.B., Thacker A.K., Barthwal et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: Clinical profile of 1282 adult acute cases of four epidemics. *J Neurol.* 2012; 259(1):47-57. doi:10.1007/S0045-011-6118-6.
74. Мигманов, Т.Е. Японский энцефалит / Т.Е.Мигманов // Тропические болезни : рук-во для врачей / В.П. Сергеев [и др.]. — М.: Изд-во Бином, 2015. — С. 314–318.
75. Ooi M.H., Lewthwaite P., Lai B.F. et al. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central Sarawak, Malaysia, 1997-2005. *Clin. Infect Dis.* 2008; 47:458-63.
76. Maha M.S., Voniaga V.A., Hills S.L. et al. Outcome and extent of disability following Japanese encephalitis in Indonesian children. *Intern. J. Intern. Dis.* 2009; 13, e389-e393.
77. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО-30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-Западе России в 2013 г. / М.А.Бичурина [и др.]. // Журн. Инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.
78. Lam K., Tsang O.T., Yung R.W., Lan K.K. Japanese encephalitis in Hong Kong. *Hong-Kong Med J.* 2005 Yun; 11(3):182-8.
79. Логинова, Н.В. Инактивированная культуральная вакцина для профилактики японского энцефалита (экспериментально-лабораторная схема производства и контроля) / Н.В.Логинова [и др.]. // Вопросы вирусологии. — 2007. — № 3. — С. 26–29.
80. Tandan J.B., Ohrr H., Sohn Y.M. et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese encephalitis: a case-control study in Nepalese children 5 years after immunization Vaccine 2007. *Yun* 28; 25(27):5041-5.
81. Konishi E., Suzuki T. Ratios of subclinical to clinical Japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. *Vaccine.* 2002. NN; 21(1-2):98-107.

References

1. Grashchenkov N.I. Mosquito-borne (Japanese) encephalitis. // N. 1. Grashchenkov. The USSR Academy of Medical Sciences Publisher, Moscow, USSR. 1947, 86 p. (in Russian).
2. Grashchenkov N.I. Some mosquito origin infections. / N. I. Grashchenkov N.I., S.J.Gaidamovich // Viral diseases and rickettsioses. In: Guidance on microbiology, clinic and epidemiology of infectious diseases. Medicine Publisher, Moscow, USSR, 1966, vol. 8, p. 277-310 (in Russian).
3. Levkovich E.N. Japanese encephalitis / Levkovich E.N. // Endemic infections. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Moscow, USSR, 1968. vol. 12, p. 299-312 (in Russian).
4. Petrishcheva P.A. Japanese encephalitis / P.A. Petrishcheva, E.N.Levkovich // The geography of natural foci diseases of man in with the tasks of prevention. Medicine Publisher, Moscow, USSR, 1969. p. 238-259 (in Russian).
5. Shapoval A.N. Japanese encephalitis. Medicine Publisher, Leningrad, USSR, 1965. 262 p. (in Russian).
6. Neustroev V.D. History of the study of natural foci infections in the Far East / V.D.Neustroev // Problems of medical virology. In: Proceedings of Institute of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Moscow, USSR, 1975. p. 333-335 (in Russian).
7. Buescher E.L., Scherer W.F. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IX Epidemiologic correlations and conclusions. *Am J Trop Med Hyg* 1959; 8(6):719-22.
8. Grossman R.A., Edelman R., Gould D.I. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmai Valley, Thailand. VI. Summary and Conclusions. *Am J Epidemiol*. 1974; 100(1): 69-76.
9. Scherer W.F., Kitaoka M., Ogato T. Ecologic study of Japanese encephalitis virus in Japan. VII. Human infection. *Am J Trop Med Hyg*. 1959; 8(6):707-715.
10. Wang H., Liang G. Epidemiology of Japanese encephalitis: past, present and future prospects. *Therapeutics a. Clin Risk Managment*. 2015; 11:435-48.
11. Kakkar M., Dhole T.N., Rogawski E.T., Chaturvedi S. Public Health Laboratory Surveillance and Diagnosis of Japanese encephalitis: Time to Revisit. *Indian Pediatrics*. 2016; 53(jan 15):33-5.
12. Solomon T., Ni H., Beasley D.W.G. Origin and Evolution of Japanese encephalitis virus in Southern Asia. *J Virol*. 2003; 7(5):3091-98.
13. Banerjee K. Epidemiology of Japanese encephalitis in India. In: Sehgal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. Proceedings of the workshop on Japanese Encephalitis. 18-22 January 1988. Delhi. p. 20-35.
14. Rodrigues F.M. Epidemiology of Japanese encephalitis in India: a brief overview. In: Sehgal S., Bhatia R., Bardwaj M., editors. National conference held of the Indian Council of Medical Research, New Delhi: during November 3-4 1982. New Delhi, 1984: p. 1-9.
15. Virus Taxonomy. Classification and Nomenclature of Viruses. Ninth Report of International Committee on Taxonomy of Viruses. King M.Q., Adams M.J., Carstens R.B., Lefnowitz E.J. editors. Amsterdam-Boston. Elsevier Inc. — 2012: p. 1003-10.
16. Yun S.-M., Cho J.E., Ju Y.-R. et al. Molecular epidemiology of Japanese encephalitis virus circulating in South Korea, 1983-2005. *Virology J*. 2010; 7:127-33.
17. Nitapattana N., Dubot-Peres A., Goulitch M.A. et al. Change in Japanese encephalitis Virus Distribution, Thailand. *Emerg. Infect. Dis*. 2008; 14(11):1762-5.
18. Chen Y.Y., Fan Y.-C., Tu W.-C. et al. Japanese encephalitis virus Genotype Replacement, Taiwan, 2009-2010. *Emerg Infect Dis* 2011; 17(12):2354-6.
19. Parida M., Dash P.K., Tripathi N.K. et al. Japanese encephalitis Outbreak India, 2005. *Emerg Infect Dis*. 2006. 12(9):1427-30.
20. Johansen C.A., Hurk A.F., Ritchie S.A. et al. Isolation of Japanese encephalitis virus from mosquitoes (Diptera: Culicidae) collected in the Western Province of Papua New Guinea, 1997-1998. *Am J Trop Med. Hyg*. 2000; 60(5):631-8.
21. Fulmali P.V., Sarkar G.N., Athawale S et al. Introduction of Japanese encephalitis virus Genotype I, India. *Emerg. Infect Dis*. 2011; 17(11):319-21.
22. Xufang Y., Huanyu N., Shihong F. et al. Etiological Spectrum of Clinically Diagnosed Japanese encephalitis cases Reported in Guizhou Province, China, in 2006. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(4):1343-9.
23. Nabeshima T., Loan H.T.K., Inoue S. et al. Evidence of frequent introduction of Japanese encephalitis virus from south-east Asia and continental east Asia to Japan. *J Gen Virol*. 2009; 90:827-32.
24. Huang J.-N., Lin T.-H., Teng H.-J. et al. Molecular Epidemiology of Japanese encephalitis Virus, Taiwan. *Emerg Infect Dis*. 2010; 16(5):876-78.
25. Gao X., Nasci R., Liang G. The Neglected Arboviral Infections in Mainland China. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010, 4(4) Available from: www.plosntds.org.
26. Nga P.T., Parguet M.C., Cuong V.D. et al. Shift in Japanese encephalitis virus (JEV) genotype circulating in Northern Vietnam: implications for frequent introductions of JEV from Southeast Asia to East Asia. *J Gen Virol*. 2004; 85:1625-31.
27. Pyke A.T., Williams D.T., Nisbet D.J. et al. The appearance of Second genotype of Japanese encephalitis virus in the Australian region. *Am J Trop Med Hyg*. 2001 65(6):747-53.
28. Wang L.-H., Wang H.-Y., Liang X.-F. et al. Japanese encephalitis outbreak, Yuncheng, China, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13(7):1123-24.
29. Dwivedi B., Mohapatra N., Rathore S.K. et al. An outbreak of Japanese encephalitis after two decades in Odisha, India. *Indian J Med Res*. 2015 142 (supplement) Available from: www.jmr.org.in on Saturday March 12, 2016, IP:178.215.113.48.
30. Tan L.-V., Qui P.T., Ha D.Q. et al. Viral Etiology of Encephalitis in Children in Southern Vietnam: Results of One-Year Prospective Descriptive Study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2010; 4(10). Available from: www.plosntds.org.e854.
31. Bhattachan A., Amatya S., Sedai T. et al. Japanese encephalitis in Hill and Mountain Districts, Nepal. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(10):1691-3.
32. Bista M.B., Shrestha J.M. Epidemiological situation of Japanese encephalitis in Nepal. *J Nepal Med Assoc*. 2005; 44(158):51-6.
33. Partridge J., Ghimure P., Sedai T. et al. Endemic Japanese Encephalitis in the Kathmandu Valley, Nepal. *Am J Trop Med Hyg*. 2007; 77(6):1146-9.
34. Li Y.-X., Li M.-X., Fu S.-H. et al. Japanese Encephalitis, Tibet, China. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(5):934-6.
35. Kari K., Liu W., Gautama K. et al. A hospital-based surveillance for Japanese encephalitis in Bali, Indonesia. *BMC Med*. 2006; Apr 7(4):8.
36. Ciu J., Counor D., Shen D. et al. Detection of Japanese encephalitis virus antibodies in bats in southern China. *Am J Trop Med Hyg*. 2008; 78(6):1007-11.
37. Hamano M., Lim C.K., Takadi H. et al. Detection of antibodies to Japanese encephalitis virus in the wild boars in Hiroshima prefecture, Japan. *Epidemiol Infect*. 2007, 135(6):974-7.
38. Sulkin S.E., Allen R., Miura T., Toyokawa K. Studies of Arthropod-borne virus infections in Chiroptera. VI Isolation of Japanese B encephalitis virus from naturally infected Bats. *Am J Trop Med Hyg*. 1970; 19(1):77-87.
39. Jamgaonkar A.K., Yergolkar P.N., Geervarghese G. et al. Serological evidence for Japanese encephalitis virus and West Nile virus infections in water frequenting and terrestrial wild birds in Kolar District, Karnataka State, India. A retrospective study. *Acta Virol* 2003; 48(3):185-8.
40. Saito M., Nakato N., Nishijima T. et al. Proposal for Japanese Encephalitis Surveillance using captured invasive Mon-

gooses under an Eradication project on Okinawa Island, Japan. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008; Oct 30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973439.ordinalpos>

41. Wang I.-L., Pan X.-L., Zhang H.-L. et al. Japanese Encephalitis viruses from bats in Yunnan, China. Emerg Infect Dis. 2009; 15(6): 939-42.

42. Buesher E.L., Sherer W.F., Mc Clure H.E. et al. Ecological studies of Japanese encephalitis virus in Japan. IV. Avian Infection. Am J Trop. Med Hyg. 1959; 8(6):678-88.

43. Sherer W.F., Moyer J.T., Izumi T. Ecologic studies of Japanese encephalitis virus in Japan. VI. Swine infection. Am J Trop Med. Hyg. 1959; 8(6):698-06.

44. Van den Hurk A.F., Ritchie S.A., Johansen C.A. et al. Domestic Pigs and Japanese encephalitis virus Infection, Australia. Emerg. Infect Dis. 2003; 14(11): 1736-8.

45. Bochkova N.G. Pogodina V.V., Polenova I.N. Itogi mnogoletnikh issledovaniy v ochagakh yaponskogo entsefalita [The results of long-term serological explorations in the natural foci of Japanese encephalitis]. In: Aktualnye problemy virusologii i profilaktiki virusnykh bolevaniy. Tezisy XVII nauchnoy sessii instituta. Institut poliomiellita i virusnykh entsefalitov akademii meditsinskikh nauk SSSR [Actual problems of virology and prophylaxis of viral diseases. Theses of the XVIIth scientific session. Institute of poliomyelitis and viral encephalitis, Academy of medical sciences, USSR]. Moscow; 1972. P.256-258(in Russian).

46. Yamanaka A., Mulyatno K.G., Susilowati E. et al. Prevalence of antibodies to Japanese Encephalitis virus among Pigs in Bali and East Java, Indonesia, 2008. Jpn J Infect Dis. 2010; 63(1):58-60.

47. Johnsen D.O., Edelman R., Grossman R. et al. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. V. Animal Infections. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):57-8.

48. Dandurov Yu.V., Sakovich O.S. Distribution of Japanese encephalitis in Primorsk Region of the USSR. // Mosquito-borne arboviruses. Moscow (Russian). In: Proceedings of Institute of Polyomelitis and Virus Encephalitis, Moscow, USSR, 1969, vol. XIII, P. 38-41 (in Russian).

49. Pogodina V.V. Revision of the Japanese encephalitis natural foci and serological characterization of the current situation in the Primorsky Krai / V.V.Pogodina, N.G.Bochkova, I.N.Polenova // Medical Virology. In: Proceedings of Poliomyelitis and Virus Encephalitis, Moscow, USSR, 1974, vol. 12, p. 107-114 (in Russian).

50. Richards E.E., Masuoka P., Brett-Major D. et al. The relationship between mosquito abundance and rice field density in the Republic of Korea. Intern J Health Geogr. 2010; 9:32. Available from: <http://www.ij-healthgeographies.com/Content/9/1/32>.

51. Detels R., Cates M.D., Cross J.H. et al. Ecology of Japanese Encephalitis virus on Taiwan in 1968. Am J Trop Med Hyg. 1970; 19(4):716-23.

52. La Motte L.G. Japanese encephalitis virus in the organ of infected Mosquitoes. Am J Hyg. 1960; 72(1):73-87.

53. Turell M.Y., Mores C.N., Dohm D.I. et al. Laboratory transmission of Japanese encephalitis and West Nile viruses by molestus form of Culex pipiens (Diptera:Culicidae) collected in Uzbekistan in 2004. J Med Entomol. 2006; 43(2):296-300.

54. Gould D.J., Edelman R., Grossman R.A. et al. Study of Japanese encephalitis virus in Chiangmay Valley, Thailand. IV. Vector studies. Am J Epidemiol. 1974; 100(1):49-56.

55. Murty U.S., Rao M.S., Arunachalam N. The effect of climatic factors on the distribution and abundance of Japanese encephalitis vectors in Kurnool district of Andhra Pradesh, India. J Vector Borne. 2010; 47:26-32.

56. Kanojia P.G., Jamgaonkar A.K. Mosquito records from a hot and dry, climatic area experiencing frequent outbreaks of Japanese encephalitis, Bellary district, Karnataka, India. J Am

Mosq Contr Assoc. 2008; 24(1):6-10.

57. Gresser J., Hurdy J.L., Hu S.M.K., Scherer W.F. Factor influencing transmission of Japanese B encephalitis virus by a colonized strain of Culex tritaeniorhynchus Giles from infected Pigs and chickens to susceptible pigs and birds. Am J Trop Med Hyg. 1958; 7(4):365-373.

58. Konno J., Endo K., Agatsuma N., Ishida N. Cyclic outbreaks of Japanese encephalitis among pigs and humans. Am J Epidemiol. 1966; 84(2):292-300.

59. Wu Y.-C., Huang Y.-S., Chien L.-J. et al. The epidemiology of Japanese encephalitis on Taiwan during 1966-1997. Am J Trop Med Hyg. 1999; 61(1):78-84.

60. Ompusunggu S., Hills S.L., Maha M.S. et al. Confirmation of Japanese encephalitis as an endemic human disease through sentinel surveillance in Indonesia. Am J Trop Med Hyg. 2009; 79(6):965-70.

61. Larichev V.F. // Epidemiologia i infektsionnye bolezni. 2015; 6:44-46 (in Russian).

62. Hills S.L., Griggs A., Fisher M. Japanese Encephalitis in Travelers from Non-Endemic Countries, 1973-2008. Am J Trop Med Hyg. 2010; 82(5):930-6.

63. Lee E.J., Cha G.-W., Ju Y.R. et al. Prevalence of neutralizing antibodies to Japanese encephalitis virus among High-risk age groups in South Korea, 2010. PLOS One 11(1):eo147841. doi:1037/journal.

64. Erlanger T.E., Weiss S., Keiser J. et al. Past, Present and Future of Japanese encephalitis. Emerg Infect Dis. 2009; 15(1):1-7.

65. Yen N.T., Duff M.R., Hong N.M. et al. Surveillance for Japanese Encephalitis in Vietnam, 1998-2007. Am J Trop Med Hyg 2010; 83(4):816-9.

66. Arai S., Matsunaga Y., Takasaki T. et al. Japanese encephalitis: surveillance and elimination effort in Japan from 1982 to 2007. Jpn J Infect Dis 2008 Sep; 61(5):335-8.

67. Kuwayama M., Ito M., Takao S. et al. Japanese encephalitis virus in meningitis patients, Japan. Emerg Infect Dis 2005; 11(8):471-3.

68. Yasui K. Neuropathogenesis of Japanese encephalitis virus. J Neurovirol. 2002 Lec; 8 suppl 2:112-7.

69. Swarup V., Grosh J., Duseja R. et al. Japanese encephalitis virus infection decrease endogenous IL-10 production: correlation with microglial activation and neuronal death. Neurosci Lett. 2007 Jun 13; 420(2):144-9.

70. Takahashi M., Suzuki K. Japanese encephalitis virus in Mosquito salivary glands. Am J Trop Med Hyg. 1979; 28(1):125-135.

71. Zhdanov K.V. / Zhdanov K.V., Yaremenko M.V., Fino-geev Yu.P., Zakharenko S.M. // J. Infectologii. 2013; 5(1):5-7 (in Russian).

72. Solomon T., Dung N.M., Kneen R. et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. Brain. 2008 May; 125(5):1084-93.

73. Sarkrri N.B., Thacker A.K., Barthwal et al. Japanese encephalitis (JE). Part I: Clinical profile of 1282 adult acute cases of four epidemics. J Neurol. 2012; 259(1):47-57. doi:10.1007/S0045-011-6118-6.

74. Migmanov T.S. Japanese encephalitis / T.S.Migmanov. In: Tropical diseases. Sergiev V.P., Jushchuk N.D., Vengerov Ju. Ja., Zavoikin V.D. Guide for physicians. Binom Publisher, Moscow, Russia. 2015, p. 314-318 (in Russian).

75. Ooi M.H., Lewthwaite P., Lai B.F. et al. The epidemiology, clinical features, and long-term prognosis of Japanese encephalitis in central Sarawak, Malaysia, 1997-2005. Clin. Infect Dis. 2008; 47:458-63.

76. Maha M.S., Voniaga V.A., Hills S.L. et al. Outcome and extent of disability following Japanese encephalitis in Indonesian children. Infect. J. Intern. Dis. 2009; 13, e389-e393.

77. Bichurina M.A. / Bichurina M.A., Romanenko N.I., Golit-

sina K.N. et al. // J. Infectologii. 2014; 6(3):84-91 (in Russian).

78. Lam K., Tsang O.T., Yung R.W., Lan K.K. Japanese encephalitis in Hong Kong. Hong-Kong Med J. 2005 Yun; 11(3):182-8.

79. Loginova N.V. / N.V.Loginova et al. Voprosy Virusologii. 2007; 3:26-29 (in Russian).

80. Tandan J.B., Ohrr H., Sohn Y.M. et al. Single dose of SA 14-14-2 vaccine provides long-term protection against Japanese

encephalitis: a case-control study in Nepales children 5 years after immunization Vaccine 2007. Yun 28; 25(27):5041-5.

81. Konishi E., Suzuki T. Ratios of subclinical to clinical Japanese encephalitis (JE) virus infections in vaccinated populations: evaluation of an inactivated JE vaccine by comparing the ratios with those in unvaccinated populations. Vaccine. 2002. NN; 21(1-2):98-107

Автор:

Лукин Евгений Павлович — ведущий научный сотрудник 48-го Центрального научно-исследовательского института, д.м.н., профессор; e-mail: cnii@mil.ru



**EASL**
European Association
for the Study of the Liver

ENDORSED
EVENT



**БЕЛЫЕ
НОЧИ
ГЕПАТОЛОГИИ
2017**

БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2017
Санкт-Петербург, 8-9 июня, 2017

**IX МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
«БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2017»**
8-9 ИЮНЯ '17
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «CROWNE PLAZA AIRPORT»
Стартовая ул., д. 6, метро «Московская»

Сопредседатели конференции
член-корреспондент РАН Жданов К.В.,
профессор Исаков В.А.

В Санкт-Петербурге в период 8-9 июня состоится конференция «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2017»
ГЕПАТИТ С 2017: ОПТИМИЗИРУЕМ ТЕРАПИЮ ДЛЯ КАЖДОГО ПАЦИЕНТА

В работе конференции по традиции примут участие ведущие отечественные
и зарубежные специалисты в области гепатологии.

Приглашенные лекторы, ученые с мировым именем, члены ESAL, профессора рассмотрят широкий спектр проблем,
посвященных противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов и ее побочных эффектов.

В период работы конференции докладчики и гости смогут посетить специализированную выставку

**Оргкомитет:**
www.congress-ph.ru
welcome@congress-ph.ru

Тел./факс: (812)380-31-52
(812)380-31-53
(812)380-31-54

ГЕННАЯ КЛЕТОЧНАЯ ТЕРАПИЯ ВИЧ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КРОВЕТВОРНОЙ И ЛИМФАТИЧЕСКОЙ ТКАНИ НА ОСНОВЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ САЙТ-СПЕЦИФИЧЕСКОГО РЕДАКТИРОВАНИЯ ГЕНОМА

М.О. Попова¹, В.С. Сергеев¹, К.В. Лепик¹, А.И. Шакирова¹, А.Я. Поттер¹, И.М. Бархатов¹, Б. Фезе², Б.В. Афанасьев¹

¹ Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский отдел клеточной и генной терапии, отдел трансплантации стволовых клеток, медицинский центр университета Гамбург-Эппендорф, Гамбург, Германия

Gene-cell therapy of HIV and hematological malignancies based on hematopoietic stem cell transplantation and site-specific genome editing

М.О. Popova¹, V.S. Sergeev¹, K.V. Lepik¹, A.I. Shakirova¹, A.Ya. Potter¹, I.M. Barhatov¹, B. Fehse², B.V. Afanasyev¹

¹ Science Research Institute of Children's Oncology, Hematology and Transplantation named after R.M. Gorbacheva of First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Research Department Cell and Gene Therapy, Dept. of Stem Cell Transplantation, University Medical Center (UKE) Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

Резюме

По данным ежегодных докладов UNAIDS, с 1983 г. количество ВИЧ-инфицированных пациентов неуклонно растет. Антиретровирусная терапия (АРВТ) позволяет увеличить продолжительность жизни, но проблемы качества жизни и долгосрочной выживаемости не решены. Одной из основных причин летальности у пациентов с ВИЧ в эру АРВТ являются онкологические заболевания, среди которых значительную часть составляют злокачественные лимфомы. Лечение лимфом включает этапную противоопухолевую химиотерапию (ПХТ) с потенциалом полного излечения пациента. Высокодозная ПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — основное средство лечения рецидивов и рефрактерных форм агрессивных злокачественных лимфом. В последние годы с появлением технологии редактирования генома аутологичная ТГСК становится также одним из самых перспективных методов лечения ВИЧ-инфекции. История излечения от ВИЧ «Берлинского пациента» благодаря аллогенной ТГСК от донора с мутацией гена CCR5 продемонстрировала эффективность подхода генной терапии на основе трансплантации.

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией аутологичных, подвергнутых редактированию (инактивации гена CCR5, с помощью генно-инженерных нуклеаз), гемопоэтических стволовых клеток потенциально представляет собой способ комплексного лечения этих пациентов. С одной стороны, высокодозная ПХТ с ауто-ТГСК обеспечивает излечение от злокачественной опухоли, с другой стороны, она является способом доставки отредактированных клеток и создания условий для реализации лечебного эффекта против ВИЧ.

Abstract

Based on the annual UNAIDS reports the number of HIV-infected patients is continually growing since 1983. Antiretroviral Therapy (ART) allows to prolong life expectancy, but the problem of life quality and overall survival is still remaining. Nowadays, in the era of ART, one of the main cause of mortality in HIV-infected patients is malignancies. Lymphomas play one of the key roles in this group of diseases. The treatment of lymphomas includes combined regimens of chemotherapy with a curative potential. High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplant (auto-HSCT) is the main path of the treatment for relapsed / refractory lymphomas. In the last few years with a development of the genome editing technology auto-HSCT is becoming one of the most promising methods of HIV treatment. The case of "Berlin patient" when allogeneic HSCT from donor with mutation CCR5-delta32 lead to cure from HIV and proof of concept the efficacy of the gene therapy for HIV based on HSCT. Hematopoietic stem cell transplantation with edited autologous HSC (CCR5 knockout by site-specific genome editing tools with engineering nucleases) is a comprehensive treatment for this cohort of patients. On one hand, high dose chemotherapy with auto-HSCT cures the malignancy; on the other hand auto-HSCT works as a delivery method for the edited cells and creates an environment for the HIV eradication. This review is dedicated to HIV and oncology, methods of treatment of hematological malignancies and HIV-infection using genome editing technology based on HSCT.

Данный обзор посвящён методам лечения опухолей кроветворной и лимфатической ткани и ВИЧ-инфекции с использованием редактирования генома на основе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: ВИЧ, генная клеточная терапия, CCR5, редактирование генома, ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9.

Введение

В связи с внедрением АРВТ увеличилась продолжительность жизни пациентов с ВИЧ, и вопросы онкологической помощи становятся все более актуальными. В условиях современной АРВТ и сопроводительной терапии ПХТ, ауто-ТГСК и алло-ТГСК являются безопасными методами лечения, несущими куративный потенциал. С учетом продолжающегося увеличения количества людей, живущих с ВИЧ, при сохранении настоящей концепции лечения, в перспективе острота экономических и социальных аспектов ВИЧ-инфекции будет увеличиваться. Это подчеркивает необходимость поиска радикального метода лечения ВИЧ, что, без сомнений, является признанной общемировой проблемой здравоохранения. Благодаря научно-технологическому прогрессу, открытиям в области биологии, физиологии и медицины, пациенты со злокачественными опухолями кроветворной и лимфатической ткани и ВИЧ оказались примером и служат моделью для разработки принципиально новых подходов в медицине. Технологии редактирования генома являются одними из наиболее прогрессивных разработок в медицинской науке, а в лечении ВИЧ-инфекции, по мнению ряда экспертов, будут внедрены в рутинную практику в ближайшем будущем.

ВИЧ

Всего лишь за 10 лет с момента открытия вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в 1983 г. заболеваемость достигла уровня эпидемии. В мире в 2014 г. зарегистрировано до 41 400 000 ВИЧ-инфицированных пациентов [1]. На территории РФ и стран бывшего СССР проблема ВИЧ-инфекции имеет особую актуальность. В РФ на 31.12.2014, по официальным данным Федерального центра СПИД, зарегистрировано 1 300 000 ВИЧ-инфицированных пациентов [1, 2]. Благодаря введению протоколов антиретровирусной терапии (АРВТ) удалось добиться существенного увеличения продолжительности жизни, что естественным образом привело к возрастанию числа зарегистрированных случаев неинфекционных заболеваний у данной категории пациентов.

Key words: HIV, gene cell therapy, CCR5, genome editing, ZFN, TALEN, CRISPR/Cas9.

ВИЧ и лимфомы

Инфицированные ВИЧ пациенты относятся к группе повышенного риска развития злокачественных новообразований [3]. Внедрение АРВТ привело к изменению структуры летальности. Летальность, непосредственно связанная с ВИЧ-инфекцией, значительно снизилась, при этом летальность, ассоциированная со злокачественными опухолями, вышла на второе место после случайных причин смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов. Заболеваемость саркомой Капоши и неходжкинскими лимфомами снизилась, однако заболеваемость другими видами злокачественных опухолей, особенно лимфомой Ходжкина, возросла [4].

Лимфомы занимают особое место среди злокачественных опухолей у пациентов, инфицированных ВИЧ, вследствие высокой заболеваемости и сложности противоопухолевой терапии. В настоящее время доля лимфом среди онкологических заболеваний в этой группе пациентов составляет 32% и занимает второе место после саркомы Капоши [5].

В последние десятилетия достигнут значительный прогресс в лечении лимфом за счет разработки и внедрения программы терапии, включающей противоопухолевую химиотерапию (ПХТ), моноклональные антитела, высокодозную ПХТ с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). Современная программная терапия имеет высокий потенциал полного излечения.

С внедрением АРВТ значительно улучшились результаты лечения лимфом у ВИЧ-инфицированных пациентов, эффективность программной терапии и прогноз не отличаются от пациентов, не инфицированных ВИЧ [6, 7].

Основным средством лечения рецидивов и рефрактерных агрессивных лимфом остается высокодозная ПХТ с аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК). По данным ежегодного отчета Европейской организации по трансплантации крови и костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT), в 2014 г. в Европе выполнено 23 883 ауто-ТГСК. Доля лимфом составляет 39% от всех показаний к ауто-ТГСК [8].

Данные о применении ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами и ВИЧ ограничены несколькими небольшими исследованиями [9–11]. В двух качественно спланированных исследованиях, проведенных независимыми группами, в которых проводился парный анализ (пациенты с лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции сравнивались с пациентами из общей популяции больных с лимфомами), результаты лечения были сравнимыми. Эти данные свидетельствуют об эффективности и безопасности высокодозной ПХТ с ауто-ТГСК у пациентов с лимфомами на фоне ВИЧ при условии совместного применения АРВТ [12, 13].

По данным ЕВМТ, в 2014 г. в Европе проведено 16 943 аллогенных ТГСК (алло-ТГСК). В последнее десятилетие отмечается отчетливая тенденция к увеличению трансплантационной активности в Европе при лимфомах, с 1990 по 2010 г. общее количество алло-ТГСК для лечения лимфом увеличилось втрое. Место алло-ТГСК в лечении лимфом — преимущественно рецидив после ауто-ТГСК.

Опыт применения алло-ТГСК в том виде, в котором она существует сейчас, для лечения лейкозов и лимфом у пациентов с ВИЧ-инфекцией ограничен публикациями нескольких клинических случаев. Впервые алло-ТГСК пациенту с хроническим миелолейкозом и ВИЧ на фоне непрерывной АРВТ была выполнена в 1997 г. Первый опыт в последующем позволил успешно применять этот метод для лечения пациентов с лейкозами и лимфомами на фоне ВИЧ-инфекции [14–16]. В группе пациентов, у которых по тем или иным причинам прием препаратов АРВТ был прекращен, наблюдался возврат активной инфекции ВИЧ и ухудшение общей выживаемости [16, 17]. В целом, исследователи приходят к выводу, что алло-ТГСК на фоне АРВТ является эффективным и безопасным методом лечения опухолей кроветворной и лимфатической ткани у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток как метод лечения ВИЧ

В 2007 г. произошло событие, которое открыло новое направление в области разработки способов излечения от ВИЧ-инфекции, — случай «Берлинского пациента». На сегодняшний день «Берлинский пациент» — единственный человек, который полностью излечился от ВИЧ-инфекции. Это пациент с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), которому в соответствии с планом лечения было показано проведение алло-ТГСК. В международной базе данных было найдено более 100 потенциальных доноров, поэтому окончательный подбор донора был осуществлен с учетом мутационного статуса гена CCR5. Мутация в гене CCR5, делеция (del32) в двух аллелях этого гена, то есть в гомозиготном состоянии, обуславливают природную

невосприимчивость к R5 тропным штаммам ВИЧ [18]. После алло-ТГСК от донора с гомозиготной мутацией CCR5-Δ32 в 2007 г. пациент прекратил прием АРВТ и в течение 9 лет находится в состоянии ремиссии ОМЛ. При этом в крови и биоптатах различных тканей не обнаруживается ВИЧ даже при использовании ультрачувствительных методов детекции. Благодаря «Берлинскому пациенту» в настоящее время алло-ТГСК от донора с мутацией в гене CCR5 рассматривается как способ излечения не только от злокачественной опухоли, но и от ВИЧ-инфекции.

Естественная мутация гена CCR5 Δ32 была описана в 1996 г. [18]. Наличие мутации в одном аллеле гена (гетерозиготное состояние) ведут к замедлению прогрессирования ВИЧ-инфекции. Мутации обоих аллелей гена ведут к невосприимчивости к заражению ВИЧ-1. Таким образом, трансплантация ГСК от гомозиготного донора может приводить к излечению от инфекции. Встречаемость данной мутации крайне низка, в целом менее 1%, однако в некоторых популяциях встречается чаще. Аллель CCR5-Δ32 встречается в европейской популяции с частотой 5–14%, а в северной части Европы частота этой мутации достигает 21% [19].

Неоднократно проводились попытки повторить случай «Берлинского пациента», то есть выполнить алло-ТГСК пациенту с показаниями к трансплантации от гомозиготного CCR5-Δ32 донора. Ряд экспертов сходятся во мнении, что перспективным направлением развития этого метода является трансплантация клеток пуповинной крови в сочетании или без ко-трансплантации костного мозга от гаплоидентичного донора [20]. Выполнено несколько трансплантаций CCR5-Δ32/CCR5-Δ32 клеток пуповинной крови, однако все они оказались безуспешными — пациенты умерли от разных причин, в том числе от рецидива основного заболевания или осложнений трансплантации. Кроме того, рассматривалась гипотеза, что алло-ТГСК от донора без мутации CCR5-Δ32, но на фоне непрерывной АРВТ может так же привести к излечению. Опубликованные данные свидетельствуют, что отмена АРВТ двум пациентам после успешной алло-ТГСК от доноров без мутации, у которых длительное время после трансплантации не определялся ВИЧ в крови и органах-мишенях («Бостонские пациенты»), привела к возврату ВИЧ-инфекции [21].

Таким образом, несмотря на то, что прецедент «Берлинского пациента» воодушевил многих исследователей как успешный способ лечения ВИЧ-инфекции, масштабирование и развитие этой технологии для широкого круга ВИЧ-инфицированных пациентов выглядит малоперспективным.

Редактирование генома в лечении ВИЧ

Случаи алло-ТГСК у пациентов с ВИЧ послужили толчком к разработке новых подходов к лечению ВИЧ. По сути «Берлинский пациент» является примером природной генной терапии, и длительное наблюдение за пациентом подтвердило, что гемопоэтические стволовые клетки с мутантным геном CCR5 могут обеспечить долгосрочный контроль над ВИЧ-1 и привести к эрадикации вируса из организма человека. Это открытие побудило исследователей к интенсификации поиска способов воспроизведения мутации CCR5 32, и одним из наиболее перспективных инструментов является геномное редактирование.

Редактирование генома осуществляется с помощью так называемых «дизайнерских нуклеаз», наиболее развитыми из которых на сегодняшний день являются нуклеазы цинковых пальцев (Zinc-finger Nuclease, ZFN), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (Transcription Activator-Like Effector Nucleases, TALEN), а также CRISPR/Cas9 (Clustered Regulatory Interspaced Short Palindromic Repeats; короткие кластерные палиндромные повторы, равномерно удаленные друг от друга). Данные системы объединяют общий принцип структурной организации, включающей специфические ДНК-связывающие участки и нуклеазный домен.

Основным принципом редактирования генома является основанная на нуклеотидной последовательности специфичность в отношении сайтов узнавания, благодаря чему достигается точность внесения двуцепочечного разрыва в ДНК. Искусственно задавая специфичность нуклеаз к определенным последовательностям, имеется возможность направлять инструменты в любой локус ДНК, таким образом выбирая мишень для коррекции.

В результате активации нуклеазного домена в ДНК клетки-мишени вносится двухцепочечный разрыв в области, соседней с сайтом узнавания ДНК-связывающего домена. Последующая активация естественных механизмов репарации может обеспечивать стойкие, наследуемые в ряду поколений клеток изменения последовательности нуклеотидов и/или экспрессии целевого гена. После внесения двуцепочечного разрыва, эксплуатируя естественный механизм репарации ДНК, могут быть созданы мутации гена по типу коротких инсерций и делеций, что приводит к нокауту — «выключению гена» благодаря смещению рамки считывания, или «переписывание» — изменение нуклеотидной последовательности некорректного гена/участка ДНК, или интеграции нового гена — «трансгена» с высокой точностью. Для этого необходимо доставить к месту двуцепочечного раз-

рыва матрицу, с которой будет копироваться последовательность нуклеотидов в ходе восстановления разрыва.

Ген CCR5 — мишень для редактирования

Самой привлекательной мишенью для редактирования в контексте лечения ВИЧ-инфекции является ген корецептора CCR5. С помощью специфичных нуклеаз производится двуцепочечный разрыв в определенном локусе гена CCR5. Благодаря естественным механизмам репарации ДНК происходит негомологичное сшивание концов, что приводит к формированию делеций и инсерций. Появление искусственных мутаций в участке гена CCR5 приводит к смещению рамки считывания и, следовательно, нарушению трансляции. В результате действия нуклеазы на уровне первичной последовательности копии гена сдвиг рамки считывания приводит к изменению аминокислотной последовательности синтезируемого в дальнейшем белка и быстрой деградации в клетках.

ZFN

Исторически первые инструменты редактирования генома, нуклеазы цинковых пальцев (ZFN) были открыты и охарактеризованы в 1996 г. [22]. Они представляют собой гибридные белки, состоящие из соединенных между собой бактериального фермента — эндонуклеазы FokI (ДНК-разрезающий домен) и химерных ДНК-связывающих протеинов «цинковых пальцев» (ДНК-связывающий домен). Эндонуклеаза FokI осуществляет двуцепочечный разрыв ДНК. Эта нуклеаза не имеет специфичности в отношении каких-либо последовательностей ДНК и способна функционировать в любом участке генома. «Цинковые пальцы» являются ДНК-связывающими белковыми комплексами, в которых каждая отдельная субъединица распознает специфическую последовательность ДНК длиной в три нуклеотида. Комбинируя разные субъединицы, стало возможным создавать комплексы с очень высокой специфичностью практически к любому участку генома. Оба домена, работая вместе, теоретически позволяют внести изменения в любом необходимом участке генома с беспрецедентной точностью.

Результаты преclinical исследований, подтверждающих эффективность и безопасность использования нуклеаз цинковых пальцев для нокаута гена CCR5, были опубликованы в 2008 г. в лимфоцитах и в 2010 г. в ГСК [23, 24]. В последующих работах были достигнуты увеличение эффективности и оптимизация технологии для нужд клинического применения. В настоящее время проходит ряд клинических испытаний (NCT02388594, NCT00842634, NCT01044654, NCT02500849, NCT015431526 NCT02225665), в которых оцени-

вается эффективность и безопасность технологии для человека. Во всех исследованиях основной лечебный эффект достигается путем нокаута гена CCR5 *ex vivo* в Т-клетках человека и в одном исследовании — путем редактирования ГСК.

В первом клиническом исследовании (ClinicalTrials.gov NCT00842634) редактирования генома, опубликованном Tebas с соавт. [25], были продемонстрированы обнадеживающие результаты. В частности, отмечается четырехкратное увеличение продолжительности периода, в котором CCR5-модифицированные лимфоциты обнаруживаются в организме пациента, в сравнении с немодифицированными лимфоцитами той же популяции. При этом у одного пациента, являвшегося гетерозиготой в отношении CCR5- 32 аллеля, уровень вирусной нагрузки временно снизился ниже минимально детектируемых значений. В то же время обращает внимание небольшой размер когорты пациентов ($n=6$), включенных в исследование. Продолжающиеся клинические исследования, включающие значительно большее число участников, позволят сделать более определенные выводы о безопасности и эффективности технологии. На сегодняшний день более 80 пациентов с ВИЧ-инфекцией включены в клинические исследования с введением отредактированных Т-лимфоцитов человека и отменой АРВТ. Результаты 2 фазы этих исследований станут известны в ближайшем будущем.

В то время как технология с использованием нуклеаз цинковых пальцев крайне перспективна, особенно с учетом того, что ни один из других инструментов редактирования генома для нокаута CCR5 на сегодняшний день не вступил в стадию клинических исследований, применение этой технологии имеет некоторые ограничения.

Основное ограничение — относительная сложность синтеза нуклеаз. Создание структуры и синтез нуклеазы цинковых пальцев — длительный и трудоемкий процесс, требующий значительных финансовых затрат. В то же время следует отметить, что если нуклеазы цинковых пальцев уже созданы для конкретного локуса (как, например, CCR5 ZFN), то масштабирование созданной нуклеазы не является значимой технической проблемой.

TALEN

Эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN), являются рекомбинантными белками, структурно и функционально схожими с нуклеазами цинковых пальцев, однако используют большую степень специфичности к нуклеотидной последовательности. TALEs (эффекторы, не сопряженные с нуклеазой) были обнаружены в природе у бактерий рода *Xanthomonas*.

Открытие модульной структуры TALE, подобно ZFN, открыло возможность создания ДНК-связывающих доменов произвольной специфичности.

ДНК-связывающий домен TALEN содержит повторяющиеся консервативные структурные единицы нескольких типов, каждая из которых специфична к одному из нуклеотидов, что значительно удобнее при конструировании новых белков для произвольных последовательностей в сравнении с ZFN. Библиотека TALENs достаточно быстро была собрана для 18 740 генов человека. Кроме того, связывание большого количества специфичных пар оснований TALENs предполагает, что конструкция, вероятно, будет обладать большей специфичностью.

На основе опубликованных исследований *in vitro* на сегодняшний день можно заключить, что технология TALEN является перспективной альтернативой ZFNs в редактировании генома. Данные ряда исследований *in vitro* демонстрируют аналогичную по сравнению с ZFNs эффективность. Высокоэффективное редактирование CCR5 при помощи системы TALEN было разработано в Университете Гамбурга под руководством профессора Бориса Фезе. В серии исследований с редактированием человеческих Т-лимфоцитов продемонстрированы высокая эффективность (60%) и безопасность изобретения CCR5-Uco-TALEN [26, 27]. По предварительным результатам совместной научной группы Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова и Университета Гамбурга с использованием системы CCR5-Uco-TALEN, общая эффективность модификации CCR5 в человеческих ГСК составляет не менее 40% (неопубликованные данные), что позволяет рассчитывать на высокую эффективность при отработке протокола клинического применения. Исследования данного изобретения продолжаются в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова. В исследовании, опубликованном В. Shi et al., с целью нокаута гена CCR5 были созданы и протестированы двадцать восемь TALE-нуклеаз, специфичных к разным участкам гена CCR5 [28]. При этом наиболее эффективная в плане редактирования нуклеаза TALEN была специфична к тому же локусу, что и ранее разработанная нуклеаза CCR5-Uco-TALEN. При ее использовании были продемонстрированы более высокая эффективность и низкое количество нецелевых мутаций в сравнении с известной нуклеазой «цинковых пальцев» (CCR5-ZFN), которые уже применяются в клинических исследованиях.

CRISPR-Cas9

Новейшим инструментом редактирования генома является система CRISPR-Cas9 (короткие кластерные палиндромные повторы, равномерно удаленные друг от друга), описанная в результате исследований механизмов клеточной защиты прокариот от экзогенной генетической информации. CRISPR-Cas9 представляет собой комплекс Cas9 эндонуклеазы и короткой искусственной молекулы РНК, называемой направляющей РНК (single-guide RNA, sgRNA), которая используется в качестве матрицы для узнавания гомологичной последовательности. Белок Cas9 создает двуцепочечные разрывы рядом с тем местом генома, где направляющая РНК связала целевую последовательность. Конечным результатом является sgRNA:Cas9 нуклеолитический комплекс со специфичностью, близкой к технологиям ZFN или TALENs. В отличие от описанных ранее нуклеаз, комплекс CRISPR-Cas9 не требует изменения белковых субъединиц, так как специфичность определяется направляющей РНК, что значительно упрощает перенаправление Cas9 на любую желаемую последовательность ДНК.

Возможность применения системы CRISPR-Cas9 для нокаута CCR5 в ГСК была впервые продемонстрирована в 2014 г. В работе была продемонстрирована высокая эффективность биаллельной модификации: 26,8% (± 7.1) от ГСК, в которых произошло редактирование, с минимальным уровнем нецелевых модификаций [29].

Учитывая легкость изготовления молекул нуклеиновых кислот произвольной последовательности, CRISPR-Cas9 уже в настоящее время в значительной степени превосходит по распространенности применения другие технологии редактирования генома в исследовательских целях.

Другие мишени редактирования генома для лечения ВИЧ

Описанные инструменты редактирования генома могут использоваться для удаления генов-мишеней, что обуславливает возможность их применения для полного удаления интегрированных в геномную ДНК генов ВИЧ. Исследование, проведенное Ebina et al. [30] показало, что редактирование (удаление интегрированной в ДНК ВИЧ) в Т-лимфоцитах привело к 65% редукции активности ВИЧ после повторной реактивации. Удаление генов ВИЧ из геномной ДНК было подтверждено методом секвенирования. В 2016 г. опубликовано подобное исследование Kaminski et al. [31], подтверждающее эффективность использования CRISPR-Cas9 в качестве инструмента для удаления, интегрированного в ДНК ВИЧ, и безопасность метода, включая отсутствие нецелевых

модификаций и сохранение жизнеспособности и функциональной активности отредактированных Т-лимфоцитов человека.

В то же время подобный подход к терапии ВИЧ с использованием интегрированных генов вируса в качестве мишеней для инженерных эндонуклеаз может привести к появлению нечувствительных к такой терапии штаммов ВИЧ. Исследование De Silva Felix et al. [32] показало, что при применении ZFNs небольшие мутации, возникающие внутри рамки считывания в месте разрезания вирусного гена, не всегда являются инактивирующими, однако могут создавать резистентность к повторному разрезанию эндонуклеазами. Подобные результаты были также получены при использовании CRISPR-cas9 в качестве инструмента редактирования [33].

Несколько исследовательских групп использовали ген CXCR4 в качестве мишени редактирования для лечения ВИЧ инфекции. Х4-тропный ВИЧ использует этот корецептор для проникновения в клетку. Кроме того, возможна трансформация CCR5-специфичного варианта ВИЧ в CXCR4-специфичный, что может сделать неэффективным подход с модификацией гена CCR5. Для редактирования CXCR4 в Т-лимфоцитах были успешно использованы как ZFN, так и CRISPR/Cas9. Использование CXCR4 в качестве гена-мишени невозможно при редактировании ГСК. Это связано с тем, что этот рецептор играет важное функциональное значение для ГСК, прежде всего для осуществления хоуминг-эффекта, что не позволяет использовать его для разработки метода лечения ВИЧ-инфекции на основе трансплантации модифицированных ГСК. Авторы предполагают перспективу применения этого подхода с использованием редактирования Т-лимфоцитов [34].

Заключение

В настоящее время с помощью различных инструментов была продемонстрирована возможность редактирования целого ряда генов-мишеней, модификация которых может привести к излечению от ВИЧ-инфекции. Редактирование генома *ex vivo* хорошо сочетается с уже существующими протоколами клеточной терапии, и в первую очередь с трансплантацией ГСК. В связи с этим ГСК являются одной из наиболее перспективных популяций клеток для редактирования генома [35]. В то же время ГСК являются родоначальницами всех клеток крови, в том числе и CD4+ Т-лимфоцитов, являющихся основными мишенями для ВИЧ. Наиболее перспективным подходом является редактирование гена CCR5 ГСК с последующей трансплантацией, что искусственно в определенной степени может воссоздать случай «Берлинского пациента». Таким образом, сочетание широко

применяемой для лечения некоторых онкологических заболеваний трансплантации ГСК с *ex vivo* редактированием генома представляет собой идеальное решение для пациентов с лимфомой на фоне ВИЧ-инфекции для излечения от обоих заболеваний.

Высокий уровень развития методов получения, выделения, очистки, оценки биологических свойств ГСК и обширный опыт медицинского применения трансплантации, в том числе успешный опыт лечения пациентов со злокачественными опухолями кроветворной и лимфатической ткани у пациентов с ВИЧ, включая ауто- и алло-ТГСК, а также актуальность проблемы ВИЧ и онкологии являются мощными предпосылками для быстрого перехода в фазу клинических исследований.

Авторы благодарят сотрудников Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, а также профессора Ф.Д. Урнову за консультации, комментарии и замечания к статье.

Литература

1. <http://aidsinfo.unaids.org/>
2. Информационный бюллетень №40 Федерального научно-методического Центра по профилактике и борьбе со СПИДом. — М., 2015. — http://www.hivrussia.org/files/bul_40.pdf
3. Grulich A. E., van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581):59–67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2).
4. Engels E.A., Pfeiffer R.M., Goedert J.J., et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006;20:1645–54. doi: 10.1097/01.aids.0000238411.75324.59
5. Shiels M., Pfeiffer R., Gail M., et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753–762. DOI: 10.1093/jnci/djr076.
6. Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer*. 2008;113(1):117–125.
7. Montoto S., Shaw K., Okosun J., et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *JCO* 2012;30:4111–4116. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8373.
8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation* (2016);1-7; doi: 10.1038/bmt.2016.20.
9. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood*. 2005;105:874–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-04-1532>.
10. Balsalobre P, Díez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(13):2192–2198.
11. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood*. 2009;114:1306–1313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-202762>.
12. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(23):6011–6014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388>.
13. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(9):1302–1308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.03.019>.
14. Serrano D, Miralles P, Balsalobre P, et al. Graft-Versus-Tumor Effect After Allogeneic Stem Cell Transplantation in HIV-Positive Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 2013; Vol 29, N10: 1340-5. DOI: 10.1089/aid.2013.0001.
15. Afanasyev B., Popova M., Bondarenko S., et al. Saint-Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT)*. Vol.4, No.1-2, 2015. doi: 10.18620/1866-8836-2015-4-1-2-24-30.
16. Hütter G. and Zaia J. A. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clinical and Experimental Immunology*, 163: 284–295. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04312.x.
17. Kang EM, de Witte M, Malech H et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 2002; 99:698–701.
18. Liu R, Paxton WA, Choe S., et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367–377.
19. Кофиади, И.А. Генетическая устойчивость к заражению ВИЧ и развитию СПИД в популяциях России и сопредельных государств : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / И.А. Кофиади. — М., 2008.
20. Burnett JC, Li H., et al. Progress toward curing HIV infection with hematopoietic cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2015 Jul 28;8:109-16. doi: 10.2147/SCCAA.S56050.
21. Marrow Transplants Fail to Cure Two H.I.V. Patients. *New York Times* Dec. 6, 2013 by Donald G. McNeil Jr.. (<http://www.nytimes.com>).
22. Urnov F.D., Rebar E.J., Holmes M.C., et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet* (2010) 11(9):636–46. doi:10.1038/nrg2842
23. Perez EE, Wang J, Miller JC, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nature biotechnology*. 2008;26(7):808–816.
24. Holt N, Wang J, Kim K, et al. Zinc finger nuclease-mediated CCR5 knockout hematopoietic stem cell transplantation controls HIV-1 in vivo. *Nat Biotechnol* (2010) 28(8):839–47. doi:10.1038/nbt.1663.
25. Tebas P, Stein D, Tang W, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med*. 2014;370: 901–10. doi: 10.1056/NEJMoa1300662 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01044654>).

26. Mock U., Machowicz R., Hauber I., et al. mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. *Nucl. Acids Res.* first published online May 11, 2015 doi:10.1093/nar/gkv469.

27. Mock U., Hauber I., Fehse B. Digital PCR to assess gene-editing frequencies (GEF-dPCR) mediated by designer nucleases. *Nat Protoc.* 2016;11(3):598-615.

28. Shi, B., Li, J., Shi, X., et al. TALEN-mediated knockout of CCR5 confers protection against infection of human immunodeficiency virus. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: Post Acceptance: October 03, 2016. doi: 10.1097/QAI.0000000000001190.

29. Mandal PK, Ferreira LM, Collins R, et al. Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell.* 2014;15(5):643–52. doi:10.1016/j.stem.2014.10.004.

30. Ebina H., Misawa N., Kanemura Y. et al. Harnessing the CRISPR/Cas9 System to Disrupt Latent HIV-1 Provirus. *Scientific Reports* 3 (August 26, 2013), doi:10.1038/srep02510.

31. Kaminski R., Chen Y., Fischer T., et al. Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports* 6, Article number: 22555 (2016). doi:10.1038/srep22555.

32. De Silva Felixge H.S., Stonea D., Pietz H.L., et al. Detection of treatment-resistant infectious HIV after genome-directed antiviral endonuclease therapy. *Antiviral Research*, Vol 126, Feb 2016, P 90–98. doi:10.1016/j.antiviral.2015.12.007.

33. Wang Z., Pan Q., Gendron P., et al. CRISPR/Cas9-Derived Mutations Both Inhibit HIV-1 Replication and Accelerate Viral Escape. *Cell Reports* 15, Issue 3, p481–489, 19 April 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.042>.

34. Hou P, Chen S, Wang S, et al. Genome editing of CXCR4 by CRISPR/cas9 confers cells resistant to HIV-1 infection. *Scientific Reports.* 2015;5:15577. doi:10.1038/srep15577.

35. Lepik K.V., Popova M.O., Shakirova A.I. Site-specific genome editing for hematopoietic stem cells transplantation-based gene therapy approaches. *Genes and Cells.* 2016;11(2):21-9.

References

- <http://aidsinfo.unaids.org/>
- Informacionnyj bjulleten' №40 Federal'nogo nauchno-metodicheskogo Centra po profilaktike i bor'be so SPIDom. Moskva 2015 (http://www.hivrussia.org/files/bul_40.pdf).
- Grulich A. E., van Leeuwen MT, Falster MO, et al. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370(9581):59–67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2).
- Engels E.A., Pfeiffer R.M., Goedert J.J., et al. HIV/AIDS Cancer Match Study. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS*.2006;20:1645–54. doi: 10.1097/01.aids.0000238411.75324.59
- Shiels M., Pfeiffer R., Gail M., et al. Cancer Burden in the HIV-Infected Population in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:753–762. DOI: 10.1093/jnci/djr076.
- Oriol A, Ribera JM, Bergua J, et al. High-dose chemotherapy and immunotherapy in adult Burkitt lymphoma: comparison of results in human immunodeficiency virus-infected and noninfected patients. *Cancer.* 2008;113(1):117-125.
- Montoto S., Shaw K., Okosun J., et al. HIV Status Does Not Influence Outcome in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma Treated With Chemotherapy Using Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine in the Highly Active Antiretroviral Therapy Era. *JCO* 2012;30:4111-4116. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8373.

8. Passweg JR, Baldomero H, Bader P et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40000 transplants annually. *Bone Marrow Transplantation* (2016);1-7; doi: 10.1038/bmt.2016.20.

9. Krishnan A, Molina A, Zaia J, et al. Durable remissions with autologous stem cell transplantation for high-risk HIV-associated lymphomas. *Blood.* 2005;105:874–878. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2004-04-1532>.

10. Balsalobre P, Dez-Martín JL, Re A, et al. Autologous stem-cell transplantation in patients with HIV-related lymphoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(13):2192–2198.

11. Re A, Michieli M, Casari S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation as salvage treatment for AIDS-related lymphoma: long-term results of the Italian Cooperative Group on AIDS and Tumors (GICAT) study with analysis of prognostic factors. *Blood.* 2009;114:1306–1313. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2009-02-202762>.

12. Díez-Martín JL, Balsalobre P, Re A, et al. Comparable survival between HIV+ and HIV– non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113(23):6011–6014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2008-12-195388>.

13. Krishnan A, Palmer JM, Zaia JA, et al. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL). *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(9):1302–1308. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.03.019>.

14. Serrano D, Miralles P, Balsalobre P, et al. Graft-Versus-Tumor Effect After Allogeneic Stem Cell Transplantation in HIV-Positive Patients With High-Risk Hematologic Malignancies. *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES* 2013; Vol 29, N10: 1340-5. DOI: 10.1089/aid.2013.0001.

15. Afanasyev B., Popova M., Bondarenko S., et al. Saint-Petersburg experience of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and human immunodeficiency virus. *Cellular Therapy and Transplantation (CTT).* Vol.4, No.1-2, 2015. doi: 10.18620/1866-8836-2015-4-1-2-24-30.

16. Hütter G. and Zaia J. A. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years. *Clinical and Experimental Immunology*, 163: 284–295. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04312.x.

17. Kang EM, de Witte M, Malech H et al. Nonmyeloablative conditioning followed by transplantation of genetically modified HLA-matched peripheral blood progenitor cells for hematologic malignancies in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Blood* 2002; 99:698–701.

18. Liu R, Paxton WA, Choe S., et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996; 86: 367–377.

19. Kofiadi I.A. Geneticheskaja ustojchivost' k zarazheniju VICH i razvitiyu SPID v populjacijah Rossii i sopredel'nyh gosudarstv. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kandidata biologicheskikh nauk, 16 APR 2008, Moskva.

20. Burnett JC, Li H., et al. Progress toward curing HIV infection with hematopoietic cell transplantation. *Stem Cells Cloning.* 2015 Jul 28;8:109-16. doi: 10.2147/SCCAA.S56050.

21. Marrow Transplants Fail to Cure Two H.I.V. Patients. *New York Times* Dec. 6, 2013 by Donald G. McNeil Jr.. (<http://www.nytimes.com>).

22. Urnov F.D., Rebar E.J., Holmes M.C., et al. Genome editing with engineered zinc finger nucleases. *Nat Rev Genet* (2010) 11(9):636–46. doi:10.1038/nrg2842

23. Perez EE, Wang J, Miller JC, et al. Establishment of HIV-1 resistance in CD4+ T cells by genome editing using zinc-finger nucleases. *Nature biotechnology.* 2008;26(7):808-816.

24. Holt N, Wang J, Kim K, et al. Zinc finger nuclease-mediated CCR5 knockout hematopoietic stem cell transplantation controls HIV-1 in vivo. *Nat Biotechnol* (2010) 28(8):839–47. doi:10.1038/nbt.1663.
25. Tebas P, Stein D, Tang W, et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med*. 2014;370: 901–10. doi: 10.1056/NEJMoa1300662 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01044654>).
26. Mock U., Machowicz R., Hauber I., et al. mRNA transfection of a novel TAL effector nuclease (TALEN) facilitates efficient knockout of HIV co-receptor CCR5. *Nucl. Acids Res*. first published online May 11, 2015 doi:10.1093/nar/gkv469.
27. Mock U., Hauber I., Fehse B. Digital PCR to assess gene-editing frequencies (GEF-dPCR) mediated by designer nucleases. *Nat Protoc*. 2016;11(3):598-615.
28. Shi, B., Li, J., Shi, X., et al. TALEN-mediated knockout of CCR5 confers protection against infection of human immunodeficiency virus. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*: Post Acceptance: October 03, 2016. doi: 10.1097/QAI.0000000000001190.
29. Mandal PK, Ferreira LM, Collins R, et al. Efficient ablation of genes in human hematopoietic stem and effector cells using CRISPR/Cas9. *Cell Stem Cell*. 2014;15(5):643–52. doi:10.1016/j.stem.2014.10.004.
30. Ebina H., Misawa N., Kanemura Y. et al. Harnessing the CRISPR/Cas9 System to Disrupt Latent HIV-1 Provirus. *Scientific Reports* 3 (August 26, 2013), doi:10.1038/srep02510.
31. Kaminski R., Chen Y., Fischer T., et al. Elimination of HIV-1 Genomes from Human T-lymphoid Cells by CRISPR/Cas9 Gene Editing. *Scientific Reports* 6, Article number: 22555 (2016). doi:10.1038/srep22555.
32. De Silva Felixge H.S., Stonea D., Pietz H.L., et al. Detection of treatment-resistant infectious HIV after genome-directed antiviral endonuclease therapy. *Antiviral Research*, Vol 126, Feb 2016, P 90–98. doi:10.1016/j.antiviral.2015.12.007.
33. Wang Z., Pan Q., Gendron P., et al. CRISPR/Cas9-Derived Mutations Both Inhibit HIV-1 Replication and Accelerate Viral Escape. *Cell Reports* 15, Issue 3, p481–489, 19 April 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2016.03.042>.
34. Hou P, Chen S, Wang S, et al. Genome editing of CXCR4 by CRISPR/cas9 confers cells resistant to HIV-1 infection. *Scientific Reports*. 2015;5:15577. doi:10.1038/srep15577.
35. Lepik K.V., Popova M.O., Shakirova A.I. Site-specific genome editing for hematopoietic stem cells transplantation-based gene therapy approaches. *Genes and Cells*. 2016;11(2):21-9.

Авторский коллектив:

Попова Марина Олеговна — врач-гематолог, заведующая научной лабораторией трансплантологии отдела биотехнологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н., доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-711-39-77, e-mail: marina.popova.spb@gmail.com

Сергеев Владислав Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-129-75-80, e-mail: sergeev.vlad@gmail.com

Лепик Кирилл Викторович — врач-гематолог Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-783-95-08, e-mail: lepikkv@gmail.com

Шакирова Алена Игоревна — биолог лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-911-173-35-14, e-mail: lilyur@yandex.ru

Поттер Алиса Яновна — младший научный сотрудник лаборатории трансплантологии и молекулярной гематологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-866-98-23, e-mail: pottteralisa@gmail.com

Бархатов Ильдар Мунерович — врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией трансплантологии и молекулярной гематологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-778-27-85, e-mail: i.barkhatov@gmail.com

Фезе Борис — заведующий лабораторией, руководитель проекта научно-исследовательского отдела клеточной и генной терапии, отдела трансплантации стволовых клеток, медицинского центра университета Гамбург-Эппендорф, доктор естественных наук, профессор; тел.: +4915222816577, e-mail: fehse@uke.uni-hamburg.de

Афанасьев Борис Владимирович — врач-гематолог, врач-онколог, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, заведующий кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-62-65, e-mail: bmt-director@spb-gmu.ru

ГЕНЕТИКА ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К ИНФЕКЦИОННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Е.Н. Суспицын^{1,2}, Е.Ю. Скрипченко^{1,3,4}, Е.Н. Имянитов^{1,2}, Н.В. Скрипченко^{1,3}

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

² Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия

³ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Genetics of susceptibility to infectious diseases

E.N. Suspitsin^{1,2}, E.Yu. Skripchenko^{1,3,4}, E.N. Imyaninov^{1,2}, N.V. Skripchenko^{1,3}

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

² Science Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

³ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Disease, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Institute of Brain named after N.P. Bekhterev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Генетические особенности организма играют важную роль в развитии инфекционных заболеваний, обуславливая восприимчивость к разнообразным бактериям, вирусам и грибам, а также оказывая влияние на течение болезни. Многочисленные исследования свидетельствуют о существовании аллелей предрасположенности к инфекциям. Кроме того, в настоящее время известно около 300 нозологических форм первичных иммунодефицитов (ПИД), которые представляют собой наследственные дефекты иммунитета. Своевременная диагностика таких состояний представляет значительные трудности, однако она крайне необходима для повышения качества лечения пациентов. Использование современных методов ДНК-анализа во многих случаях позволяет установить генетическую причину уязвимости по отношению к тем или иным инфекционным агентам.

Ключевые слова: генетическая предрасположенность, мутации, первичные иммунодефициты, ДНК-диагностика, инфекционные заболевания.

Abstract

Genetic characteristics of host organism may cause susceptibility to a variety of bacteria, viruses and fungi, as well as influence the course of infectious diseases. Multiple studies indicate the existence of alleles predisposing to infections. Furthermore, there are about 300 nosological entities of primary immunodeficiencies (PID), i.e., inherited defects of immunity. Timely diagnosis of such conditions is quite challenging; however, it is vital for improving quality of patient care. Modern methods of DNA analysis allow establishing genetic causes of vulnerability to certain infectious agents in many individuals.

Key words: genetic susceptibility, mutation, primary immunodeficiencies, DNA diagnostics, infectious diseases.

Введение

Инфекционные заболевания долгое время считались примером патологии, в развитии которой генетические особенности организма играют незначительную роль по сравнению с влиянием внешней среды; ключевое значение придавалось патогенности и вирулентности микроорганизмов. С другой стороны, давно замечено существование индивидуальных различий в отношении восприимчивости и резистентности к инфекциям, а также особенностей клинической картины заболевания [1, 2].

В течение многих столетий инфекции являлись главной причиной смерти людей. Фактически происходила селекция генных вариантов, дающих их обладателям преимущества в выживании при воздействии опасных бактерий и вирусов. Повышение гигиенических норм и внедрение массовой вакцинации привели к многократному снижению показателей смертности, ослабив давление естественного отбора. Применение антибиотиков, противовирусных препаратов и иммуноглобулинов позволяет, по крайней мере отчасти, компенсировать наличие наследственных факторов, делающих их носителей уязвимыми к инфекциям.

Близнецовые исследования

Для оценки роли генетических факторов в развитии болезней применяется близнецовый метод. В его основе лежит тот факт, что монозиготные близнецы имеют идентичный генотип, тогда как дизиготные существенно отличаются друг от друга в отношении генетики. Сравнив степень конкордантности (совпадения) по тому или иному заболеванию в этих двух группах, можно сделать выводы о том, что вносит больший вклад в его развитие — генетика или внешняя среда. Результаты целого ряда работ говорят о том, что в отношении некоторых инфекций монозиготные близнецы демонстрируют существенно большую конкордантность. Такая закономерность наблюдалась при туберкулезе, лепре, менингококковой инфекции, инфекционном мононуклеозе [3, 4]. Явная генетическая предрасположенность описана при острых и хронических отитах и синуситах [5, 6].

Конечно, близнецовые исследования не позволяют полностью исключить влияние семейной среды — многие авторы свидетельствуют, что часто именно общие условия развития близнецов в детстве ответственны за риск заболевания [7]. Однако имеются убедительные аргументы в пользу существования явной генетической предрасположенности к инфекциям. Так, в работе [8] исследовались причины преждевременной смерти у детей, которые с раннего возраста воспитывались приемными родителями. Риск смерти от инфекций был у усыновленных детей в 6 раз выше, если их биологические родители также преждевременно умерли по этой причине. В случае, если от инфекции умирали приемные родители, такой закономерности не наблюдалось.

Серьезный научный интерес представляет крупное исследование, посвященное оценке различных иммунологических параметров (уровень цитокинов, субпопуляции лимфоцитов и т.д.) у здоровых близнецов [9]. Большинство показателей продемонстрировали низкую наследуемость: иными словами, их значения зависели преимущественно от негенетических факторов. Некоторые параметры, например содержание регуляторных Т-клеток и уровень хемокина CXCL10/IP10 изначально являются более генетически детерминированными, то есть демонстрируют высокую конкордантность у монозиготных близнецов, однако с возрастом сходство сильно снижается. Эти наблюдения подтверждают, что степень влияния наследственных особенностей на состояние иммунитета может меняться в течение жизни.

Генетика как причина инфекционных заболеваний

На клиническом уровне некоторые наследственные дефекты иммунитета описаны еще в 1950-е гг. Однако открытие генов, ответственных

за развитие этой группы заболеваний, стало возможным лишь в конце XX в., с появлением технических возможностей надежного выявления мутаций. Второе десятилетие XXI в. благодаря внедрению секвенирования нового поколения ознаменовалось многократным увеличением объема знаний в области генетики инфекций.

Следует заметить, что в течение долгого времени акцент генетических исследований делался на поиске аллелей предрасположенности, встречающихся в популяции с высокой частотой (полногеномный поиск ассоциаций, GWAS). Такой подход дал определенные результаты: в частности, удалось выявить генетические факторы, влияющие на клиническое течение гепатита С [10], локусы предрасположенности к лепре [11], воспалительным заболеваниям кишечника [12], туберкулезу [13] и другим инфекционным болезням [14].

Постепенно интерес исследователей смещается от изучения слабых, но широко распространенных факторов предрасположенности к поиску редких мутаций, вызывающих серьезные дефекты иммунитета. Это отражает изменение в понимании механизмов развития инфекционных заболеваний: фактически причиной многих инфекций признаются моногенные дефекты, наследуемые в согласии с законами Менделя [15].

Рекуррентные инфекции и первичные иммунодефициты

В практике иностранных врачей существует определение recurrent respiratory infection, подразумевающее наличие более 6 эпизодов ОРВИ в год [16]. В России близким по смыслу является термин «часто болеющие дети», который говорит о повышенной по сравнению со сверстниками частоте респираторных заболеваний (более 4 — 6 случаев в течение года). Необходимо заметить, что рекуррентные ОРВИ далеко не всегда свидетельствуют о наличии генетического дефекта иммунитета, а чаще отражают процесс функционального созревания иммунной системы. Повышенную частоту заболеваний у детей в первую очередь связывают с нахождением в детских учреждениях, где они впервые встречаются с большим скоплением людей и, соответственно, активно контактируют с новыми микроорганизмами. Причиной частых инфекций также могут быть проблемы питания и нерациональное применение антибиотиков.

Кроме того, к нарушениям иммунитета могут приводить пороки развития сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, а также такие наследственные заболевания, как муковисцидоз и первичные цилиарные дискинезии.

Без сомнений, немалая часть случаев рекуррентных инфекций обусловлена наличием первичного иммунодефицита (ПИД). Существуют косвенные признаки, позволяющие заподозрить у

ребенка первичный дефект иммунитета и стимулирующие к проведению тщательного иммунологического и генетического исследований: в частности, наиболее известны критерии, предложенные Jeffrey Modell Foundation (табл.).

Таблица

Критерии подозрения на наличие ПИД у детей (Jeffrey Modell Foundation)

1	Четыре и более случая отитов в течение года
2	Два и более серьезных синусита в течение года
3	Два и более месяца лечения антибиотиками без значительного эффекта
4	Две и более пневмонии в год
5	Задержка прибавки массы и/или роста
6	Рецидивирующие глубокие абсцессы кожи и/или внутренних органов
7	Кандидоз ротовой полости или грибковые поражения кожи
8	Необходимость внутривенного введения антибиотиков для лечения инфекций
9	Два и более эпизода генерализованных инфекций, в том числе септицемии
10	Семейный анамнез, отягощенный в отношении ПИД

В первую очередь, обращают на себя внимание повышенная частота эпизодов заболевания, необычная тяжесть протекания инфекции и ситуации, когда болезнь вызвана обычно непатогенными микроорганизмами. С проявлениями первичных иммунодефицитов могут сталкиваться врачи различных специальностей (пульмонологи, отоларингологи, гастроэнтерологи, дерматологи, онкологи и т.д.), поэтому предложены алгоритмы обследования больных, ориентированные на неиммунологов [17, 18].

Своевременная диагностика ПИД очень важна, так как адекватное и вовремя начатое лечение может существенно улучшить состояние пациентов [19, 20]. Кроме того, именно с лечением некоторых разновидностей ПИД (дефицит аденозиндезаминазы, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, синдром Вискотта — Олдрича) связаны немногочисленные примеры реальных успехов генотерапии [21].

Оценка числа пациентов, страдающих ПИД, достаточно проблематична. Частота очень сильно варьирует в зависимости от нозологии: от 1:600 при селективном дефиците IgA до 1:250 000 при хронической гранулематозной болезни [22]. Не вызывает сомнений тот факт, что встречаемость ПИД повсеместно существенно занижена [23, 24]: по-видимому, несколько миллионов человек в мире страдают разными формами этой патологии [25]. Главной причиной такой недооценки является недостаточная настороженность врачей и общества в отношении

симптомов первичного иммунодефицита [26, 27]. Следует подчеркнуть, что существует значительное число форм ПИД, которые протекают сравнительно неагрессивно, приводя не столько к уменьшению продолжительности жизни, сколько к снижению её качества. Таким образом, данная проблема касается не только детей, но и взрослых [28]. При некоторых разновидностях ПИД описано возрастное ослабление симптоматики. В частности, у обладателей гомозиготных мутаций IRAK-4 и MyD88 в раннем детстве возникают эпизоды тяжелых, жизнеугрожающих инфекций, но по мере взросления состояние здоровья существенно улучшается [29].

На данный момент к ПИД относят около 300 разнообразных нозологий, связанных с поражением тех или иных звеньев иммунной защиты. Последняя редакция классификации IUIS подразделяет их на 9 больших групп: дефекты клеточного и гуморального иммунитета, комбинированные иммунодефициты с дополнительными или синдромальными признаками, дефекты антител, болезни иммунной дисрегуляции, дефекты фагоцитоза, нарушения врожденного иммунитета, аутовоспалительные заболевания, нарушения комплемента и фенокопии ПИД [30, 31]. В то время как многие мутации повышают уязвимость к широкому спектру инфекций, другие обуславливают выраженную восприимчивость к достаточно узкой группе микроорганизмов. Так, существует генетическая предрасположенность к микобактериальным инфекциям, наследование которой подчиняется законам Менделя (Mendelian Susceptibility to Mycobacterial Disease, MSMD). К настоящему моменту известны 9 генов MSMD [32]; все они так или иначе вовлечены в обеспечение антибактериальной защиты, опосредованной гамма-интерфероном. Для детей с мутациями характерна восприимчивость к аттенуированной *M. bovis* (компоненту прививки BCG) или условно-патогенным микобактериям.

Дефекты генов-участников цитокинового сигнального каскада (IL17F, IL17RA, IL17RC) приводят преимущественно к развитию изолированного хронического кожно-слизистого кандидоза [33, 34]. Еще один пример специфической инфекционной уязвимости — наследственный дефект рецептора UNC93B1, предрасполагающий к развитию энцефалита, вызванного вирусом простого герпеса (ВПГ). При условии отсутствия контакта с ВПГ носители мутаций могут длительное время или даже всю жизнь оставаться здоровыми [35].

Наряду с повышенной восприимчивостью к инфекциям, существуют и примеры генетически обусловленной резистентности. В частности, носители гомозиготных мутаций в гене CCR5 устойчивы к заражению ВИЧ [36], а индивидуумы с аутосомно-рецессивным дефицитом FUT2 невосприимчивы к гастроэнтеритам, вызываемым норовирусами [37].

Роль генетических методов в диагностике ПИД

Значительному числу больных с первичными дефектами иммунитета так и не устанавливается правильный диагноз. В первую очередь, это связано с тем, что критерии подозрения на ПИД обладают низкой чувствительностью и специфичностью [18]. Также, помимо «истинных» иммунодефицитов, существуют многочисленные заболевания, в клинической картине которых доминируют признаки аутовоспаления, аллергии и аутоиммунных реакций [30]. В подобных случаях пациенты часто не соответствуют формальным критериям подозрения на наличие ПИД и поэтому не подвергаются тщательному обследованию [38].

Традиционные лабораторные подходы к выявлению наследственных дефектов иммунитета далеко не всегда позволяют установить точный диагноз. Это связано с тем, что данная группа заболеваний объединяет нозологические формы, крайне гетерогенные в отношении клинических, иммунологических и генетических характеристик. Дефекты различных генов могут приводить к развитию похожей симптоматики и одинаковым изменениям лабораторных показателей; и напротив, разные мутации одного и того же гена способны проявляться в формировании разных фенотипов [39].

Трактовка результатов серологических исследований может быть затруднена и вследствие комбинированного генетического дефекта нескольких звеньев иммунитета. Кроме того, в некоторых случаях, несмотря на наличие наследственной мутации, показатели стандартной иммунограммы остаются в пределах нормы, что приводит к диагностическим ошибкам.

Рутинная ДНК-диагностика, как правило, ограничена теми немногими нозологическими формами (агаммоглобулинемия Брутона и т.д.), при которых клинко-иммунологические показатели обладают достаточной специфичностью. В подобных случаях вполне оправдан подход, при котором анализу (обычно — секвенированию по Сэнгеру) подвергается один ген, связанный с развитием заболевания. Однако значительно чаще «точечный» ДНК-анализ малоэффективен ввиду существования множества генов, мутации которых могут приводить к развитию сходной симптоматики. Современное развитие технологий высокопроизводительного секвенирования нового поколения (NGS) позволяет преодолеть эти препятствия за счет одномоментного анализа большого числа генов или, в случае необходимости, всего экзона и даже генома.

Наиболее популярным направлением диагностики становится высокопроизводительное таргетное секвенирование, при котором выборочно анализируются участки ДНК пациента, содержащие десятки

или сотни известных генов ПИД. Однако, несмотря на большие возможности, выявить генетическую причину заболевания удастся лишь в 15–40% клинически неясных случаев [40–43]. В первую очередь, это можно объяснить существованием других генов, причастность которых к развитию ПИД еще не установлена. Полноэкзомное и полногеномное секвенирование не имеют подобных ограничений. Будучи ввиду высокой стоимости реагентов не очень пригодными к рутинному использованию, эти методы незаменимы именно в качестве исследовательских инструментов: ежегодно с их помощью происходит открытие около 10 новых генов ПИД [44].

В то же время необходимо отметить, что на современном этапе большинство разновидностей высокопроизводительного секвенирования не лишены технических недостатков. В частности, не всегда возможна надежная детекция крупных инсерций и делеций, а также неканонических сайтов сплайсинга [22].

Другую, еще более важную проблему представляет оценка медицинской значимости полученных результатов. Для выявления патогенной мутации исследователю в первую очередь необходимо отфильтровать огромное число безвредных полиморфных вариантов. Одним из критериев отбора является популяционная частота аллеля — чем она выше, тем больше вероятность того, что мы имеем дело с нейтральным явлением. Кроме того, очень важен тип выявленной мутации: если нуклеотидное изменение приводит к возникновению стоп-кодона или к сдвигу рамки считывания, скорее всего, оно влечет за собой серьезные последствия в виде нарушения функции кодируемого белка. Упрощает анализ генетических данных наличие сведений о патогенности данного варианта в научной литературе. Обнаруженные генетические повреждения должны соответствовать тому или иному типу менделевского наследования. Так, чтобы подтвердить наличие аутосомно-рецессивного заболевания, необходимо обнаружить мутацию двух копий конкретного гена в виде гомозиготы или компаунд-гетерозиготы.

«Неудобной» реальностью современной ДНК-диагностики является частое выявление вариантов с неясным клиническим значением (традиционно их называют аббревиатурой VUS — variant of unknown significance). Такие изменения могут быть не описаны в литературе или базах данных; нередко отсутствуют и сведения об их популяционной частоте. В этом случае невозможно с уверенностью сказать, связана ли находка с развитием заболевания у пациента. Прибегают к косвенной оценке патогенности, учитывая теоретические данные предиктивных программ, а также тип мутации. Очень важно подчеркнуть, что анализ данных не должен проводиться в отрыве от фенотипа пациента; как правило, для успешной диагностики

необходимо тесное взаимодействие специалистов (генетиков, иммунологов, эндокринологов и т.д.).

В отличие от многофакторных заболеваний, которые диагностируются в разных странах мира с более или менее сопоставимой частотой, встречаемость наследственных болезней подвержена значимым географическим и этническим вариациям. Фактически, каждая этническая группа имеет свой спектр патогенных мутаций, привнесённый генетическим пулом «прародителей нации». Кроме того, население некоторых регионов имеет повышенную частоту патологических аллелей вследствие географической и/или социальной изоляции. Описание «генетического груза» популяций может иметь большую практическую ценность, упрощая выявление причин рекуррентных инфекций у детей. Следует заметить, что если генетика населения стран Европы и Северной Америки хорошо изучена, то особенности многих других народов мира нуждаются в более тщательном исследовании.

Успешность выявления ПИД в первую очередь зависит от разумной настороженности врачей различных специальностей в отношении этой группы заболеваний. Кроме того, усилия требуются и от научного сообщества. В частности, крайне необходимы регулярное обновление генетических баз данных, улучшение способов биоинформатической обработки результатов высокопроизводительного секвенирования. Очень важна публикация сведений о патогенности или, наоборот, нейтральности тех или иных генетических вариантов; особенно стоит подчеркнуть ценность описания даже отдельных случаев пациентов с новыми мутациями или необычным течением заболевания [45].

Заключение

Таким образом, поиск редких мутаций, вызывающих серьезные дефекты иммунитета, которые существенно изменяют течение инфекционных заболеваний, представляет собой новое приоритетное научное направление. Только изучение генетики инфекционных заболеваний позволит понять причины «аномального» течения болезни у некоторых пациентов, определить пути совершенствования тактики ведения «тяжелых» и «непонятных» больных, что является чрезвычайно значимым для практического здравоохранения.

Работа поддержана за счет средств гранта РФНФ 15-15-00079.

Литература

1. Руководство по инфекционным болезням в 2 книгах / под ред. акад. РАМН проф. Лобзина Ю.В. и проф. К.В. Жданова. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — Книга 1. — 664 с. — Книга 2. — 744 с.
2. Хронические нейроинфекции / под ред. проф. И.А. Завалишина [и др.]. — М.: «ГЕОТАР-Медиа», 2011. — 560 с.
3. Jenson A. Twin studies for the analysis of heritability of infectious diseases. Bull Inst Pasteur. 1998;96:71 — 81.
4. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, Mack TM, Cozen W. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. Epidemiol Infect. 2012 Nov;140(11):2089-95.
5. Rovers M, Haggard M, Gannon M, et al. Heritability of symptom domains in otitis media: a longitudinal study of 1,373 twin pairs. Am J Epidemiol. 2002;155:958 — 964.
6. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. JAMA. 1999;282:2125 — 2130.
7. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, et al. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. Pediatrics. 2008 Mar;121(3):493-6.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. N Engl J Med. 1988;318:727 — 732. [PubMed: 3347221]
9. Brodin P, Jovic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. Cell. 2015 Jan 15;160(1-2):37-47.
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. Nature. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
11. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. Nat Genet. 2011 Oct 23;43(12):1247-51.
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. Nature. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
13. Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. Nat Genet. 2012 Feb 5;44(3):257-9.
14. Abel L, Alcaïs A, Schurr E. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections. Curr Opin Immunol. 2014 Oct;30:72-8.
15. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Dec 22;112(51):E7128-37.
16. Raniszewska A, Górka E, Kotuła I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. Cent Eur J Immunol. 2015;40(2):167-73.
17. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. Clin Exp Immunol. 2006 Aug;145(2):204-14.
18. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases: the range of clinical practice. J Clin Immunol. 2014 Jan;34(1):10-22.
19. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день JMF-центры в России / Е.А. Латышева // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — Т. 12(6). — С. 73 — 77.
20. Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune Gamma Globulin Therapeutic Indications in Immune Deficiency and Autoimmunity. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 Jul;16(8):55.
21. Kuo CY, Kohn DB. Gene Therapy for the Treatment of Primary Immune Deficiencies. Curr Allergy Asthma Rep. 2016 May;16(5):39.
22. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarström L. Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders — Future Directions. J Clin Immunol. 2016 May;36 Suppl 1:68-75.
23. Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. Clin Exp Immunol. 2012 Mar;167(3):479-91.

24. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013 Jan;33(1):1-7.
25. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res*. 2016 Jun;64(3):736-53.
26. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res*. 2009;44(1-3):132-49.
27. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes*. 2012 Jul 31;5:393.
28. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016 Feb;116(2):151-155.e1.
29. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol*. 2012 Dec;42(12):3126-35.
30. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726.
31. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):727-38.
32. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- immunity. *Semin Immunol*. 2014 Dec;26(6):454-70.
33. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science*. 2011 Apr 1;332(6025):65-8.
34. Ling Y, Cypowyj S, Aytakin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 2015 May 4;212(5):619-31.
35. Gennery AR. The Evolving Landscape of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2016 May;36(4):339-40.
36. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature*. 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
37. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med*. 2003 May;9(5):548-53.
38. Щербина, А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога / А.Ю. Щербина // Современная ревматология. — 2015. — № 1. — С. 48—54.
39. Al-Herz W, Notarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore. *Clin Immunol*. 2012 Jul;144(1):24-5.
40. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs. *Front Immunol*. 2014 Nov 3;5:531.
41. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Feb;133(2):529-34.
42. Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One*. 2014 Dec 11;9(12):e114901.
43. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Jun;137(6):1780-7.
44. Raje N, Soden S, Swanson D, et al. Utility of next generation sequencing in clinical primary immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014 Oct;14(10):468.
45. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med*. 2014 Oct 20;211(11):2137-49.

References

1. Lobzin YuV, editor. Manual in Infectious Diseases. Saint-Petersburg (Russia): Foliant; c2013 (in Russian).
2. Zavalishina I.A. Chronic neuroinfections. Moscow (Russia): GEOTAR-Media; c2011 (in Russian).
3. Jepsen A. Twin studies for the analysis of heritability of infectious diseases. *Bull Inst Pasteur*. 1998;96:71—81.
4. Hwang AE, Hamilton AS, Cockburn MG, Ambinder R, Zadnick J, Brown EE, Mack TM, Cozen W. Evidence of genetic susceptibility to infectious mononucleosis: a twin study. *Epidemiol Infect*. 2012 Nov;140(11):2089-95.
5. Rovers M, Haggard M, Gannon M, et al. Heritability of symptom domains in otitis media: a longitudinal study of 1,373 twin pairs. *Am J Epidemiol*. 2002;155: 958—964.
6. Casselbrant ML, Mandel EM, Fall PA. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. *JAMA*. 1999;282:2125—2130.
7. Thomsen SF, Stensballe LG, Skytthe A, et al. Increased concordance of severe respiratory syncytial virus infection in identical twins. *Pediatrics*. 2008 Mar;121(3):493-6.
8. Sorensen TI, Nielsen GG, Andersen PK, Teasdale TW. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med*. 1988;318:727—732. [PubMed: 3347221]
9. Brodin P, Jovic V, Gao T, et al. Variation in the human immune system is largely driven by non-heritable influences. *Cell*. 2015 Jan 15;160(1-2):37-47.
10. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399-401.
11. Zhang F, Liu H, Chen S, et al. Identification of two new loci at IL23R and RAB32 that influence susceptibility to leprosy. *Nat Genet*. 2011 Oct 23;43(12):1247-51.
12. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
13. Thye T, Owusu-Dabo E, Vannberg FO, et al. Common variants at 11p13 are associated with susceptibility to tuberculosis. *Nat Genet*. 2012 Feb 5;44(3):257-9.
14. Abel L, Alcaïs A, Schurr E. The dissection of complex susceptibility to infectious disease: bacterial, viral and parasitic infections. *Curr Opin Immunol*. 2014 Oct;30:72-8.
15. Casanova JL. Severe infectious diseases of childhood as monogenic inborn errors of immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Dec 22;112(51):E7128-37.
16. Ransiewicz A, Górka E, Kotula I, et al. Recurrent respiratory tract infections in children — analysis of immunological examinations. *Cent Eur J Immunol*. 2015;40(2):167-73.
17. de Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol*. 2006 Aug;145(2):204-14.
18. Costa-Carvalho BT, Grumach AS, Franco JL, et al. Attending to warning signs of primary immunodeficiency diseases across the range of clinical practice. *J Clin Immunol*. 2014 Jan;34(1):10-22.
19. Latysheva E.A. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2013\$ 12(6): 73-7(in Russian).

20. Yang L, Wu EY, Tarrant TK. Immune Gamma Globulin Therapeutic Indications in Immune Deficiency and Autoimmunity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 Jul;16(8):55.
21. Kuo CY, Kohn DB. Gene Therapy for the Treatment of Primary Immune Deficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2016 May;16(5):39.
22. Fang M, Abolhassani H, Lim CK, Zhang J, Hammarström L. Next Generation Sequencing Data Analysis in Primary Immunodeficiency Disorders — Future Directions. *J Clin Immunol.* 2016 May;36 Suppl 1:68-75.
23. Gathmann B, Binder N, Ehl S, et al. The European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: update 2011. *Clin Exp Immunol.* 2012 Mar;167(3):479-91.
24. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: more common than generally thought. *J Clin Immunol.* 2013 Jan;33(1):1-7.
25. Modell V, Quinn J, Orange J, Notarangelo LD, Modell F. Primary immunodeficiencies worldwide: an updated overview from the Jeffrey Modell Centers Global Network. *Immunol Res.* 2016 Jun;64(3):736-53.
26. Modell F, Puente D, Modell V. From genotype to phenotype. Further studies measuring the impact of a Physician Education and Public Awareness Campaign on early diagnosis and management of primary immunodeficiencies. *Immunol Res.* 2009;44(1-3):132-49.
27. Al-Hammadi S, Al-Reyami E, Al-Remeithi S, et al. Attentiveness of pediatricians to primary immunodeficiency disorders. *BMC Res Notes.* 2012 Jul 31;5:393.
28. Arslan S, Ucar R, Caliskaner AZ, et al. How effective are the 6 European Society of Immunodeficiency warning signs for primary immunodeficiency disease? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016 Feb;116(2):151-155.e1.
29. von Bernuth H, Picard C, Puel A, Casanova JL. Experimental and natural infections in MyD88- and IRAK-4-deficient mice and humans. *Eur J Immunol.* 2012 Dec;42(12):3126-35.
30. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):696-726.
31. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015 Nov;35(8):727-38.
32. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol.* 2014 Dec;26(6):454-70.
33. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *// Science.* 2011 Apr 1;332(6025):65-8.
34. Ling Y, Cypowyj S, Aytekin C, et al. Inherited IL-17RC deficiency in patients with chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med.* 2015 May 4;212(5):619-31.
35. Gennery AR. The Evolving Landscape of Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2016 May;36(4):339-40.
36. Samson M, Libert F, Doranz BJ, et al. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene. *Nature.* 1996 Aug 22;382(6593):722-5.
37. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med.* 2003 May;9(5):548-53.
38. Shcherbina A.Yu. *Sovremennaya revmatologiya.* 2015; 1: 48-54 (in Russian).
39. Al-Herz W, Notarangelo LD. Classification of primary immunodeficiency disorders: one-fits-all does not help anymore. *Clin Immunol.* 2012 Jul;144(1):24-5.
40. Stoddard JL, Niemela JE, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Targeted NGS: A Cost-Effective Approach to Molecular Diagnosis of PIDs. *Front Immunol.* 2014 Nov 3;5:531.
41. Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraat M, et al. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Feb;133(2):529-34.
42. Moens LN, Falk-Sörqvist E, Asplund AC, et al. Diagnostics of primary immunodeficiency diseases: a sequencing capture approach. *PLoS One.* 2014 Dec 11;9(12):e114901.
43. Al-Mousa H, Abouelhoda M, Monies DM, et al. Unbiased targeted next-generation sequencing molecular approach for primary immunodeficiency diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Jun;137(6):1780-7.
44. Raje N, Soden S, Swanson D, et al. Utility of next generation sequencing in clinical primary immunodeficiencies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014 Oct;14(10):468.
45. Casanova JL, Conley ME, Seligman SJ, Abel L, Notarangelo LD. Guidelines for genetic studies in single patients: lessons from primary immunodeficiencies. *J Exp Med.* 2014 Oct 20;211(11):2137-49.

Авторский коллектив:

Суспицын Евгений Николаевич — доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н.; тел.: 8(812)295-04-48; 8(812)439-95-28, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

Скрипченко Елена Юрьевна — доцент кафедры психоневрологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующая детским неврологическим отделением Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой; тел.: +7-911-255-85-98, e-mail: wwave@yandex.ru

Имянитов Евгений Наумович — заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заведующий отделом биологии опухолевого роста Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)295-04-48; 8(812)439-95-28, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Скрипченко Наталья Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации; тел.: 8(812)234-10-38, e-mail: snv@niidi.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНВАЗИВНОГО АСПЕРГИЛЛЕЗА

О.В. Шадривова, Е.В. Фролова, А.Е. Тараскина, Н.Н. Климко

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

Molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergillosis

O.V. Shadrivova, E.V. Frolova, A.E. Taraskina, N.N. Klimko

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

Резюме

Грибы рода *Aspergillus* чрезвычайно широко распространены в природе. Ежедневно люди вдыхают до нескольких тысяч спор микромицетов, однако эффективный иммунный ответ предотвращает развитие заболевания. При нарушении механизмов врожденного и адаптивного иммунного ответа в результате генетических дефектов или ятрогенной иммуносупрессии *Aspergillus spp.* становятся патогенными и способны вызывать тяжелые инвазивные инфекции у иммунокомпрометированных больных. Тем не менее, в настоящее время не существует надежных биомаркеров, позволяющих прогнозировать риск развития инвазивного аспергиллеза. В обзоре представлены наиболее важные генетические и иммунологические факторы, влияющие на восприимчивость к *Aspergillus spp.* Знание этих факторов может обеспечить индивидуальный подход к противогрибковой профилактике и терапии у иммунокомпрометированных пациентов.

Ключевые слова: иммунный ответ, *Aspergillus spp.*, генетическая предрасположенность; иммунологические биомаркеры, противогрибковая терапия.

Abstract

Aspergillus is very widely spread in nature. Daily people inhale to several thousand spores of micromycetes, however, an effective immune response prevents to development of the disease. In case of violation the mechanisms of innate and adaptive immune response as a result of genetic defects or iatrogenic immunosuppression *Aspergillus spp.* become pathogenic and can cause severe invasive infections in immunocompromised patients. Until now there are no reliable biomarkers for the risk prediction of invasive aspergillosis and monitoring the effectiveness of treatment of infectious process. In our review, we are considering the most important genetic and immunological factors affecting susceptibility to *Aspergillus spp.*, The analysis of which can provide an individual approach to antifungal therapy / prevention in immunocompromised patients.

Key words: immune response, *Aspergillus spp.*, genetic predisposition, immunologic biomarkers, antifungal therapy.

Введение

Инвазивный аспергиллез (ИА) — это тяжелая микотическая инфекция, возникающая преимущественно у иммунокомпрометированных больных. Частота впервые возникшего ИА в РФ составляет $\approx 2,27$ на 100 000 населения, что сопоставимо с европейскими странами [1]. На протяжении последних лет за счет усовершенствования методов диагностики и более широкого использования антифунгальной профилактики мы наблюдали постепенное снижение уровня смертности, что подтверждено целым рядом международных и отечественных исследований [2–4]. В Санкт-Петербурге общая 12-недельная выживаемость гематологических больных ИА составляет 80–85% [4]. Однако в отсутствие ранней диагностики и своевременной терапии летальность остается недопустимо высокой.

Известными факторами риска развития ИА являются нейтропения $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ более 10 дней в период диагностики или в предыдущие 60 дней; реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) у реципиентов аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК); длительное (более 3 недель) использование глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе более 0,3 мг/кг/сут; недавнее или текущее использование иммуносупрессивных препаратов (таких как циклоспорин, такролимус и т.д.); синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), а также первичные иммунодефициты (хроническая гранулематозная болезнь, гипер-IgE-синдром и др.) [5–8]. По данным современных международных исследований, наиболее высокий риск возникновения ИА отмечали у больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) (10–41%) и реципиентов алло-ТГСК (9%) [9–11].

Несмотря на то, что основные факторы риска развития инвазивных грибковых инфекций известны, эти риски не являются абсолютными: ИА развивается лишь у части этих пациентов. Это свидетельствует о существовании еще не исследованных фоновых состояний, которые влияют на восприимчивость человека к *Aspergillus spp.* В связи с этим актуален поиск новых индивидуальных прогностических подходов, особенно генетических, которые могут быть использованы для выявления наиболее уязвимых к инфекции групп пациентов.

Известными иммунологическими биомаркерами для прогнозирования инфекционных осложнений и клинических исходов являются количество CD4+Т-клеток у ВИЧ-инфицированных лиц [12] и показатели специфического клеточного иммунитета к цитомегаловирусу у реципиентов солидных органов [13]. Обнадеживающий прогресс достигнут в идентификации генетических факторов, причастных к развитию ИА у гематологических пациентов, в том числе у реципиентов алло-ТГСК [14]. Аллельные варианты генов, кодирующих паттерн-распознающие рецепторы (PRRs), цитокины, хемокины и их рецепторы, могут влиять на формирование иммунного ответа к грибковым патогенам. В основе большинства генетических изменений, приводящих к изменению функциональности гена, лежат точечные нуклеотидные изменения в ДНК — одонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) (от англ. SNP — single nucleotide polymorphism). В настоящее время известны 43 ОНП, ассоциированных с риском развития, тяжестью течения и прогнозом инфекционного процесса, вызванного *Aspergillus spp.* [15]. Однако малый размер выборки, неоднородность критериев отбора больных и статистических подходов являются общими недостатками для исследований, посвященных изучению генетических особенностей больных ИА [16]. Таким образом, данные по генетической предрасположенности к ИА следует интерпретировать с осторожностью, учитывая их корреляцию с нарушениями функциональной активности клеток иммунной системы.

Факторы врожденного иммунного ответа, связанные с предрасположенностью к инвазивному аспергиллезу

У иммунокомпетентных лиц эффективный иммунный ответ предотвращает инвазию и рост грибов *Aspergillus*, попавших в респираторный тракт. Ключевым звеном патогенеза грибковых инфекций являются нарушения в работе иммунной системы, приводящие к дисбалансу провоспалительного и противовоспалительного ответа.

Распознавание конидий *Aspergillus spp.* осуществляют клетки врожденного иммунитета (бронхиальные эпителиоциты, альвеолярные

макрофаги, дендритные клетки и др.). Макрофаги разрушают проникшие в альвеолы конидии *Aspergillus spp.*, в то время как нейтрофилы уничтожают проросшие из уцелевших конидий гифы. Так как гифы имеют слишком большой размер, чтобы быть поглощенными нейтрофилами, последние выработали целый ряд внеклеточных механизмов уничтожения, в том числе образование внеклеточных ловушек, которые предотвращают дальнейшее распространение грибов [17, 18].

Антиген-представляющие клетки (АПК) распознают лиганды грибов рода *Aspergillus* с помощью PRRs, осуществляют фагоцитоз и представление грибковых антигенов лимфоцитам и инициируют специфический клеточный иммунный ответ [17]. К секретлируемым PRRs относится пентраксин 3 (РТХ3), связывающий лиганды *Aspergillus spp.*, такие как галактоманнан и зимозан. РТХ3 является острофазным белком (ОФБ), уровень которого в плазме возрастает при воспалении и различных инфекциях. Особенностью РТХ3 по сравнению с другими ОФБ является то, что он синтезируется нейтрофилами локально в воспалительном очаге, хранится в гранулах и быстро высвобождается в ответ на воспалительные сигналы. После высвобождения РТХ3 локализуется в нейтрофильных внеклеточных ловушках, где он выступает в качестве опсонина и участвует в активации системы комплемента, способствуя фагоцитозу и уничтожению гиф грибов [18, 19].

Известно, что гомозиготный гаплотип (h2/h2: +281GG/+734AA) гена РТХ3 ассоциирован с низким уровнем данного ОФБ в бронхоальвеолярном лаваже и биоптатах легочной ткани. В связи с этим реципиенты алло-ТГСК от доноров с указанным гаплотипом имеют повышенный риск возникновения ИА вследствие нарушения фагоцитоза и киллинга грибов [20]. Дефицит РТХ3 в h2/h2 нейтрофилах предположительно возникает из-за нарушения стабильности матричной РНК (мРНК) предшественника белка, что приводит к снижению трансляции РТХ3.

Мониторинг плазменного РТХ3 в педиатрической когорте пациентов с острым лейкозом выявил значительное повышение его концентрации у больных ИА, а эффективный ответ на антифунгальную терапию коррелировал с нормализацией значений РТХ3 [21]. Однако в работе J.F. Samargo et al. не установлено различий в уровнях РТХ3 у гематологических больных с ИА и без микотической инфекции [22]. Таким образом, РТХ3 не является высокоспецифичным биомаркером аспергиллезной инфекции, но может рассматриваться как потенциальное средство для иммунотерапии.

К PRRs также относятся связанные с мембраной дектин-1 и Toll-подобные рецепторы (TLRs), которые запускают внутриклеточные сигнальные

пути, индуцируя синтез в АПК микробицидных факторов, антимикробных пептидов и цитокинов [17, 18].

Известно, что для инициации противогрибкового иммунного ответа необходимо связывание дектина-1, который представлен на поверхности нейтрофилов и бронхиальных эпителиальных клеток, с β -глюканом грибковой стенки [23]. В эксперименте после интратрахеального заражения мышей грибами дефицит экспрессии дектина-1 приводил к нарушению продукции провоспалительных цитокинов, хемотаксиса и активации нейтрофилов, что приводило к неконтролируемому инвазивному росту *A. fumigatus* [24].

Аллельные варианты гена CLEC7A, кодирующего дектин-1, рассматривают как потенциальные предиктивные факторы риска развития грибковых инфекций [25, 26]. Наиболее изучена замена тимина на гуанин в 714 позиции (rs16910526), приводящая к формированию раннего стоп кода на (Y238X) и биосинтезу неполноценного белка дектина-1, неспособного встроиться в мембрану иммунных клеток. Тем самым нарушается связывание АПК с β -глюканами клеточной стенки гриба и продукция интерлейкина (ИЛ)-17, необходимого для формирования эффективной противогрибковой защиты. Два других ОНП интронов гена CLEC7A (rs3901533, rs7309123) также коррелировали с развитием ИА у гематологических пациентов, хотя влияние этих генетических нарушений на функцию клеток иммунной системы еще не изучено [26].

Дендритные клетки (ДК) распознают фрагменты клеточной стенки грибов посредством TLRs и способны различать грибковые морфотипы. Установлено, что конидии *Aspergillus* spp. распознают TLR-4 типа, а гифы — TLR-2, что индуцирует созревание ДК и определяет дифференцировку наивных Т-клеток в различные эффекторные подтипы Т-хелперов (Тх). Дефекты TLR2, TLR4 и сигнальных внутриклеточных молекул приводят к нарушению механизмов активации адаптивного иммунного ответа [14]. Аллельный вариант гена TLR4 повышает риск возникновения ИА у иммунокомпрометированных пациентов [27]. Установлен синергизм между дектином-1 и TLR2 во взаимодействии с грибковыми патогенами. В недавнем исследовании изучали влияние трех различных ОНП гена CLEC7A и одного гена TLR2 на восприимчивость к инвазивным грибковым инфекциям у 186 взрослых больных ОМЛ. Пациенты — носители ОНП гена CLEC7A (rs7309123) или TLR2 (rs5743708) имели повышенный риск развития инвазивных микозов [28]. Была предпринята попытка установить взаимосвязь генетических изменений с нарушениями в иммунных клетках. Выявлено снижение уровней мРНК CLEC7A и экс-

прессии дектина-1 на мембране мононуклеарных клеток периферической крови (PBMCs) больных в период иммуносупрессии. Учитывая противоречивость полученных результатов, авторами было сделано заключение о необходимости дальнейших исследований влияния ОНП в генах PRRs на функциональную активность клеток врожденного иммунного ответа для подтверждения значимости этих изменений как маркеров развития ИА.

Факторы адаптивного иммунного ответа, связанные с предрасположенностью к инвазивному аспергиллезу

Известно, что клеточный иммунный ответ играет основную роль в защите от грибковых инфекций [17, 18]. Среди пула Т-клеток, которые участвуют в иммунной защите против грибов рода *Aspergillus*, Тх1 и Тх17 являются наиболее значимыми. ДК после поглощения антигенов *Aspergillus* spp. мигрируют в локальные лимфатические узлы, где представляют грибковые пептиды наивным CD4+ Т-клеткам (Тх0). Дифференцировка последних в Тх1 и Тх17 определяется цитокинами и в значительной степени зависит от типа PRRs, участвующего в распознавании *Aspergillus* spp. Распознавание грибов с помощью TLRs индуцирует продукцию ИЛ-12 и поддерживает дифференцировку Тх1, в то время как распознавание посредством дектина-1 приводит к созреванию Тх17 [29].

Кроме ИЛ-12, цитокины ИЛ-18 и ИЛ-15 отвечают за созревание и поддержание пролиферативной активности Тх1 [30]. В работе С.В. Lupiáñez et al. подтверждена роль Тх1 в защите от аспергиллезной инфекции [31]. Известно, что Тх1 продуцируют интерферон- γ (ИФН- γ), который активирует выработку макрофагами фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- α). ФНО- α совместно с ИФН- γ усиливают фагоцитоз, продукцию оксида азота и супероксидных радикалов фагоцитирующими клетками. Кроме того, ИФН- γ поддерживает активность цитотоксических Т-лимфоцитов и естественных киллеров [32]. При исследовании 36 ОНП генов у 781 гематологического больного установлено, что аллельные полиморфизмы генов IL4Rr (rs2107356) и IL8 (rs2227307) были связаны с повышенным риском ИА, тогда как полиморфные варианты генов IL12 (rs3212227) и IFNG (rs2069705) в значительной степени определяли снижение риска развития инфекции [31]. Кроме того, PBMCs здоровых доноров с С аллелем (rs2069705) гена IFNG сильнее вырабатывали ИФН- γ и ФНО- α и активнее уничтожали грибковые конидии по сравнению с клетками без данного однонуклетидного полиморфизма. Эти результаты косвенно подтверждают связь между генетическими нарушениями и функциональной активностью иммунных клеток.

В экспериментальных и клинических исследованиях подтверждена роль T_H17 и ИЛ-17 в защите от аспергиллезной инфекции [17, 18]. Известно, что нейтрофилы человека не экспрессируют рецепторы, связывающие ИЛ-17. Привлечение нейтрофилов в очаг инфекции и их активация происходят опосредованно, за счет секреции хемокинов и провоспалительных цитокинов активированными ИЛ-17 эпителиальными и эндотелиальными клетками [33]. Недавно было установлено, что существуют так называемые многофункциональные T_H17, которые могут продуцировать одновременно ИЛ-17, ИЛ-22, ИФН- γ и ФНО- α . ФНО- α и ИФН- γ также привлекают нейтрофилы к месту инфекции и активируют нейтрофилы/макрофаги, в то время как ИЛ-22 способствует репарации эпителиальных клеток и синтезу антимикробных пептидов [34].

Дифференцировка T_H17 также во многом зависит от цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-23, индуцирующих активацию сигнального трансдуктора и активатора транскрипции (Signal Transducers and Activators of Transcription) STAT3 [35]. ОНП гена рецептора IL23R (rs11209026), приводящий к аминокислотной замене в структуре белка R381Q, влияет на риск развития ИМ у реципиентов ТГСК [36]. Однако только у пациентов с аутосомно-доминантными мутациями гена STAT3 (гипер-IgE-синдром) установлена связь генетических изменений с функциональной активностью Т-лимфоцитов, что определяло их восприимчивость к ИА [37].

Иммунный ответ на *Aspergillus* spp. включает индукцию не только эффекторных Т-клеток, осуществляющих элиминацию патогена, но и регуляторных Т-лимфоцитов. Считается, что нарушение баланса между эффекторными и регуляторными механизмами иммунной защиты определяет неблагоприятное течение ИА [17]. Регуляторные Т-лимфоциты (Tregs) вырабатывают противовоспалительный цитокин ИЛ-10, способный подавлять эффекторные функции Т-клеток, естественных киллеров и снижать продукцию этими клетками провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-17). Также ИЛ-10 ингибирует экспрессию молекул гистосовместимости 2 класса на ДК и выработку макрофагами микробицидных факторов (оксида азота, активных форм кислорода) [38]. Наиболее изучены ОНП промоторного региона гена ИЛ-10 в позициях G-1082A (rs1800896), C-819T (rs1800871) и A-592C (rs1800872). Аллельный вариант G позиции-1082 соотносят со способностью РВМС к высокой продукции ИЛ-10, а носительство аллеля с адениновым нуклеотидом А обуславливает низкую выработку данного цитокина иммунными клетками [39]. У гематологических больных с носительством ОНП, связанного с низким уровнем синтеза ИЛ-10, отмечали более низкую частоту развития ИА [14].

Таким образом, существует ограниченное число работ, в которых наличие аллельных вариантов полиморфных генов цитокинов сопоставляется со способностью клеток к синтезу иммунных медиаторов, не оценено влияние совокупности этих факторов на риск развития ИА у гематологических пациентов.

Иммунный фенотип гематологических больных инвазивным аспергиллезом

Учитывая широкий репертуар клеток и цитокинов, участвующих в защите от грибковой инфекции, проведено изучение иммунологических особенностей течения ИА у разных групп гематологических больных. Центральное место отводили оценке числа антиген-специфических клеток и их способности к продукции цитокинов в ответ на стимуляцию клетками грибов и различными рекомбинантными антигенами. Доля циркулирующих *Aspergillus*-специфических Т-клеток у здоровых лиц колеблется в диапазоне от 0,05% до 0,4% [40]. Способность клеток крови человека к продукции различных цитокинов в ответ на антигены *Aspergillus* spp. была продемонстрирована в ряде работ *in vitro* [40,41,42]. Н. Hebart et al. изучили динамику синтеза цитокинов у гематологических больных с ИА. Для оценки антигенспецифической продукции ИФН- γ и ИЛ-10 у реципиентов ТГСК использовали иммуноферментный анализ. В исследованиях было установлено, что у здоровых людей в ответ на стимуляцию РВМС конидиями *A. fumigatus* преимущественно вырабатывается ИФН- γ . В течение срока наблюдения у пациентов с благоприятным клиническим ответом на противогрибковую терапию постепенно увеличивалась выработка ИФН- γ и снижалась продукция ИЛ-10, в отличие от больных с прогрессией ИА. Подтверждена роль клеточного иммунного ответа T_H1-типа в контроле ИА у гематологических больных. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о возможности использования способности лимфоцитов к антигенспецифической продукции ИФН- γ и ИЛ-10 в качестве иммунологических биомаркеров прогноза течения ИА [40].

В другой работе состоятельность специфического иммунного ответа у гематологических больных оценивали по количеству лимфоцитов, способных к синтезу ИЛ-10, ИФН- γ , ИЛ-4 и ИЛ-17А в ответ на различные рекомбинантные антигены *A. fumigatus* с помощью ELISpot анализа (Enzyme-Linked ImmunoSpot — твердофазная модификация метода иммуноферментного анализа) [41]. Для больных ИА было характерно достоверно большее количество *Aspergillus*-специфических Т-клеток, продуцирующих ИЛ-10, и меньше синтезирующих ИФН- γ по сравнению с результатами, полученными у здоровых людей. При благоприятном течении

ИА имелась тенденция к увеличению числа антигенспецифических Т-лимфоцитов, способных к продукции ИФН- γ . Дополнительные исследования показали, что клетки крови больных ИА в ответ на антигенную стимуляцию дифференцировались в цитотоксические Т-лимфоциты, которые вырабатывали ИФН- γ и разрушали гифы грибов *in vitro*, что можно было бы в дальнейшем применять в терапевтических целях.

Сходные результаты были получены при использовании проточного цитометрического многоцветного анализа для определения количества антигенспецифических лимфоцитов у гематологических больных. Клетки крови реципиентов ТГСК инкубировали с рекомбинантными антигенами грибов. Установлено, что восстановление *Aspergillus*-специфических Т-лимфоцитов с фенотипом CD4+CD154+ИФН- γ + сопровождалось регрессией аспергиллезной инфекции. Эти данные подтверждают, что специфичные для *A. fumigatus* CD4+Т-клетки необходимы для благоприятного течения ИА у реципиентов ТГСК, и адаптивная иммунотерапия имеет перспективы для использования в лечении ИА [42].

В недавнем исследовании реципиентов ТГСК установлена тенденция к снижению абсолютного числа Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов в течение 12-месячного периода наблюдения [43]. С помощью ELISpot анализа определяли количество лимфоцитов, синтезирующих цитокины в ответ на стимуляцию конидиями *A. fumigatus*. Выявлено, что количество клеток, вырабатывающих ИФН- γ и ИЛ-17, было снижено у всех гематологических пациентов по сравнению со здоровыми людьми. К концу срока наблюдения у больных ИА с благоприятным исходом выявлено восстановление числа Т-лимфоцитов, естественных киллеров и их способности к выработке ИФН- γ . Из всех исследованных иммунологических показателей только снижение абсолютного числа естественных киллеров менее $0,2 \times 10^9/\text{л}$ предлагалось в качестве иммунологического предиктора возникновения ИА у реципиентов алло-ТГСК, а восстановление данного показателя коррелировало с благоприятным исходом [43].

В проведенном нами исследовании установлено, что у гематологических пациентов ИА развивался на фоне снижения абсолютного числа Т-хелперов, естественных киллеров и угнетения продукции ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Наиболее выраженные нарушения установлены у реципиентов алло-ТГСК. Иммунологическими биомаркерами благоприятного течения ИА являлись абсолютное количество CD4+Т-клеток более $0,177 \times 10^9/\text{л}$ и уровень ФНО- α более 215 пг/мл [44, 45].

J.F. Camargo et al. использовали проточную цитометрию для измерения фосфорилирования транскрипционных факторов STAT1 и STAT3 в ответ на индукцию клеток гематологических больных ИФН- γ и ИЛ-6 соответственно, что позволило выявить следующие закономерности. Уровень экспрессии STAT1 в Т-клетках и их способность к продукции ИФН- γ были одинаковыми у всех включенных в исследование больных и не отличались от показателей здоровых людей. Гематологические пациенты с ИА имели иммунный фенотип, характеризующийся дефектной экспрессией дектина-1 на моноцитах, снижением числа CD4+Т-клеток, снижением чувствительности моноцитов и Т-лимфоцитов к ИЛ-6, что определяло нарушение фосфорилирования STAT3 и сниженную продукцию ИЛ-17, но не ИФН- γ [22]. Похожие результаты были получены в работе С.Е. Delsing et al., которые установили, что у 6 больных микотическим остеомиелитом была значительно снижена антигенспецифическая продукция ИЛ-17 и ИЛ-22 по сравнению с показателями здоровых людей, а продукция ИФН- γ не различалась [46].

Таким образом, определение иммунного фенотипа и мониторинг индивидуального цитокинового профиля у гематологических больных ИА в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования клинических исходов и определения тактики дальнейшей терапии у гематологических больных.

Заключение

Идентификация дефектов или дефицита иммунных факторов и связанных с ними аллельных вариантов генов может быть полезна для выявления категории больных с предрасположенностью к грибковым инфекциям и решения вопроса об антифунгальной профилактике у гематологических пациентов и реципиентов алло-ТГСК [16, 47]. Кроме того, выявление генетических и иммунологических биомаркеров необходимо для разработки новых терапевтических стратегий лечения инвазивного аспергиллеза (создания вакцин, адаптивной иммунотерапии с помощью аутологичных антигенспецифических клеток). Высказано предположение, что восстановление иммунного ответа посредством введения экзогенного РТХ3 или генетически модифицированных Т-лимфоцитов, обладающих противогрибковой активностью за счет экспрессии химерного рецептора дектина-1, может оказаться перспективным подходом в лечении и профилактике грибковых инфекций. В связи с этим необходимо проведение многоцентровых клинических испытаний, в ходе которых будет оценена роль иммунологических и генетических биомаркеров в прогнозировании развития и исхода инвазивного аспергиллеза у гематологических больных.

Литература

1. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., et al. The burden of serious fungal diseases in Russia // *Mycoses*, 2015, 58 (Suppl. S5), 58–62.
2. Pagano L., Caira M., Candoni A., et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study // *Haematologica*. 2010 Apr;95(4):644–50. doi: 10.3324/haematol.2009.012054.
3. Dragonetti G., Criscuolo M., Fianchi L., Pagano L. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality? // *Med Mycol* (2017) 55 (1): 82–86. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw114>
4. Климко, Н.Н. Инвазивный аспергиллез: результаты многоцентрового исследования / Н.Н. Климко [и др.] // *Онкогематология*. — 2014. — № 2. — С. 13–19.
5. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360:1870–84.
6. Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP, Freeman AF, Holland SM. Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1389–90.
7. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *Eur J Haematol* 2008; 81:242–3.
8. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091–100.
9. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:265–73.
10. Попова, М. О. Инвазивные микозы при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток / М.О. Попова [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2012. — № 7. — С. 50–57.
11. Donnelly J. Peter A European period-prevalence study to estimate the rate of invasive pulmonary mould disease (PIM-DA study) (Электронный ресурс) / J. Peter Donnelly // *ECC-MID*. — online lecture library. — 2014. — P0028a. — Available from: <https://www.escmid.org/>.
12. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352–63.
13. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1678–89.
14. Cunha C, Aversa F, Romani L, Carvalho A. Human genetic susceptibility to invasive aspergillosis. *PLoS Pathog* 2013; 9:e1003434.
15. Wojtowicz A, Bochud PY. Host genetics of invasive Aspergillus and Candida infections. *Semin Immunopathol*. 2015;37:173–86.
16. Oliveira-Coelho A, Rodrigues F, Campos A Jr, et al. Paving the way for predictive diagnostics and personalized treatment of invasive aspergillosis. *Front Microbiol*. 2015 May 5;6:411. doi: 10.3389/fmicb.2015.00411. eCollection 2015.
17. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 275–288.
18. Camargo JF, Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 569–77.
19. Moalli F, Doni A, Deban L, et al. Role of complement and Fcγ receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood* 2010; 116:5170–80.
20. Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, et al. Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014; 370:421–32. DOI:16.3517.36.
21. Biagi E, Col M, Migliaiavacca M, et al. PTX3 as a potential novel tool for the diagnosis and monitoring of pulmonary fungal infections in immuno-compromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:881–5. DOI:10.1097/MPH.0b013e318180bc1d
22. Camargo Jose F., Bhimji A, Deepali Kumar, Rupert Kaul, Impaired T Cell Responsiveness to Interleukin-6 in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis *PLoS One*. 2015 DOI:10.1371
23. Rivera A, Hohl TM, Collins N, et al. Dectin-1 diversifies *Aspergillus fumigatus*-specific T cell responses by inhibiting T helper type 1 CD4T cell differentiation. *J Exp Med* 2011; 208:369–81
24. Werner JL, Metz AE, Horn D, et al. Requisite role for the dectin-1 beta glucan receptor in pulmonary defense against *Aspergillus fumigatus*. *J Immunol* 2009; 182:4938–46.
25. Cunha C, Di IM, Bozza S, et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood* 2010; 116:5394–402.
26. Sainz J, Lupianez CB, Segura-Catena J, et al. Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invasive pulmonary aspergillosis infection. *PLoS One* 2012; 7:e32273.
27. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359:1766–77.
28. Fischer M, Spies-Weisschart B, Schrenk K, et al. Polymorphisms of Dectin-1 and TLR2 Predispose to Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0150632. doi: 10.1371/journal.pone.0150632. eCollection 2016.
29. Chamilos G, Ganguly D, Lande R, et al. Generation of IL-23 producing dendritic cells (DCs) by airborne fungi regulates fungal pathogenicity via the induction of TH-17 responses. *PLoS One* 2010; 5:e12955.
30. Smith NL, Denning DW. Clinical implications of interferon-γ genetic and epigenetic variants. *Immunology*. 2014 Dec;143(4):499–511. doi: 10.1111/imm.12362.
31. Lupianez CB, Canet LM, Carvalho A. Polymorphisms in host immunity modulating genes and risk of invasive aspergillosis: Results from the aspBIOmics consortium *Infect Immun*. 2015 Dec 14;84(3):643–57.
32. Stuehler C, Khanna N, Bozza S, et al. Cross protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood* 2011; 117: 5881–91.
33. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A. et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood* 2010; 115:335–43.
34. Kim CJ, McKinnon LR, Kovacs C, et al. Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. *J Immunol* 2013; 191:2164–73.
35. Muranski P, Restifo NP. Essentials of Th17 cell commitment and plasticity. *Blood* 2013; 121:2402–14.
36. Carvalho A, Cunha C, Di IM, et al. Prognostic significance of genetic variants in the IL-23/Th17 pathway for the outcome of T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1645–52. doi: 10.1038/bmt.2010.28.
37. Milner JD, Brechley JM, Laurence A, et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452:773–6.
38. Thakur R, Anand R, Tiwari S, et al. Cytokines induce effector T-helper cells during invasive aspergillosis; what we have

learned about T-helper cells? *Frontiers in Microbiology* | www.frontiersin.org May 2015 | Volume 6 | Article 429 P.1-6

39. Sainz J, Hassan L, Perez E, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Immunol Lett.* 2007; 109:76–82. DOI:10.1016.2007.01.005

40. Hebart, H. Analysis of T cell responses to *Aspergillus fumigatus* antigens in healthy individuals and patients with hematologic malignancies / H. Hebart, Bollinger, C. Fisch P., [et al.] // *Blood.* — 2002. — Vol. 100. — P.4521-4528.

41. Potenza L, Vallerini D, Barozzi P, et al. Characterization of specific immune responses to different *Aspergillus* antigens during the course of invasive Aspergillosis in hematologic patients. *PLoS One* 2013; 8(9): e74326.

42. Jolink H, Hagedoorn RS, Lagendijk EL, et al. Induction of *A. fumigatus* specific CD4+ T cells in patients recovering from invasive aspergillosis. *Haematologica* 2014 Jul; 99(7): 1255–1263.

43. Stuehler C, Kuenzli E, Veronika K. Jaeger, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and association with occurrence and outcome of invasive aspergillosis. *J Infect Dis.* 2015 Sep 15;212(6):959-67

44. Фролова, Е.В. Прогностическое значение иммунологических показателей у гематологических больных инвазивным аспергиллезом / Е.В. Фролова [и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* — 2014. — Vol. 16, № 3. — С. 37–44.

45. Шадривова, О.В. Прогностическое значение иммунологических показателей у реципиентов трансплантатов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток с инвазивным аспергиллезом / О.В. Шадривова [и др.] // *Проблемы медицинской микологии.* — 2015. — Vol. 17, № 1. — С. 14–20.

46. Delsing CE, Becker KL, Simon A., et al. Th17 cytokine deficiency in patients with *Aspergillus* skull base osteomyelitis. *BMC Infect Dis.* 2015 Mar 21;15:140. doi: 10.1186/s12879-015-0891-2

47. Khanna N, Stuehler C, Lünemann A., et al. Host response to fungal infections -how immunology and host genetics could help to identify and treat patients at risk. *Swiss Med Wkly.* 2016 Sep 21;146:w14350. doi: 10.4414/smw.2016.14350.

48. Kumaresan P.R., Manuri P.R., Albert N.D. et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection // *PNAS.* 2014. V. 111. № 29. P. 10660-10665. DOI: 10.1073/pnas.1312789111.

References

1. Klimko N., Kozlova Y., Khostelidi S., et al. The burden of serious fungal diseases in Russia // *Mycoses*, 2015, 58 (Suppl. S5), 58–62.

2. Pagano L., Caira M., Candoni A., et al. Invasive aspergillosis in patients with acute myeloid leukemia: a SEIFEM-2008 registry study // *Haematologica.* 2010 Apr;95(4):644-50. doi: 10.3324/haematol.2009.012054.

3. Dragonetti G., Criscuolo M., Fianchi L., Pagano L. Invasive aspergillosis in acute myeloid leukemia: Are we making progress in reducing mortality? // *Med Mycol* (2017) 55 (1): 82-86. DOI: <https://doi.org/10.1093/mmy/myw114>

4. Klimko N.N., Shadrivova O.V., Khostelidi S.N. et al. *Onkologematologiya.* 2014; 2:13-19 (in Russian).

5. Segal BH. Aspergillosis. *N Engl J Med* 2009; 360:1870–84.

6. Vinh DC, Sugui JA, Hsu AP, Freeman AF, Holland SM. Invasive fungal disease in autosomal-dominant hyper-IgE syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:1389–90.

7. Caira M, Girmenia C, Fadda RM, et al. Invasive fungal infections in patients with acute myeloid leukemia and in those submitted to allogeneic hemopoietic stem cell transplant: who is at highest risk? *Eur J Haematol* 2008; 81:242–3.

8. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001–2006: overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 2010; 50:1091–100.

9. Neofytos D, Horn D, Anaissie E, et al. Epidemiology and outcome of invasive fungal infection in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: analysis of Multicenter Prospective Antifungal Therapy (PATH) Alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48:265–73.

10. Popova M.O., Zubarovskaya L.S., Klimko N.N. et al. *Terapevticheskii arkhiv.* 2012; 7:50-57 (in Russian).

11. Donnelly J. Peter A European period-prevalence study to estimate the rate of invasive pulmonary mould disease (PIM-DA study) (Электронный ресурс) / J. Peter Donnelly // ECC-MID. — online lecture library. — 2014. — P0028a. — Available from: <https://www.escmid.org/>.

12. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373:1352–63.

13. Egli A, Humar A, Kumar D. State-of-the-art monitoring of cytomegalovirus-specific cell-mediated immunity after organ transplant: a primer for the clinician. *Clin Infect Dis* 2012; 55:1678–89.

14. Cunha C, Aversa F, Romani L, Carvalho A. Human genetic susceptibility to invasive aspergillosis. *PLoS Pathog* 2013; 9:e1003434.

15. Wojtowicz A, Bochud PY. Host genetics of invasive *Aspergillus* and *Candida* infections. *Semin Immunopathol.* 2015;37:173–86.

16. Oliveira-Coelho A, Rodrigues F, Campos A Jr, et al. Paving the way for predictive diagnostics and personalized treatment of invasive aspergillosis. *Front Microbiol.* 2015 May 5;6:411. doi: 10.3389/fmicb.2015.00411. eCollection 2015.

17. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 275-288.

18. Camargo JF, Husain S. Immune correlates of protection in human invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 569-77.

19. Moalli F, Doni A, Deban L, et al. Role of complement and Fcγ receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood* 2010; 116:5170–80.

20. Cunha C, Aversa F, Lacerda JF, et al. Genetic PTX3 deficiency and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2014; 370:421–32. DOI:16.3517.36.

21. Biagi E, Col M, Migliavacca M, et al. PTX3 as a potential novel tool for the diagnosis and monitoring of pulmonary fungal infections in immuno-compromised pediatric patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:881–5. DOI:10.1097/MPH.0b013e318180bc1d

22. Camargo Jose F., Bhimji A, Deepali Kumar, Rupert Kaul, Impaired T Cell Responsiveness to Interleukin-6 in Hematological Patients with Invasive Aspergillosis *PLoS One.* 2015 DOI:10.1371

23. Rivera A, Hohl TM, Collins N, et al. Dectin-1 diversifies *Aspergillus fumigatus*-specific T cell responses by inhibiting T helper type 1 CD4T cell differentiation. *J Exp Med* 2011; 208:369–81

24. Werner JL, Metz AE, Horn D, et al. Requisite role for the dectin-1 beta glucan receptor in pulmonary defense against *Aspergillus fumigatus*. *J Immunol* 2009; 182:4938–46.

25. Cunha C, Di IM, Bozza S, et al. Dectin-1 Y238X polymorphism associates with susceptibility to invasive aspergillosis in

hematopoietic transplantation through impairment of both recipient- and donor dependent mechanisms of antifungal immunity. *Blood* 2010; 116:5394 – 402.

26. Sainz J, Lupianez CB, Segura-Catena J, et al. Dectin-1 and DC-SIGN polymorphisms associated with invasive pulmonary aspergillosis infection. *PLoS One* 2012; 7:e32273.

27. Bochud PY, Chien JW, Marr KA, et al. Toll-like receptor 4 polymorphisms and aspergillosis in stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2008; 359:1766 – 77.

28. Fischer M, Spies-Weissart B, Schrenk K, et al. Polymorphisms of Dectin-1 and TLR2 Predispose to Invasive Fungal Disease in Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*. 2016 Mar 10;11(3):e0150632. doi: 10.1371/journal.pone.0150632. eCollection 2016.

29. Chamilos G, Ganguly D, Lande R, et al. Generation of IL-23 producing dendritic cells (DCs) by airborne fungi regulates fungal pathogenicity via the induction of TH-17 responses. *PLoS One* 2010; 5:e12955.

30. Smith NL, Denning DW. Clinical implications of interferon- γ genetic and epigenetic variants. *Immunology*. 2014 Dec;143(4):499-511. doi: 10.1111/imm.12362.

31. Lupiañez CB, Canet LM, Carvalho A. Polymorphisms in host immunity modulating genes and risk of invasive aspergillosis: Results from the aspBIOmics consortium *Infect Immun*. 2015 Dec 14;84(3):643-57.

32. Stuehler C, Khanna N, Bozza S, et al. Cross protective TH1 immunity against *Aspergillus fumigatus* and *Candida albicans*. *Blood* 2011; 117: 5881-91.

33. Pelletier M., Maggi L., Micheletti A. et al. Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood* 2010; 115:335 – 43.

34. Kim CJ, McKinnon LR, Kovacs C, et al. Mucosal Th17 cell function is altered during HIV infection and is an independent predictor of systemic immune activation. *J Immunol* 2013; 191:2164 – 73.

35. Muranski P, Restifo NP. Essentials of Th17 cell commitment and plasticity. *Blood* 2013; 121:2402 – 14.

36. Carvalho A, Cunha C, Di IM, et al. Prognostic significance of genetic variants in the IL-23/Th17 pathway for the outcome of T cell-depleted allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2010;45:1645 – 52. doi: 10.1038/bmt.2010.28.

37. Milner JD, Brechley JM, Laurence A, et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature* 2008; 452:773 – 6.

38. Thakur R, Anand R, Tiwari S, et al. Cytokines induce effector T-helper cells during invasive aspergillosis; what we have learned about T-helper cells? *Frontiers in Microbiology* | www.frontiersin.org May 2015 | Volume 6 | Article 429 P.1-6

39. Sainz J, Hassan L, Perez E, et al. Interleukin-10 promoter polymorphism as risk factor to develop invasive pulmonary aspergillosis. *Immunol Lett*. 2007; 109:76 – 82. DOI:10.1016.2007.01.005

40. Hebart, H. Analysis of T cell responses to *Aspergillus fumigatus* antigens in healthy individuals and patients with hematologic malignancies / H. Hebart, Bollinger, C. Fisch P., [et al.] // *Blood*. – 2002. – Vol. 100. – P.4521-4528.

41. Potenza L, Vallerini D, Barozzi P, et al. Characterization of specific immune responses to different *Aspergillus* antigens during the course of invasive Aspergillosis in hematologic patients. *PLoS One* 2013; 8(9): e74326.

42. Jolink H, Hagedoorn RS, Lagendijk EL, et al. Induction of *A. fumigatus* specific CD4+ T cells in patients recovering from invasive aspergillosis. *Haematologica* 2014 Jul; 99(7): 1255 – 1263.

43. Stuehler C, Kuenzli E, Veronika K. Jaeger, et al. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and association with occurrence and outcome of invasive aspergillosis. *J Infect Dis*. 2015 Sep 15;212(6):959-67

44. Frolova E.V., Shadrivova O.V., Filippova L.V. et al. *Problemy meditsinskoi mikologii*. 2014; 16 (3): 37-44 (in Russian).

45. Shadrivova O.V., Frolova E.V., Uchevatkina A.E. et al. *Problemy meditsinskoi mikologii*. 2015; 17(1):14-20. (in Russian).

46. Delsing CE, Becker KL, Simon A., et al. Th17 cytokine deficiency in patients with *Aspergillus* skull base osteomyelitis. *BMC Infect Dis*. 2015 Mar 21;15:140. doi: 10.1186/s12879-015-0891-2

47. Khanna N, Stuehler C, Lünemann A., et al. Host response to fungal infections -how immunology and host genetics could help to identify and treat patients at risk. *Swiss Med Wkly*. 2016 Sep 21;146:w14350. doi: 10.4414/sm.w.2016.14350.

48. Kumaresan P.R., Manuri P.R., Albert N.D. et al. Bioengineering T cells to target carbohydrate to treat opportunistic fungal infection // *PNAS*. 2014. V. 111. № 29. P. 10660-10665. DOI: 10.1073/pnas.1312789111.

Авторский коллектив:

Шадривова Ольга Витальевна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: olshadr@mail.ru

Фролова Екатерина Васильевна — заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-50-00 (4158), e-mail: labimmune@yandex.ru

Тараскина Анастасия Евгеньевна — заведующая НИЛ молекулярно-генетической микробиологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)303-50-00 (4152), e-mail: ataraskina@mail.ru

Климко Николай Николаевич — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: n_klimko@mail.ru

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ФОРМИРОВАНИЯ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ НА ПРОЦЕСС ГИСТАМИНООБРАЗОВАНИЯ И РАЗВИТИЕ АЛЛЕРГОПАТОЛОГИИ В РАННЕМ ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ

Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева

Оренбургский государственный медицинский университет, Оренбург, Россия

The effect of disorder of formation of the intestinal microbiota on the process of histamin release and development of allergic diseases in children

L.A. Lityaeva, S.Yu. Nosyreva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Резюме

Цель: определить влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на регуляцию пула гистамина и развитие аллергопатологии у детей.

Материалы и методы: проведено клинко-микробиологическое обследование 110 детей первых двух лет жизни с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (70) и без таковой (40). Дополнительно проведено микробиологическое обследование 30 их матерей. Продукцию гистамина 807 кишечных штаммов (116 – от матерей, 691 – от детей) оценивали качественным методом.

Результаты: у детей с манифестацией атопического дерматита в первые шесть месяцев уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника условно-патогенными бактериями с пролонгированием сроков их активности и отсутствием положительной динамики у более половины из них. Установлена совокупность risk-факторов, способствующих манифестации атопического дерматита в ранние сроки: патологическое течение беременности, нарушение микробиоты матери – причин врожденного снижения колонизационной резистентности и нарушения формирования кишечной микробиоты у младенцев. Выявлена корреляция нарушений кишечной микробиоты матерей с таковыми у их младенцев. Впервые выявлена продукция гистамина у аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения (цитробактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами) у младенцев обеих групп с наибольшей интенсивностью их гистидиндекарбоксилазной активности уже на доклиническом этапе у детей с наследственной предрасположенностью к аллергии, имеющих выраженные микробиологические нарушения.

Заключение: нарушения формирования кишечной микробиоты у младенцев группы риска способствуют повышению интенсивности декарбоксилазной активности аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения с первых дней жизни и манифестации атопического дерматита в первый год жизни.

Ключевые слова: кишечная микробиота, атопический дерматит, гистидиндекарбоксилазная активность, дети.

Abstract

The destination of the study is to determine the effect of disorder of formation of the intestinal microbiota on the process of histamin release and development of allergic diseases in children.

Materials and methods. 110 children are surveyed: 70 – with hereditary predisposition to allergic disorders (the basic group) and 40 without a genetic predisposition (the comparison group). Additionally 30 mothers was conducted microbiological. The release of histamine was determined from 807 intestinal culture of the qualitative methodology.

The results of the study – in children with atopic dermatitis registered is first a proliferation of opportunistic bacteria of intestine. It was established that the manifestation of atopic dermatitis in the early stages contribute: pathological of pregnancy, disorder of the microbiota of the mother. This is the ground of congenital reduction of colonization resistance and of disorder of formation of the intestinal microbiota. First detected high intensity production of histamine from aerobic gram-negative bacteria of intestinal on the preclinical stage of atopic dermatitis. The intense of histamin release correlated with severity of disorder of the intestinal microbiota and with severity and stage of the disease.

The summary: disorder of formation of the intestinal microbiota cause of the intense release of histamin and a manifestations of atopic dermatitis in the first year of life.

Key words: intestinal microbiota, atopic dermatitis, histamine release, children.

Введение

Возрастающая распространенность аллергических заболеваний, одним из главных участников развития которых является свободный гистамин, — общепризнанный факт во всем мире [1, 2].

Гистамин — один из центральных эндогенных медиаторов иммунитета, одновременно являющийся нейромедиатором различных физиологических функций и основным медиатором аллергии и воспаления. Этот медиатор выявляется в тканях уже на 10-й день эмбрионального развития, а с 15-го дня появляется в желудке, почках, сердце, легких, подкожной клетчатке и становится составным компонентом большинства органов и тканей [3].

Главным его источником служит аминокислота L-гистидин, подвергающаяся декарбоксилированию тканевыми и микробными ферментами [4].

Гистамин в физиологических условиях выполняет ряд жизненно важных функций — активирует супрессорные функции CD8 клеток через H2-рецепторы; ингибирует цитотоксическую и хелперную активность Т-лимфоцитов; подавляет ответ на митогены, синтез антител, продукцию фактора, угнетающего миграцию макрофагов [5, 6]. Эти эффекты гистамина играют положительную роль в обратном развитии гиперчувствительности немедленного типа, однако при нарушении механизмов инактивации и деградации гистамина эти же его свойства могут вызывать срыв иммунорегуляторных механизмов и развитие аллергических заболеваний [7, 8].

В большинстве случаев первые симптомы аллергии появляются в раннем детском возрасте, и основной их причиной является пищевая аллергия, с которой начинается дебют аллергического процесса в организме ребенка [9]. Более того, в настоящее время участились случаи заболеваемости детей первого года жизни атопическим дерматитом (АтД), нередко торпидного к традиционным видам терапии. Все это вызывает серьезную озабоченность и определяет актуальность исследования состояния защитных систем ребенка.

Известно, что кишечная микробиота и иммунная система являются базовыми защитными системами, определяющими устойчивость человека к неблагоприятным факторам среды обитания [10, 11].

Эти две системы находятся между собой во взаимовыгодных взаимоотношениях, нарушение согласованной работы которых обязательно влечет за собой не только модификацию функций и реакций каждой из них, но и негативно отражается на общей эффективности защиты организма [12, 13, 14].

Формирование кишечной микробиоты и иммунной системы начинается еще до рождения и

происходит в основном в первые два года жизни ребенка, когда врожденный иммунитет сменяется на приобретенный, а микробиота по своему составу приближается к таковой взрослого человека [15–17].

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) является основным депо гистамина, находящегося преимущественно в связанном/неактивном состоянии (80%), наряду с мастоцитами кожи, печени, бронхов. В организме в естественных условиях постоянно образуются небольшие количества свободного гистамина, который (через два своих рецептора H1 и H2) в этом состоянии проявляет свою активность: H1 — вызывает спазм гладкой мускулатуры, расширение капилляров, понижение артериального давления, увеличение проницаемости эпителиальных клеток, модуляцию активности иммунокомпетентных клеток; H2 — активируют секрецию желудка, слизи в воздушных путях, а также Т-супрессоры. При аллергических заболеваниях преобладают H1 — эффекты гистамина [4–6].

Пул свободного гистамина связан с тремя процессами: поступление гистамина с продуктами питания, высвобождение его из тканевых депо за счет иммунных и неиммунных механизмов, синтез и/или деструкция гистамина микроорганизмами, постоянно или транзитивно присутствующих на коже и слизистых [6, 8]. Это подтверждает ведущую роль микробиоты ЖКТ в физиологическом регулировании пула гистамина (как всего, так и свободного).

К сожалению, микробный фактор как регулирующий механизм метаболизма остался вне поля активного внимания исследователей. В то же время детализация участия микробиоты в развитии патофизиологических эффектов будет способствовать разработке приемов, обеспечивающих коррекцию содержания гистамина в тканях организма.

Цель исследования — определить влияние нарушений формирования кишечной микробиоты на регуляцию пула гистамина и развитие аллергопатологии у детей.

Материалы и методы

Проведено клинко-микробиологическое обследование 110 детей, из них 70 — с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (один/двое родителей имели аллергическое заболевание в анамнезе) — основная группа, 40 — с неотягощенным по аллергической патологии генетическим анамнезом — группа сравнения. Наблюдение за детьми проводили от рождения до 2 лет. Дополнительно было обследовано 30 пар «мать — дитя», из них 17 — с наследственной

предрасположенностью к аллергическим заболеваниям (мать имела аллергическое заболевание в анамнезе), 13 — с неотягощенным по аллергической патологии генетическим анамнезом (матери не имели аллергического заболевания в анамнезе).

Клиническая характеристика детей включала оценку аллергологического, медико-биологического анамнеза, степень нарушения моторной и пищеварительной функции желудочно-кишечного тракта (по клиническим показателям и данным копроцитограммы).

Диагноз АтД верифицирован в соответствии с диагностическими критериями Согласительного документа Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (Москва, 2004) с оценкой фазы заболевания и тяжести кожного поражения (по модифицированному индексу SCORAD-TIS).

Микробиологическое исследование кишечного содержимого проводилось в соответствии с отраслевым стандартом (2003): детей дважды — в первый месяц жизни (при отсутствии клинических проявлений АтД) и при манифестации заболевания, матерей — однократно, на сроке 24–32 недели гестации.

Продукцию гистамина 807 кишечных штаммов (116 штаммов матерей, 691 штамм детей) оценивали качественным методом на среде Moeller с 1% L-гистидином (Difco, США) через 24, 48, 72 и 96 ч инкубации при 37° С. Интенсивность реакции определяли по степени изменения цвета индикатора по 4-балльной шкале. Рассчитывали средний балл гистидиндекарбоксилазной активности.

Статистическая обработка проводилась на основании общепринятых методов вариационной статистики с определением: χ^2 Пирсона, угловой критерий Фишера, анализ ранговой корреляции по Spearman. Для оценки влияния отдельных факторов на заболеваемость использованы показатели отношения шансов (ОШ). Вычислялся 95% доверительный интервал для ОШ. Достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мониторинг двухлетнего наблюдения показал, что АтД развился у 73% детей основной группы, у более половины из которых оба родителя имели аллергическое заболевание в анамнезе (поллиноз, атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит, конъюнктивит, пищевая, лекарственная аллергия), в меньшей степени (37%) — отягощенность только по линии матери и лишь у 11% по линии отца.

Более половины матерей в период беременности не придерживались гипоаллергенной диеты. В их рационе присутствовали продукты с высокой сенсibilизирующей активностью, такие как коровье молоко (52%), куриное мясо и яйца (53%),

цитрусовые, киви, красные сезонные ягоды (47%), рыба и морепродукты (42%). В группе сравнения АтД развился только у 12% детей.

Клинические проявления АтД у большинства детей основной группы (73%) впервые были отмечены в первом полугодии жизни: до 3 месяцев — 35%, 3–6 месяцев — 38%, у одной трети (23%) — во втором полугодии и только у части (4%) — на втором году жизни. В группе сравнения АтД развивался достоверно реже ($p < 0,001$) и в более поздние сроки: до полугода у 2 детей, во втором полугодии (3), на втором году жизни (2).

У большинства (63%) детей регистрировалась эритематозно-сквамозная форма болезни (гиперемия, инфильтрация и шелушение), у одной трети (37%) с экссудативным компонентом (на фоне гиперемии и отека кожи выявлялись микровезикулы с серозным содержимым, серозно-кровянистые корочки). Патологический кожный процесс преимущественно был локализованным (73%), распространенным у 22%, в единичных случаях (5%) — диффузным. При этом у большинства детей отмечалось непрерывно рецидивирующее течение заболевания. Интенсивность и распространенность кожного процесса (по системе SCORAD-TIS) у детей с наследственной предрасположенностью в основном была легкой (до 20 баллов) — 68% и среднетяжелой (от 20 до 40 баллов) — 27% и только у 5% — тяжелой (выше 40 баллов).

Важно отметить, что у большинства матерей детей с АтД наблюдалось патологическое течение беременности: ранний гестоз, угроза прерывания беременности, хроническая внутриутробная гипоксия плода (ХВГП), нарушение маточно-плацентарного кровотока, гестационный пиелонефрит. У части из них были нарушения соматического здоровья: обострение аллергических заболеваний во время беременности (16%), патология пищеварительного тракта (37%), мочеполовой системы (45%), синдром вегетативной дистонии (36%), анемия (32%), во время беременности часть из них перенесли ОРВИ (36%), принимали лекарственные препараты (антибиотики, противовирусные, НПВС) — 39%.

Анализ уровня значимости выявленных факторов, отягощающих внутриутробное развитие плода и способствующих манифестации АтД в ранние сроки, показал, что наиболее значимыми были: ХВГП (ОШ = 5,4; ДИ = 1,7–17,4; $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,0054$), нарушение маточно-плацентарного кровотока (ОШ = 3,2; ДИ = 1,1–8,8; $\chi^2 = 4,1$; $p = 0,0433$), ранний гестоз (ОШ = 3,4; ДИ = 1,5–7,9; $\chi^2 = 7,4$; $p = 0,006$). У таких детей достоверно чаще регистрировались: функциональные нарушения кишечника (73%), кишечные инфекции (35%), реактивная панкреатопатия (35%), персистирующая инфекция верхних дыхательных путей (28%), анемия (22%) и патология ЦНС (32%).

На момент первичного обследования большинство детей находилось на естественном вскармливании (88%). Однако уже к 3 месяцам жизни количество таких детей сократилось и составило 46%, к 6 месяцам — 32%, что стало причиной перевода их на смешанное и искусственное вскармливание с использованием негидролизированных смесей (76%), раннего введения в рацион питания коровьего молока (25%), соков и фруктового пюре (32%), яиц (28%), рыбы (12%). К тому же отмечено употребление аллергенных продуктов матерями детей, находящихся на грудном вскармливании, — избыточного количества молочных продуктов, куриного мяса, цитрусовых, ягод, сладостей, морепродуктов (62%). Установлено, что продолжительность естественного вскармливания более полугода у детей с АтД была в 3 раза ниже ($p < 0,05$) таковой у здоровых детей.

У большинства детей (74%) основной группы регистрировались проявления дисфункции кишечника по гипокинетическому (35%), гиперкинетическому (54%) и смешанному типам (11%), проявляющиеся кишечными коликами, учащением и изменением характера стула или склонностью к запорам, частыми срыгиваниями, метеоризмом, плохой или находящейся на нижней границе нормы прибавкой в весе, причем у 23% с первого месяца жизни. По результатам копроцитологического исследования у более половины из них (64%) были обнаружены синдромы нарушения внешней секреции поджелудочной железы (нейтральный жир, крахмал) и нарушения пищеварения (65%): в тонкой кишке (внеклеточный крахмал) у 30%, в толстой кишке (внутриклеточный крахмал) у 35%, у части (8%) — воспалительные изменения (лейкоциты, слизь), сдвиг показателей pH кала в щелочную сторону (pH 7,0–8,0).

В контрольной группе у части детей (17%) отмечались кишечные колики, вздутие и урчание в животе, однако стул был кашицеобразным без патологических примесей. Копроцитограмма — в пределах нормы.

Микробиологическое исследование содержимого толстой кишки выявило у большинства детей основной группы (86%) выраженные отклонения в видовом составе кишечной микробиоты на этапе ее формирования, характеризующиеся значительным снижением бифидобактерий (82%) и лактобактерий (72%), синдромом атипичных эшерихий (52%) с пролиферацией различных видов аэробных грамположительных и грамотрицательных условно-патогенных бактерий (УПБ) (чаще *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Klebsiella* spp., цитробактер, клостридии) в диагностических концентрациях (82%).

Важно отметить, что выраженность микроэкологических изменений кишечника младенцев

коррелировала с выраженностью таковых у их матерей. Спектр УПБ, выделенных из кишечника у большинства пар «мать — дитя» был практически идентичным (рис. 1).

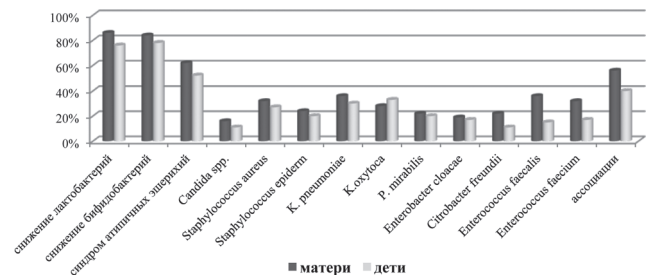


Рис. 1. Микробиота кишечника пар «мать — дитя» с отягощенным анамнезом по аллергопатологии. По оси абсцисс — кишечные штаммы, по оси ординат — проценты

В группе сравнения изменения микробиоты на протяжении всего срока наблюдения были менее выраженными, спектр условно-патогенных бактерий был уже без ассоциативного роста ($p < 0,05$) (рис. 2).

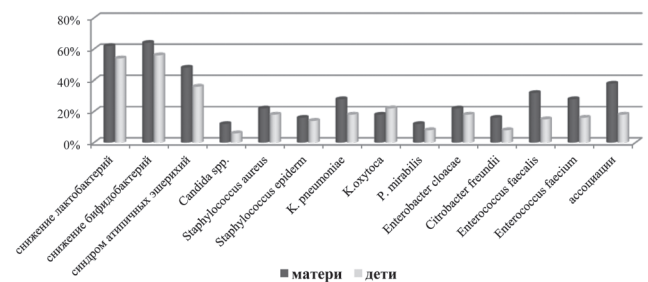


Рис. 2. Микробиота кишечника пар «мать — дитя» без отягощенности по аллергопатологии. По оси абсцисс — кишечные штаммы, по оси ординат — проценты

Не менее важно, что в период манифестации АтД при исследовании кишечной микробиоты у более половины детей (58%) положительной динамики состава микробиоты не произошло. У них регистрировалось пролонгирование сроков активной колонизации кишечника УПБ с увеличением числа их ассоциаций и компонентности. При этом степень выраженности микроэкологических нарушений кишечника коррелировала со степенью выраженности кожного синдрома. Так, у детей со среднетяжелым и тяжелым течением АтД наблюдалось статистически достоверное увеличение компонентности ассоциаций ($r_s = 0,661$, $p < 0,05$).

Наличие гистидиндекарбоксилазной активности на доклиническом этапе развития заболевания было выявлено у 19,7% выделенных штаммов детей обеих групп с незначительным различием по частоте ее встречаемости: 20% (55 из 275 штам-

мов) — в основной группе и 19,1% (23 из 120 штаммов) — в группе сравнения.

Однако интенсивность гистаминообразования выделенных штаммов, их количество и спектр по наблюдаемым группам значительно отличались. Так, у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям количество штаммов с высокой выраженностью этого признака (обнаружение одного штамма с интенсивностью гистаминообразования на 3 или 4 балла либо более двух на 1 и 2 балла) значительно превышало таковое количество микроорганизмов, изолированных от здоровых детей — 65% относительно 13% ($p < 0,01$) (табл. 1).

Сравнительный анализ количества штаммов с высокой гистидиндекарбоксилазной активностью (ГДА), выделенных из кишечника младенцев с наследственной предрасположенностью к аллергии с таковыми у их матерей (17 пар) и пар «мать – дитя» контрольной группы (13 пар), выявил коррелятивную связь этих показателей в обеих группах со значительным превышением количества штаммов с высокой ГДА в парах основной группы (67%) относительно таковых (15%) контрольной группы ($\chi^2 = 5,4$; $p = 0,02$) (рис. 3).

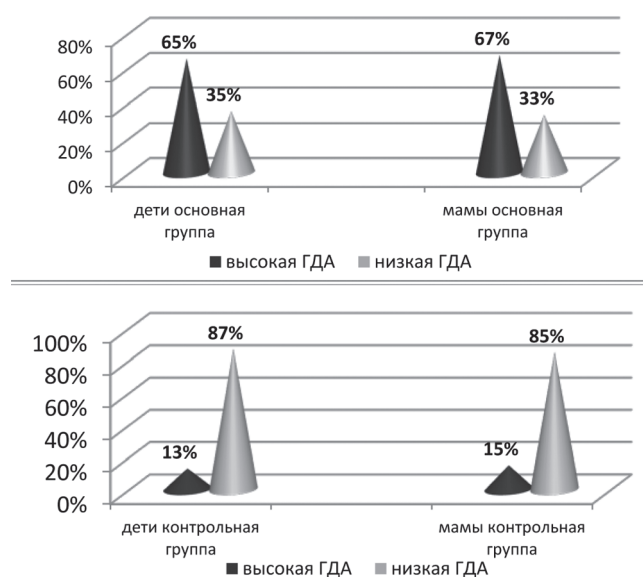


Рис. 3. Интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты пар «мать – дитя». По оси абсцисс — ГДА кишечных штаммов, по оси ординат — проценты

Наиболее часто признак гистаминообразования обнаруживался у аэробных грамотрицательных бактерий: *Citrobacter freundii*, *P. mirabilis*, *K. pneumonia*, *K. oxytoca*, *E. coli* с измененными свойствами (рис. 4).

Таблица 1

Гистидиндекарбоксилазная активность кишечной микробиоты детей (качественная реакция)

Микроорганизмы	Дети с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям					Дети без наследственной отягощенности				
	Абс.число/ число гистаминообразующих штаммов 275/55	Положительная реакция (баллы)				Абс.число/ число гистаминообразующих штаммов 120/23	Положительная реакция (баллы)			
		1	2	3	4		1	2	3	4
<i>Candida spp.</i>	9/2		2			3/1		1		
<i>E. coli</i> тип	64/1	1				38/0				
<i>E. coli</i> гемолиз	18/5		1	1	2	7/2		1	1	
<i>E. coli</i> лн	26/3		2		1	9/2	1	1		
<i>E. coli</i> лд	22/2		1	1		8/2	1		1	
<i>Staphylococcus aureus</i>	17/4	1	2	1		7/2	1	1		
<i>Staphylococcus epiderm.</i>	15/3	2	1			8/2	2			
<i>K. pneumonia</i>	22/7	1	2	1	3	6/3	1	2		
<i>K. oxytoca</i>	24/5		1	2	2	7/2		1	1	
<i>P. mirabilis</i>	15/8	1	2	3	2	5/3		2		1
<i>Enterobacter cloacae</i>	13/2	1	1			8/1	1			
<i>Enterobacter aerogen</i>	11/2		1	1		7/1	1			
<i>Citrobacter freundii</i>	8/7			3	4	1/1				1
<i>Enterococcus faecium</i>	11/1	1				6/1	1			

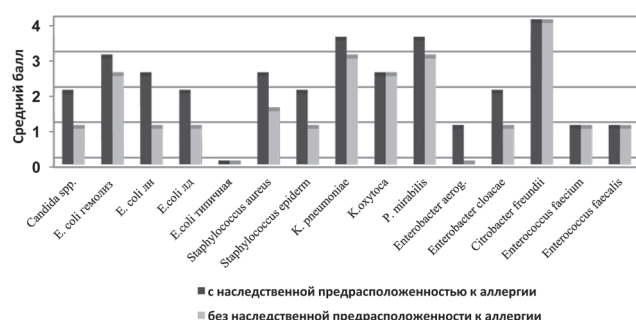


Рис. 4. Спектр УПБ кишечника и интенсивность гистидиндекарбоксилазной активности (средний балл) на доклиническом этапе у детей. По оси абсцисс — кишечные штаммы, по оси ординат — средний балл ГДА

Интенсивность признака гистаминообразования коррелировала с выраженностью микробиологических нарушений кишечника. Так, типичные *E. coli*, присутствующие в кишечнике в нормальном количестве, обладали декарбоксилирующей активностью лишь в единичных случаях, однако при уменьшении количества типичных *E. coli* и увеличении атипичных, особенно с гемолитической активностью, способность декарбоксилировать гистидин достоверно возрастала ($\chi^2=4,5$; $p=0,035$). Также при увеличении компонентности высеваемых микробных ассоциаций интенсивность гистаминообразования составляющих штаммов значительно увеличивалась ($p<0,05$).

Важно отметить, что именно у младенцев с выраженными нарушениями становления кишечной микробиоты уже в первый месяц жизни и высокой гистидиндекарбоксилазной активностью аэробных грамотрицательных бактерий и происходит манифестация АД в первый год жизни (ОШ = 19,3; ДИ = 4,2–87,6; $\chi^2=20,4$; $p=0$) (табл. 2).

Таблица 2

Корреляция интенсивности гистидиндекарбоксилазной активности кишечных штаммов и манифестации АД у детей

Интенсивность ГДА до манифестации заболевания	АД+, (n = 55)	АД-, (n = 45)
Высокая	26	2
Невысокая	15	14
Отсутствие ГДА активности	14	29

Заключение

Таким образом, у детей с манифестацией атопического дерматита в первые шесть месяцев жизни уже изначально регистрируется активная колонизация кишечника УПБ, преимущественно аэробными грамотрицательными бактериями,

спектр которых практически идентичен таковому у их матерей, с пролонгированием сроков их активности, обусловленным патологическим течением беременности, нарушением микробиоты матерей, врожденным снижением колонизационной резистентности, способствующим реализации риска в аллергический процесс в ранние сроки.

Впервые у аэробных грамотрицательных бактерий кишечного происхождения (цитробактер, клебсиелла, протей, кишечная палочка с измененными свойствами) младенцев с нарушениями становления кишечной микробиоты выявлена высокая интенсивность продукции гистамина уже на доклиническом этапе атопического дерматита, что позволяет отнести этот признак к дополнительным, прогностически значимым критериям реализации аллергической настроенности организма ребенка в заболевание.

Литература

1. Намазова-Баранова, Л.С. Аллергия у детей: от теории к практике / Л.С. Намазова-Баранова. — М.: Союз педиатров России, 2010–2011. — 608 с.
2. Первичная профилактика аллергии у детей. Согласительный документ Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России. — М.: 2010. — 72 с.
3. Komprda, T. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages / T. Komprda, P. Sládková, E. Petírová, V. Dohnal, R. Burdychová // Meat Sci. — 2010. — V. 86, № 3. — P. 870–877.
4. Landete, J.M. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria / J.M. Landete, B. De las Rivas, A. Marcobal, R. Muñoz // Critical reviews in food science and nutrition. — 2008. — Vol. 48, № 8. — P. 697–714.
5. Ryffel, B. Histamine scavenging attenuates endotoxin-induced acute lung injury / B. Ryffel, I. Couillin, I. Mailliet, B. Schnyder, G.C. Paesen, P. Nuttall, W. WestonDavies // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2005. — V. 1056. — P. 197–205.
6. Шендеров, Б.А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья / Б.А. Шендеров // Метаморфозы. — 2014. — № 5. — С. 72–79.
7. Литяева, Л.А. Оценка гистидиндекарбоксилазной активности кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Приложение к журналу инфектологии. Материалы конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. — 2016. — № 2 (8). — С. 64.
8. Воропаева, Е.А. Антибиотикорезистентность и продукция гистамина у бактерий, изолированных из ротоглотки детей, страдающих бронхиальной астмой / Е.А. Воропаева // Антибиотики и химиотерапия. — 2002. — № 3. — С. 19–23.
9. Макарова, С.Г. Современный взгляд на роль кишечного биоценоза при пищевой аллергии у детей и подходы к его коррекции / С.Г. Макарова, Т.Э. Боровик, И.И. Балаболкин // Российский аллергологический журнал. — 2012. — № 5. — С. 36–45.
10. Aagaard, K. The placenta harbors a unique microbiome / K. Aagaard, J. Ma, K.M. Antony // Sci. Transl. Med. — 2014. — № 6. — P. 237.
11. Богданова, Н.М. Современный взгляд на микробиоценоз, иммунный ответ и факторы, влияющие на

их формирование. Фундаментальные и прикладные аспекты / Н.М. Богданова, Е.М. Булатова, М.Н. Васия // Вопросы современной педиатрии. — 2013. — № 4 (12). — С. 18–25.

12. Yang, Y.W. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies / Y.W. Yang, C. Tsai, C.Y. Lu // The British Journal of Dermatology. — 2009. — № 161 (2). — P. 373–383.

13. Houghteling, P. D. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health / P. D. Houghteling, W. A. Walker // JPGN. — 2015. — № 60 (3). — P. 294–307.

14. Захарова, И.Н. Особенности становления кишечной микрофлоры у детей раннего возраста / И.Н. Захарова, Ю.А. Дмитриева // Педиатрия. — 2014. — № 6. — С. 138–144.

15. Литяева, Л.А. Особенности формирования кишечной микробиоты у детей с наследственной предрасположенностью к аллергическим заболеваниям / Л.А. Литяева, С.Ю. Носырева // Актуальная инфектология. — 2016. — № 2 (11). — С. 151–153.

16. Kelly, D. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity / D. Kelly, T. King, R. Aminov // Mutat. Res. — 2007. — № 622 (1–2). — P. 58–69.

17. Nylund, L. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / L. Nylund, M. Nermes, E. Isolauri, S. Salminen, W. M. de Vos, R. Satokari // Allergy. — 2015. — № 70 (2). — P. 241.

References

1. Namazova-Baranova, L.S. Allergiya u detei: ot teorii k praktike [Allergy in children: from theory to practice]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2010–2011. 608 p. (In Russ.)

2. Pervichnaya profilaktika allergii u detei. Soglasitel'nyi dokument Assotsiatsii detskikh allergologov i immunologov Rossii. [Primary prevention of allergies in children. Consensus document of the Association of children allergists and immunologists of Russia]. Moscow: 2010. — 72 p.

3. Komprda T. Tyrosine- and histidine-decarboxylase positive lactic acid bacteria and enterococci in dry fermented sausages. Meat Sci., 2010. Vol. 86 (3), pp. 870–877.

4. Landete J.M. Updated molecular knowledge about histamine biosynthesis by bacteria. Critical reviews in food science and nutrition, 2008. Vol. 48 (8), pp. 697–714.

5. Ryffel B. Histamine scavenging attenuates endotoxin -induced acute lung injury. Acad. Sci., 2005. V. 1056, pp. 197–205.

6. Shenderov B. A. Mikrobnaya ekologiya cheloveka i ee rol' v podderzhanii zdorov'ya [Microbial ecology of human and its role in maintaining health]. Metamorfozy [Metamorphosis], 2014, no. 5, pp. 72–79. (In Russ., abstr. in Engl.).

7. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu. Otsenka gistidindekarboksilaznoi aktivnosti kishechnoi mikrobioty u detei s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k allergicheskim zabolevaniyam [Assessment histidinazalactivity activity of the intestinal micro-

biota in children with hereditary predisposition to allergic diseases]. Prilozhenie k Zhurnal infekologii [Adjunct to Journal of Infectology], 2016, no. 2(8), pp. 64. (In Russ., abstr. in Engl.).

8. Voropaeva E.A. Antibiotikorezistentnost' i produktsiya gistamina u bakterii, izolirovannykh iz rotoglotki detei, stradayushchikh bronkhial'noi astmoi [Antibiotic resistance and production of histamine by bacteria isolated from the oropharynx of children with asthma]. Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy], 2002, no. 3, pp. 19–23. (In Russ., abstr. in Engl.).

9. Makarova S.G., Borovik T.E., Balabolkin I.I. Sovremenniy vzglyad na rol' kishechnogo biotsenoza pri pishchevoi allergii u detei i podkhody k ego korrektsii [The modern view on the role of intestinal biocenosis in food Allergy in children and approaches to its correction]. Rossiiskii allergologicheskii zhurnal [Russian allergological journal], 2012, no. 5, pp. 36–45. (In Russ., abstr. in Engl.).

10. Aagaard K., Ma J., Antony K.M. The placenta harbors a unique microbiome. Sci. Transl. Med., 2014, no. 6, pp. 237.

11. Bogdanova N.M., Bulatova E.M., Vasia M.N. Sovremenniy vzglyad na mikrobiotsenoz, immunnyi otvet i faktory, vliyayushchie na ikh formirovanie. Fundamental'nye i prikladnye aspekty [A modern take on microbiocenosis, immune response and factors influencing their formation. Fundamental and applied aspects]. Voprosy sovremennoi pediatrii [Issues of modern Pediatrics], 2013, Vol. 4(12), pp. 18–25. (In Russ., abstr. in Engl.).

12. Yang Y.W., Tsai C., Lu C.Y. Exclusive breastfeeding and incident atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. The British Journal of Dermatology, 2001, Vol. 161 (2), pp. 373–383.

13. Houghteling P. D., Walker W. A. Why Is Initial Bacterial Colonization of the Intestine Important to Infants' and Children's Health. JPGN, 2015, Vol. 60 (3), pp. 294–307.

14. Zakharova I.N., Dmitrieva Yu.A. Osobennosti stanovleniya kishechnoi mikroflory u detei rannego vozrasta [Features of formation of intestinal microflora in children of early age]. Pediatriya [Pediatrics], 2014, no. 6, pp. 138–144. (In Russ., abstr. in Engl.).

15. Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu. Osobennosti formirovaniya kishechnoi mikrobioty u detei s nasledstvennoi predraspolozhennost'yu k allergicheskim zabolevaniyam [Features of formation of the intestinal microbiota in children with hereditary predisposition to allergic diseases]. Aktual'naya infektolegiya [Current Infectology], 2016, Vol. 2(11), pp. 151–153. (In Russ., abstr. in Engl.).

16. Kelly D., King T., Aminov R. Importance of microbial colonization of the gut in early life to the development of immunity. Mutat. Res, 2007, Vol. 622 (1–2), pp. 58–69.

17. Nylund L., Nermes M., Isolauri E., Salminen S., W. M. de Vos, Satokari R. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria. Allergy, 2015, Vol. 70 (2), pp. 241.

Авторский коллектив:

Литяева Людмила Алексеевна — профессор кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-912-347-77-50, e-mail: lityaeva@yandex.ru

Носырева Светлана Юрьевна — очный аспирант кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней Оренбургского государственного медицинского университета; тел.: +7-912-849-51-82, e-mail: swet1212@yandex.ru

ВЫЯВЛЕНИЕ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В КРОВИ КАК МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

В.Н. Зими́на¹, О.Е. Микова², Т.А. Варецкая², Д.А. Оборо́н², А.Г. Земсков³, С.Ю. Де́гтярева¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

²Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

³Пермская краевая клиническая инфекционная больница, Пермь, Россия

Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in blood for diagnosis of generalised tuberculosis in HIV-positive patients

V.N. Zimina¹, O.E. Mikova², T.A. Varetskaya², D.A. Oborin², A.G. Zemskov³, S.Yu. Degtyareva¹

¹Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russia

²Perm Regional Center for Prevention and Control of AIDS and infectious diseases, Perm, Russia

³Perm Regional Clinical Infection Hospital, Perm, Russia

Резюме

Цель: изучить информативность культурального исследования крови на МБТ у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис и определить наиболее значимые предтестовые клинико-лабораторные критерии.

Материалы и методы: обследование для выявления микобактерий в крови выполнено 159 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис. Посев крови производили на среду Мусо/F Lytic Culture Vials и помещали в гемоанализатор BACTEC 9050.

Результаты: микобактериальная инфекция кровотока выявлена у 19 пациентов (11,9 % от числа тестируемых): у 18 человек обнаружен рост *M. tuberculosis* complex (25,3 % от числа больных туберкулезом) и у одного больного — *Mycobacterium avium* complex (0,6 % от числа тестируемых). Выявлено, что вероятность бактериемии наиболее связана с тяжестью состояния пациента; иммуносупрессией менее 100 клеток/мкл; снижением уровня гемоглобина менее 90 г/л (уровни были определены посредством поиска наиболее значимых порогов). Не удалось доказать, что менингоэнцефалит чаще развивается у лиц с подтвержденной бактериемией. Достоверных различий по частоте выявления МБТ в мокроте у больных с туберкулезным сепсисом и без него выявить не удалось.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, микобактериальная бактериемия, туберкулезный сепсис, МБТ-бактериемия, гемокультура, инфекция кровотока.

Введение

Первые данные о возможности выявления возбудителя туберкулеза из образцов крови появились в начале XX в. Однако в течение нескольких десятилетий исследование практически не применялось в диагностике туберкулеза. Это было связано с чрезвычайно редким обнаружением микобактерий, зна-

Abstract

Objective: To study the informative value of the detection of mycobacteria in blood with the cultural method in patients with suspected tuberculous sepsis and to determine the most significant clinical and laboratory criteria for testing.

Materials and methods: The investigation to detect *M. tuberculosis* was fulfilled in 159 HIV-positive patients with suspected tuberculosis sepsis. Blood culture was completed with culture medium Myco/F Lytic Culture Vials and analyzer BACTEC 9050.

Results: Mycobacteria were detected in blood of 19 patients (11,9 % of all patients): in 18 patients the growth of *M. tuberculosis* complex was detected (25,3 % of all patients with diagnosed tuberculosis) and in 1 patient it was *Mycobacterium avium* complex (0,6 % of all patients). It was shown, that the probability of *M. tuberculosis* detection was especially associated with the severity of the disease, immunosuppression (less than 100 cells/mkl), hemoglobin quantity less than 90 g/l (levels were determined through the seeking for the most significant cutoffs). It was not proofed, that meningoencephalitis develops more often in patients with proven bacteremia. There were no evident differences in detection frequency of mycobacteria in sputum between patients with tuberculous sepsis and without it.

Key words: HIV-infection, tuberculosis, mycobacterial bacteremia, tuberculous sepsis, MBT-bacteremia, blood culture, bloodstream infection.

чительными ограничениями, связанными с техническими сложностями при посеве крови на плотные среды, а также с частой контаминацией крови микроорганизмами, находящимися на коже пациента [1, 2].

Однако уже в первые годы эпидемии ВИЧ-инфекции культуральное исследование крови стало широко применяться как для диагностики туберкулезного сепсиса, так (даже чаще) и для вы-

явления генерализованной инфекции, вызванной *Mycobacterium avium complex* (МАК-инфекции) [3].

По результатам ряда исследований в странах Африки и Юго-Восточной Азии основным патогеном среди инфекций кровотока у людей, живущих с ВИЧ, регистрировали *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) (23–54%). Вероятность выявления микобактерии в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов варьирует от 5 до 30% от числа исследованных образцов [4, 5].

В настоящее время для выделения микобактерий из кровотока используется несколько анализаторов: BACTEC 13A (Becton Dickinson, Sparks, Md.), BACTEC Myco/Flytic (Becton Dickinson), BacT/AlertMB (bioMérieux, Durham, N.C.) и ISO-LATOR 10 (Wampole Laboratories, Cranbury, N.J.). Выделение микобактерий из крови с помощью других автоматизированных систем не рекомендуется производителями.

Несмотря на проводимые исследования в направлении выявления микобактерий из крови, все же про природу бактериемии, в особенности вызванной МБТ, известно далеко не все. До настоящего времени ограничены сведения о правильности забора материала и оптимальной кратности исследования крови (с учетом стоимости метода). До сих пор не решен вопрос о месте культурального исследования крови для выявления микобактерий (МБТ/МАК) в алгоритме обследования больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — изучить информативность культурального исследования крови на МБТ у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис и определить наиболее значимые предтестовые клинико-лабораторные критерии, при наличии которых наиболее вероятно выявление микобактерий в крови.

Материалы и методы

Обследование для выявления микобактерий в крови выполнено 159 больным ВИЧ-инфекцией с подозрением на туберкулезный сепсис, госпитализированных в Пермскую краевую клиническую инфекционную больницу в период с 01.07.14 г. по 01.08.15 г.

Культуральное исследование крови для выявления микобактерий назначалось при наличии следующих клинических критериев: тяжелое состояние больного и/или лихорадка выше 38,5°C при выявлении изменений в легких, расцененных рентгенологом как подозрительные на туберкулез, или отсутствие четко визуализируемых изменений в легких на рентгенограмме органов грудной клетки.

Алгоритм работы с гемокультурой был следующим:

а) производили посев крови на среду Мусо/Flytic Culture Vials и помещали в гемоанализатор BACTEC 9050 (США);

б) положительные пробы подвергали дальнейшим исследованиям:

1) посев на кровяной агар, среду Сабуро, среду для контроля стерильности;

2) микроскопию по Циль-Нильсену и люминесцентным методом;

3) постановку ID — теста *M. tuberculosis complex*;

4) посев на плотную питательную среду Левенштейна — Йенсена;

5) посев на жидкую питательную среду Мидлбрук (BACTEC 960Б США).

в) при наличии роста на питательных средах дальнейшее исследование проводилось согласно традиционному алгоритму бактериологического исследования на МБТ, представленного в приказе Минздрава РФ от 21.03.2003 № 109. При сомнительных и спорных результатах подтверждение видовой идентификации возбудителя проводилось при помощи ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» (Россия)

Помимо культурального исследования крови на МБТ, диагностический алгоритм включал двукратное исследование мокроты на КУМ/МБТ тремя методами: люминесцентной микроскопией, выявления ДНК МБТ в ПЦР реального времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ-Скрин» («Синтол», Россия) и посевом с использованием автоматизированной системы BACTEC MGIT 960 (с контрольным посевом на плотные среды).

Данные о результатах обследования каждого пациента вносились в специально разработанную базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2003. Кроме информации о исследовании на МБТ, из истории болезни вносились все сведения, которые можно получить при сборе анамнеза и рутинном обследовании пациента.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica v.6, также использовали числительные и графические возможности электронной таблицы Excel.

Построили модель дискриминантного анализа, позволяющую с помощью факторов (переменных), включенных в анализируемые данные, провести классификацию между группами интереса.

Для оценки влияния уровня гемоглобина и количества CD4+ лимфоцитов на вероятность выявления МБТ в крови была проведена группировка и поиск наиболее четких порогов. Анализ таблиц сочетанных частот проводили методом Хи-квадрат и точным двусторонним критерием Фишера. Приведены значения непараметрического коэффициента корреляции Гамма, позволяющие учитывать повторяющиеся значения.

Отличие времен выживания между группами оценивали с помощью кривых Каплана — Мейера и непараметрического теста Вилкоксона. Проводили разведочный корреляционный и кластерный анализ методом Варда по коэффициентам корреляции.

При $p < 0,05$ считали, что статистические различия достоверны.

Результаты и обсуждение

Характеристика пациентов

Туберкулез установлен 71 (67,1%) пациенту от числа обследованных: доказанный — 67 больным (у 62 выявлен возбудитель, у 6 диагноз подтвержден результатами аутопсии); вероятный — в 3 случаях. Наблюдение за больными продолжалось до 01.01.2016 г. (72 недели).

При исследовании мокроты тремя методами МБТ или ее генетический материал были выявлены у 59 больных (83,1%): методом микроскопии у 21 (29,5%); методом ПЦР у 38 (53,5%); культуральным методом у 49 (69,0%) пациентов. Несмотря на более высокую чувствительность культуральных методов выявления МБТ, в 5 случаях ДНК МБТ в мокроте выявляли при отрицательных или неинформативных результатах посева.

Положительный результат посева крови на микобактерии получен в 19 наблюдениях (11,9% от числа тестируемых): у 18 человек обнаружен рост *M. tuberculosis complex* (25,3% от числа больных туберкулезом) и у одного больного — *Mycobacterium avium complex* (0,6% от числа тестируемых).

Проведен анализ различий среди больных туберкулезом с положительным и отрицательным результатами гемокультуры. Основную группу (ОГ) составили 18 пациентов с наличием туберкулезной микобактериемии, группу сравнения (ГС) — 53 человека без бактериемии. Пациентов основной группы условно признаем как больных с туберкулезным сепсисом (термин неакадемический).

Характеристики пациентов на момент тестирования представлены в таблице 1.

Сравнительный анализ выявления МБТ в крови и в мокроте

В мокроте МБТ одним из трех методов этиологического обследования на туберкулез удалось выявить у подавляющего большинства пациентов в группах сравнения (83,3 и 79,6% соответственно). Однако быстрыми методами (ПЦР и люминесцентной микроскопией) только у половины больных (44,4 и 55,5% соответственно). Достоверных различий по частоте выявления МБТ в мокроте у больных с туберкулезным сепсисом и без него выявить не удалось. Таким образом, среди больных с положительной гемокультурой в большинстве случаев выявить возбудителя удавалось из мокроты, а

положительный анализ крови стал самостоятельным критерием этиологического подтверждения диагноза только у трех пациентов (16,6%).

Таблица 1

Общая характеристика пациентов в группах сравнения

Характеристика пациента	ОГ	ГС
Женщины	6 (33,4%)	23 (43,4%)
Возраст, годы $\pm$ SD	32,92 $\pm$ 3,76	34,17 $\pm$ 3,41
Медиана CD4 + клеток/мкл	38	92
Больных с CD4 менее 100 клеток/мкл	15 (83,3%)	27 (50,9%)
Гемоглобин M $\pm$ SD*	90,11 $\pm$ 14,7	105,5 $\pm$ 18,8
Индекс массы тела M $\pm$ SD*	21,37 $\pm$ 3,44	21,2 $\pm$ 2,9
МЛС** последние 5 лет	5 (27,7%)	14 (26,4%)
ПИН***	13 (72,2%)	44 (81,5%)
HBV и/или HCV	17 (94,4%)	48 (88,9%)
ТБ менингоэнцефалит	3 (16,6%)	6 (11,1%)
Состояние удовлетворительное	—	3 (5,7%)
Состояние средней степени тяжести	13 (72,9%)	44 (83,0%)
Состояние тяжелое	5 (27,8%)	6 (11,3%)
МБТ +, мазок мокроты	4 (22,2%)	17 (31,5%)
ДНК МБТ +, из мокроты	8 (44,4%)	30 (55,5%)
МБТ +, культура из мокроты	15 (83,3%)	37 (68,5%)
МБТ + любым методом из мокроты	15 (83,3%)	43 (79,6%)

* М — среднее значение; SD-стандартное отклонение.

** МЛС — места лишения свободы.

*** ПИН — потребитель инъекционных наркотиков.

Базовые предикторы МБТ-бактериемии

Потенциальными предикторами положительного результата гемокультуры были выбраны: пол; возраст; факт потребления инъекционных наркотиков; факт нахождения в МЛС в последние 5 лет; количество CD4 + лимфоцитов на момент развития туберкулеза; индекс массы тела; тяжесть состояния; лейкоцитоз более 10×10^9 /л или лейкопения менее 3×10^9 /л; развитие туберкулезного менингоэнцефалита.

Распределение больных по полу и возрасту в группах достоверно не отличалось. Различий в доле пациентов, заразившихся ВИЧ при употреблении инъекционных наркотиков, и больных, страдавших хроническими вирусными гепатитами, среди пациентов сравниваемых групп также выявлено не было. Не было различий и по частоте регистрации туберкулезного менингоэнцефалита как наиболее значимого критерия, связанного с неблагоприятным исходом у больных ко-инфекцией (ВИЧ-и/ТБ).

При построении корреляционной матрицы (использовали непараметрический коэффициент Гамма) выявлена связь наличия бактериемии с тяжестью состояния больного ($r=0,56$), а также наличия лейкоцитоза или лейкопении ($r=0,56$) и иммуносупрессии менее 100 клеток/мкл ($r=0,52$) (рис. 1).

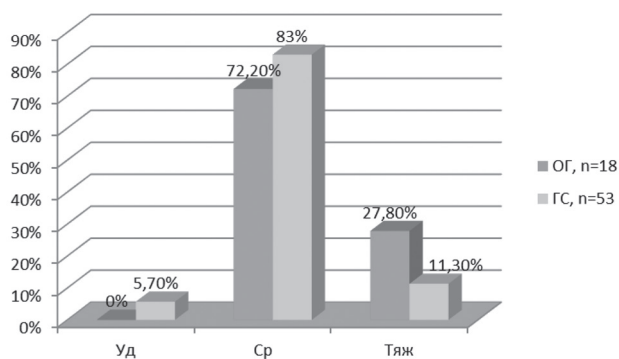


Рис. 1. Распределение больных групп сравнения в зависимости от тяжести состояния на момент госпитализации

Дискриминантный анализ показал, что вероятность обнаружения МБТ в крови тесно не связана с каким-то одним анализируемым критерием и зависит от комплексной информации о пациенте. Однако анализ таблиц сочетанных частот выявил, что наиболее значимым предиктором обнаружения МБТ в мокроте являются степень иммуносупрессии и анемия.

Исходное количество CD4+лимфоцитов значительно различалось в группах сравнения (38 и 92 клеток/мкл по медиане в ОГ и ГС). Среди больных с глубоким иммунодефицитом (CD4 — менее 100 клеток/мкл) больных с туберкулезным сепсисом было достоверно больше (ХИ-квадрат = 5,83, с.с. = 1, $p=0,016$, $p<0,05$). Отмечена тесная корреляционная связь между этими лабораторными критериями ($r=-0,656$). Уровень в 100 клеток/мкл был определен посредством поиска наиболее значимого порога.

Вторым статистически значимым фактором, связанным с бактериемией, оказалась анемия. Так, среди больных с положительной гемокультурой число лиц с уровнем гемоглобина менее 90 г/л (был выбран порог, который, согласно классификации, соответствует анемии средней степени тяжести) встречалось достоверно чаще, чем среди пациентов группы сравнения (Хи-квадрат = 5,67, степень свободы = 1, $p=0,017$, $p<0,05$). Отмечена отрицательная корреляция между анемией и обнаружением МБТ в крови ($r=-0,585$). При попытке смещения выбранного порога гемоглобина до 95 г/л выявленная зависимость стала еще более показательной (Хи-квадрат = 11,64, с.с. = 1, $p=0,00065$, $p<0,05$; $r=-0,745$).

Выживание в группах сравнения (72 недели наблюдения)

В обеих группах наблюдали чрезвычайно высокий уровень летальности. За период наблюдения в группе больных с бактериемией умерло 13 (72,2%), а в группе сравнения 28 (52,8%) человек.

Проведен анализ выживаемости по методу Каплан — Мейера (рис. 2). Первый квартиль выживаемости для групп сравнения составил 39 дней для ОГ и 93 для ГС, а медиана — 59 и 318 дней соответственно. Выявлено, что кривые выживаемости для групп сравнения статистически различаются ($p<0,05$).

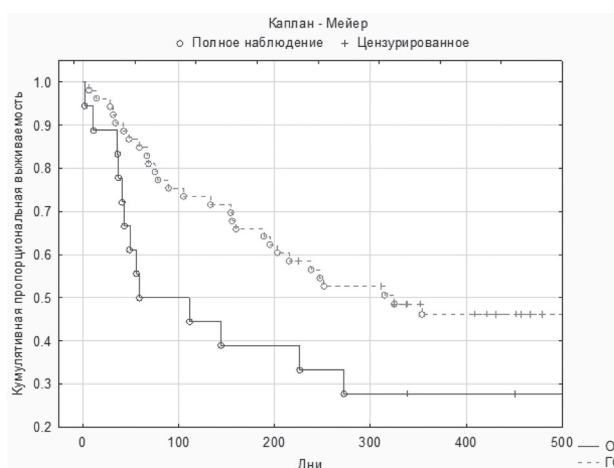


Рис. 2. Кривые выживаемости по методу Каплан — Мейера для групп сравнения

Результаты исследования показали, что микобактериальная инфекция кровотока у ВИЧ-инфицированных пациентов Пермского края встречается достаточно часто. Рост МБТ из этого биосубстрата удалось получить у каждого четвертого больного туберкулезом с подозрением на туберкулезный сепсис и более чем у каждого десятого от числа обследованных. Любопытным оказался факт, что бактериемия, вызванная *Mycobacterium avium complex*, была зарегистрирована лишь в одном случае. Важно отметить, что «золотым стандартом» диагностики генерализованной МАК-инфекции у ВИЧ-инфицированных является именно культуральное исследование крови. Имеются сведения, что *Mycobacterium avium complex* способны не только определяться, но и размножаться в крови в условиях автоматизированных гемоанализаторов, тогда как МБТ в крови не реплицируются [6]. Такое соотношение выявления видов микобактерий (МБТ/МАК) из кровотока больше характерно для популяции пациентов Южной Африки и Юго-Восточной Азии, нежели для Западно-Европейского региона, где ситуация диаметрально противоположная [5, 7].

Учитывая относительно небольшую выборку сравниваемых пациентов с наличием МБТ-

бактериемии и без нее (18 и 53 человека) для выявления значимых различий между группами и связи ряда критериев с фактом обнаружения МБТ в крови, пришлось применять разнообразные методы статистического анализа. Выявлено, что вероятность бактериемии наиболее отчетливо связана с тяжестью состояния пациента; иммуносупрессией менее 100 клеток/мкл; анемией как минимум средней степени тяжести (менее 90 г/л) (уровни были определены посредством поиска наиболее значимых порогов), что согласуется с большинством исследований по проблеме [2, 3, 5]. Не удалось доказать, что менингоэнцефалит чаще развивается у лиц с подтвержденной бактериемией. Вероятно, с осторожностью следует относиться к выявленному факту связи микобактериемии с лейкоцитозом и лейкопенией, так как в исследовании не сравнивались группы микобактериального и бактериального сепсиса.

Включение в комплекс обследования посева крови пациентам, у которых проводилось трехкратное исследование мокроты мазком, ПЦР и посевом, дополнительно добавило ценности в установлении этиологического диагноза трем больным, что составило 16,7% от основной группы.

Заключение

Таким образом, у больных ВИЧ-инфекцией с подозрением на сепсис микобактерии в кровотоке выявили у 11,9% тестируемых (у 25,3% от числа больных с туберкулезом). Результаты исследования показали, что наиболее оправдано исследовать кровь для выявления МБТ у ВИЧ-инфицированных пациентов с подозрением на туберкулез при комбинации следующих так называемых «предтестовых маркеров»:

- иммуносуперссия с количеством CD4 менее 100 клеток/мкл;
- анемия средней степени тяжести и тяжелая;
- тяжелое состояние больного;
- слабый кашлевой рефлекс (невозможность собрать мокроту).

Литература

1. Clough MC. The cultivation of tubercle bacilli from the circulating blood in miliary tuberculosis. Am. Rev. Tuberc. 1917;1:598-621.
2. Negre L, Bretey J. Role of Mycobacterium tuberculosis not completely developed in experimental tuberculous bacteremia in laboratory animals. C R Hebd. Seances Acad. Sci. 1954;238(1):171-172.
3. Eng RH, Bishburg E, Smith SM, Mangia A. Diagnosis of Mycobacterium bacteremia in patients with acquired immunodeficiency syndrome by direct examination of blood films. Journal of clinical microbiology. 1989;27(4):768-769.
4. Jacob ST, Pavlinac PB, Nakiyingi L, Banura P, Baeten JM, Morgan K, Magaret A, Manabe Y, Reynolds SJ, Liles WC, Wald A, Joloba ML, Mayanja-Kizza H, Scheld WM. Mycobacterium tuberculosis bacteremia in a cohort of hiv-infected patients hospitalized with severe sepsis in Uganda—high frequency, low clinical suspicion [corrected] and derivation of a clinical prediction score. PLoS One. 2013;8(8):e7030510.
5. Varma JK, McCarthy KD, Tasaneeyapan T, Monkongdee P, Kimerling ME, Buntheoun E, Sculier D, Keo C, Phanuphak P, Teeratakulpisarn N, Udomsantisuk N, Dung NH, Lan NT, Yen NT, Cain KP. Bloodstream Infections among HIV-Infected Outpatients, Southeast Asia. Emerging Infectious Diseases. 2010;16(10):1569-1575.
6. Motyl MR, Saltzman B, Levi MH, McKittrick JC, Friedland GH, Klein RS. The recovery of Mycobacterium avium complex and Mycobacterium tuberculosis from blood specimens of AIDS patients using the nonradiometric Bactec NR 660 medium. American Journal of Clinical Pathology. 1990;94(1):84-86.
7. Archibald LK, den Dulk MO, Pallangyo KJ, Reller LB. Fatal Mycobacterium tuberculosis bloodstream infections in febrile hospitalized adults in Dar es Salaam, Tanzania. Clinical Infectious Diseases. 1998; 26(2):290-296.

Авторский коллектив:

Зимина Вера Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел./факс: 8(495)365-25-33, e-mail: vera-zim@yandex.ru

Микова Оксана Евстегнеевна — заместитель главного врача Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(342)223-60-13, e-mail: mikovaoe@mail.ru

Варецкая Татьяна Альбертовна — заведующая бактериологической лабораторией Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(342)223-64-12, e-mail: varetskaya.tatiana@yandex.ru

Оборин Денис Александрович — врач-бактериолог Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(342)223-64-12, e-mail: daoborin@yandex.ru

Земсков Алексей Геннадьевич — заведующий отделением ВИЧ-инфекции Пермской краевой клинической инфекционной больницы; тел.: 8(342)239-31-44, e-mail: zemskov.al@mail.ru

Дегтярева Светлана Юрьевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов; тел./факс: 8 (495)365-25-33; e-mail: degtyareva_svet@mail.ru

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ВЫСОКОАКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ЭНДОГЕННЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Н.Г. Незнанов^{1,2}, Н.Б. Халезова^{2,3}, А.А. Хобейш², Н.П. Петров²

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

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

³Санкт-Петербургский центр по профилактике и борьбе с СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Problematic issues of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with endogenous mental disorders

N.G. Neznanov^{1,2}, N.B. Khalezova^{2,3}, A.A. Khobeish², N.P. Petrov²

¹Saint-Petersburg Science Research Neuropsychiatric Institute named after V.M. Behterev, Saint-Petersburg, Russia

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

³Saint-Petersburg Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: выявление изменений психического состояния вследствие приема высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и комплексная оценка биологических, поведенческих и социальных факторов в приверженности к лечению у ВИЧ-инфицированных больных с эндогенными психическими расстройствами.

Материал: было обследовано 53 больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующими расстройствами шизофренического/аффективного спектра.

Результаты: на переносимость и приверженность к антиретровирусной терапии (АРВТ) влияет не только нейробиологическая уязвимость, но и изменения в психическом состоянии и социальные условия жизни больного. После начала ВААРТ психическое состояние больных эндогенными психическими расстройствами чаще ухудшается. В зависимости от степени их проникновения в ЦНС не отмечено выраженного влияния АРВТ на структуру психопатологического синдрома и на течение психического заболевания в целом.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, расстройства шизофренического спектра, аффективные расстройства, высокоактивная антиретровирусная терапия.

Abstract

The aim: to identify changes in mental status due to receive HAART and comprehensive assessment of the biological, behavioral and social factors in adherence to treatment in HIV-infected patients with endogenous mental disorders.

Material: The study involved 53 patients with HIV infection and schizophrenia / affective spectrum comorbidity.

Results: In the tolerability and adherence to ARV therapy affects not only the neurobiological vulnerability, but also a change in the mental state and condition of the patient social life. After the start of ART mental state of patients with endogenous mental disorders often deteriorates. Depending on their degree of penetration into the central nervous system were observed pronounced effect of ART on the structure of psychopathological symptoms and the course of mental illness in general.

Key words: HIV, schizophrenia spectrum disorders, affective disorders, highly active antiretroviral therapy.

Введение

В настоящее время в связи с эпидемией ВИЧ-инфекции врачи различных специальностей контактируют с ВИЧ-инфицированными больными, а вероятность развития у данной категории пациентов психической патологии чрезвычайно высока [1]. Психические расстройства могут подвергать больных большему риску инфицирования ВИЧ, создать дополнительную стигматизацию, способствовать распространению инфекции из-за рис-

кованного поведения и заметно снизить уровень приверженности к высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

Одной из наиболее проблемных категорий ВИЧ-инфицированных людей являются больные с эндогенными психическими расстройствами. Распространенность эндогенных психических расстройств среди больных, впервые обратившихся к врачу-психиатру Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекцион-

ными заболеваниями (Центра СПИД) [9], в 15 раз больше, чем для аффективных расстройств, и в 2,5 раза больше для расстройств шизофренического типа в целом по РФ [10].

Данная категория больных вызывает гигантские трудности как для врачей-инфекционистов, так и для врачей психиатрического профиля, т.к. лишь малая доля больных такого рода принимают антиретровирусную терапию (АРВТ) и посещают Центр СПИД. К сожалению, в нашей стране чрезвычайно слабо развита социальная поддержка таких больных. Эффективный контроль над психическим состоянием ВИЧ-инфицированных значительно улучшает качество жизни пациентов и приверженность к ВААРТ [11 – 14].

Помимо проблем с приверженностью, дополнительной сложностью в лечении больных с эндогенными психическими расстройствами является необходимость учитывать характер взаимодействия между ВААРТ и психотропными препаратами. Психотропные и антиретровирусные препараты (АРВП) характеризуются сложными метаболическими взаимодействиями на уровне системы цитохромов P450. Некоторые из этих взаимодействий имеют двунаправленный характер, вызывая изменения концентрации лекарственных веществ обеих групп [4 – 8, 15, 16, 18].

Вдобавок ко всему, различные АРВП имеют побочные эффекты, которые могут повлиять на приверженность и результат лечения в целом и спровоцировать или усугубить имеющиеся психические расстройства. Значительным фактором, осложняющим диагностику и лечение психических нарушений среди лиц, получающих ВААРТ, являются нейротоксические побочные эффекты [2, 3].

Необходимо продолжать изучать взаимосвязи между психическими расстройствами и ВИЧ-инфекцией. Несмотря на проделанную за прошедшие 25 лет исследований работу, понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе этих отношений, остается неполным. Кроме того, сведения о влиянии АРВТ на динамику психического состояния ВИЧ-инфицированных людей с сопутствующими шизофренией, шизотипическим расстройством, аффективными расстройствами в настоящее время являются недостаточными, что обуславливает актуальность данного исследования.

Цель исследования — выявить изменения психического состояния вследствие приема ВААРТ и дать комплексную оценку биологическим, поведенческим и социальным факторам в приверженности к лечению у ВИЧ-инфицированных больных с эндогенными психическими расстройствами.

Материалы и методы

С целью достижения поставленной цели было обследовано 53 больных с ВИЧ-инфекцией и сопутствующими эндогенными психическими расстройствами: аффективного (25 (47%)) и шизофренического (28 (53%)) спектров.

Обследование проводилось в Санкт-Петербургском центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД). 5 больных было обследовано в Городской психиатрической больнице № 6 с последующим анализом амбулаторной карты в Центре СПИД.

Была разработана специальная карта обследования пациента, включающая социально-демографические характеристики, лабораторные результаты иммунологического обследования, анамнестические сведения, данные клинического психиатрического обследования и экспериментально-психологического обследования.

Методы исследования соответствовали поставленным задачам. Применялись:

1. Клинико-анамнестический метод. Подробно изучалась амбулаторная карта пациента Центра СПИД.

2. Клинический психиатрический. Для объективизации клинической оценки состояния больных дополнительно применялись психометрические шкалы:

а) шкала оценки депрессии — MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (1978));

б) шкала глобального функционирования — GAF (Global Assessment of Functioning Scale (1987);

в) шкала оценки комплаентности к психотропной терапии («Шкала медикаментозного комплаенса», Н.Б. Лутовой (2012));

г) шкала краткого исследования психического состояния — MMSE (Mini-Mental State Examination — M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. Hugh (1975)) для оценки степени когнитивного снижения.

3. Экспериментально-психологический метод проводился с помощью опросников:

а) опросник тревожности Спилбергера — Ханина (1976);

б) краткий общий опросник оценки статуса здоровья — SF-36 («The Medical Outcomes Study Short Form 36 Items Health Survey» — J.E. Ware et al. (1992)) для определения качества жизни в целом и в отдельных сферах жизнедеятельности;

в) визуально-аналоговая шкала приверженности к АРВТ (от 0 до 100 баллов);

г) шкала оценки приверженности к АРВТ (модифицированная шкала оценки приверженности Мориски Грин (1986)).

4. Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (Statsoft

Инс., США). Для оценки отличий количественных признаков между группами (при их распределении, близком к нормальному) использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Для показателей, имеющих заметно асимметричное распределение, применялась их симметризация с помощью преобразования, логарифмирования. Для параметров, распределение которых не было приведено к нормальному при логарифмировании, использовался критерий Манна – Уитни. Зависимость признаков оценивалась с помощью корреляционного анализа Пирсона, Спирмена. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Общая характеристика выборки

Было обследовано 26 (49%) мужчин, 27 (51%) женщин. Средний возраст составил $38,0 \pm 7,8$ лет. Основные характеристики социального статуса представлены в таблице 1.

Таблица 1

Социальные характеристики обследованных больных

Семейный статус	Официальный/гражданский брак – 15 (28,9%) Холост/не замужем – 26 (50%) В разводе – 9 (17,3%) Вдовец/вдова – 2 (3,9%)
Наличие/отсутствие детей	Наличие – 20 (38,5%) Отсутствие – 32 (61,5%)
Условия проживания	В отдельной квартире – 46 (88,5%), В коммунальной квартире/общежитии – 4 (7,7%) БОМЖ – 2 (3,9%)
Образование	Неполное среднее – 2 человека (3,9%) Среднее специальное – 15 (28,9%), Среднее – 19 (36,5%), Незаконченное высшее – 4 (7,7%), Высшее образование – 12 (23,1%).
Наличие работы	Работали – 27 человек (50,9%), Пенсия по инвалидности – 6 (11,3%), Безработные – 20 (37,7%)
Средний срок безработицы	$6,1 \pm 4,3$ лет (от 2,5 месяцев до 19 лет)

По результатам исследования выявилось, что большинство больных были холосты/не замужем, бездетными, лишь половина (50,9%) больных были профессионально занятыми, что характеризует их социальный уровень как довольно низкий.

Распределение больных по психиатрическим диагнозам отражено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение больных по диагнозам (МКБ-10)

Диагностическая рубрика (МКБ-10)	Диагноз (МКБ-10)	Число больных (% ко всей выборке)
Аффективные расстройства F3	F32.1 и F32.2 Депрессивный эпизод лёгкой или средней степени тяжести	16 (30%)
	F34.1 Дистимия	3 (6%)
	38 Другие аффективные расстройства	6 (11%)
Расстройства шизофренического спектра F2	F20.0 Параноидная шизофрения	12 (23%)
	F20.6 Простая шизофрения	8 (15%)
	F21 Шизотипическое расстройство	
	F28 Другие формы шизофрении и бредовых расстройств	8 (15%)

На 3 стадии ВИЧ-инфекции находились 3 человека (5,8%), 4А – 37 (71,2%), 4Б – 9 (17,3%), 4В – 2 (3,9%), стадия СПИД наблюдалась у 1 больного (1,9%) (рис.).

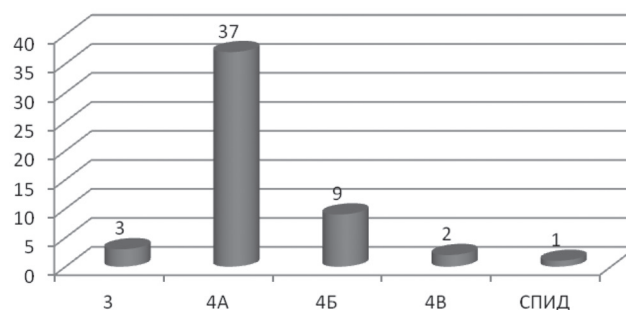


Рис. Стадии ВИЧ-инфекции у обследованных больных

13 (31%) больных имели ряд ассоциированных соматических заболеваний со стороны различных органов и систем организма, среди которых чаще всего отмечались хронический вирусный гепатит С – у 12 (28,6%) человек, сочетание хронических вирусных гепатитов В и С – у 4 (9,5%) человек.

С момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции в среднем прошло $8,7 \pm 4,3$ лет (от 8 месяцев до 16 лет). Средняя длительность АРВТ составила $4,8 \pm 3,2$ лет (от 2 месяцев до 14,2 лет). У половины больных (27 (52,9%)) отмечалась хорошая переносимость АРВТ, без выраженных нежелательных явлений. Отчетливо плохая переносимость АРВТ присутствовала у 10 человек (19,6%). При этом как минимум однократное изменение схемы АРВТ

было у 2/3 больных (31 (62%)). Максимальное число изменений схем АРВТ составило 4 раза.

Больше половины больных (30 (55,8%)) имели в анамнезе сопутствующие синдромы зависимости от психоактивных веществ (ПАВ). Алкогольная зависимость наблюдалась у 5 человек (9,6%), опиоидная — у 12 (23,1%), зависимость от психостимуляторов — у 1 (1,9%), сочетанную зависимость от алкоголя и наркотиков имели 11 человек (21,2%). В настоящее время активно употребляли ПАВ 4 (7,5%) человека. Средний стаж зависимости у обследованных — $12,2 \pm 7,4$ лет (от 1 до 28 лет).

Лишь половина (29 (55,8%)) больных регулярно посещали Центр СПИД. При этом единичные посещения Центра СПИД в целом за все время у 4 больных (7,7%), а 4 (7,7%) больных посещали Центр СПИД лишь несколько раз за все время наблюдения.

Обнаружено, что больные старшей возрастной группы, а также пациенты, инвалидизированные по общему заболеванию, чаще ($p=0,036$) посещали Центр СПИД, чем больные младшей возрастной группы и без установленной группы инвалидности, что свидетельствует о том, что до определенного момента больные не были заинтересованы в приеме лекарственных препаратов и начали активное лечение лишь при возникновении реальной угрозы жизни.

Согласно анамнестическим сведениям, 5 человек (19,2%) отреагировали на известие о ВИЧ-инфекции довольно спокойно, без выраженного изменения психического состояния, тревожные переживания после установления диагноза отмечались у 9 больных (39,6%), депрессивные — у 11 (42,3%), 1 больная (3,9%) совершила аффективную суицидную попытку после известия о ВИЧ-инфекции. Средняя длительность переживаний о ВИЧ-инфекции составила $2,5 \pm 4,6$ лет (от 2 недель до 15 лет). Обнаружилось, что интенсивность и длительность переживаний после установления диагноза ВИЧ-инфекции влияли на уровень приверженности к АРВТ: чем сильнее и дольше больные переживали известие о болезни, тем выше была их приверженность к АРВТ (по графической шкале от 0 до 100) ($k=0,74$, $p=0,037$). Больные же с низким уровнем переживаний после известия о ВИЧ-инфицировании чаще прерывали прием терапии ($k=0,72$, $p=0,006$) из-за нежелания принимать препараты.

Адекватно относились к ВИЧ-инфекции лишь половина обследованных больных (55,6%). У 1/3 (35,6%) пациентов наблюдалась гипонозогнозия, пациенты недооценивали тяжесть состояния, легковесно относились к регулярности посещений Центра СПИД, могли не вовремя или с пропусками принимать АРВТ. У половины (23 (48,9%)) больных наблюдались перерывы в приеме АРВТ. Причины

перерывов в приеме АРВТ распределились следующим образом: не считали нужным прием лекарств 7 человек (31,8%), в связи с употреблением ПАВ — 6 (27,3%), ввиду плохой переносимости — 5 (22,7%), в связи с ухудшением психического состояния — 3 (13,6%), «забывал» о приеме 1 человек (4,6%).

Инвалидизированные пациенты делали перерывы в приеме АРВТ чаще всего по причине плохой переносимости, пациенты без инвалидности объясняли свои перерывы в приеме терапии тем, что «не считали нужным» ($p=0,016$). От социальных факторов зависела частота посещений Центра СПИД: чем ниже был социальный статус пациента, тем реже была частота посещений Центра СПИД. Безработные больные редко или вовсе не посещали Центр СПИД в течение последнего года ($k=0,39$, $p=0,005$). Кроме того, больные с низким социальным уровнем чаще других нуждались в смене схемы АРВТ ($k=0,40$, $p=0,025$) из-за перерывов в лечении.

Пациенты с высоким уровнем критики к ВИЧ-инфекции чаще нуждались в смене схемы АРВТ ($k=0,31$ при $p=0,042$) из-за наступающих побочных эффектов, в то время как больные с низкой критикой (анозогнозия, типонозогнозия) чаще прерывали назначенную терапию ($k=0,32$, $p=0,042$).

Количество приступов психического заболевания, по данным анамнеза, в среднем составило $2,5 \pm 2,6$ (от 1 до 12). Наиболее часто встречающимся синдромом среди больных шизофренией был параноидный, тип течения заболевания — непрерывный, дефект — апато-абулический.

Общее количество госпитализаций в психиатрические больницы исследуемых пациентов в среднем составило $3,9 \pm 3,8$ (от 1 до 11 раз). Средняя длительность госпитализаций в психиатрический стационар была длительной и составила $6,9 \pm 14,6$ месяцев (от 0,5 до 60 месяцев). Средняя длительность ремиссии психического заболевания была короткой и составила — $1,85 \pm 2,45$ лет (от 1 месяца до 8 лет). Таким образом, эндогенные психические расстройства у ВИЧ-инфицированных больных, находящихся на АРВТ, характеризуются частыми обострениями, короткими ремиссиями. Чем чаще наблюдались ухудшения психического состояния, тем хуже была переносимость АРВТ и большее количество смен АРВТ было у больных ($k=-0,7$, $p<0,05$).

11 (20,8%) больных никогда не получали психотропную терапию. Почти все больные (92,9%) хорошо переносили психотропные средства. Перерывы в психотропной терапии присутствовали у половины (50%) исследуемых больных. Причины перерывов в приеме психотропных препаратов распределились следующим образом: «не считали нужным» 11 человек (91,7%), в связи с плохой переносимостью — 1 (8,3%).

Высокий уровень критики к психическому заболеванию обеспечивал лучшую посещаемость больными Центра СПИД в течение всего наблюдения ($k=0,31$, $p=0,041$) и в особенности влиял на число обращений пациента в Центр СПИД в течение последнего года наблюдения ($k=0,52$, $p=0,0003$).

При оценке состояния когнитивных функций у исследуемых больных по шкале MMSE средний балл составил $28,2 \pm 1,2$ ($27-30$), что соответствует нормальному уровню. Средний балл по шкале Монтгомери – Асберга для оценки депрессии (MADRS) – $13,5 \pm 10,9$ ($0-28$), что характеризует повышенный уровень, однако данный результат может быть связан с большим числом депрессивных пациентов в выборке. Средний общий балл по шкале глобального функционирования (GAF) был значительно снижен – $51,1 \pm 18,1$ (от 35 до 90), что характеризует наличие умеренных трудностей в социальной или профессиональной деятельности. Средний балл по шкале Спилбергера – Ханина для определения ситуативной и личностной тревожности был высоким – $46,1 \pm 8,5$ баллов (от 30 до 60) и $51,4 \pm 11,6$ баллов (от 37 до 74). Средний уровень приверженности к АРВТ по визуально-аналоговой шкале составил $89,7 \pm 26,4$ (от 0 до 100%); средний балл по модифицированному опроснику Мориски-Грин составил $16 \pm 5,7$ баллов (от 0 до 21), что является заниженным показателем приверженности к АРВТ.

Увеличение числа смен АРВТ влияло на уровень межличностных отношений ($k=0,7$, $p<0,05$) по шкале GAF и уменьшало уровень ролевого функционирования ($k=-0,8$, $p<0,05$) по шкале SF-36.

Комплексная оценка больных с расстройствами шизофренического спектра и аффективными расстройствами на фоне приема ВААРТ

При раздельном рассмотрении группы больных, страдавших аффективными расстройствами (25 (47,2%) человек), и группы больных с диагнозом шизофренического спектра (28 (52,8%) человек) (табл. 3) выявилось, что аффективные больные чаще создавали семью (22% и 36%, $p=0,04$), что можно расценивать как лучший показатель социального функционирования, в сравнении с больными, страдающими расстройствами шизофренического спектра. Кроме того, больные аффективными расстройствами реже употребляли ПАВ (66,7% и 44%, $p=0,04$).

У больных аффективными расстройствами, по сравнению с больными шизофреническими расстройствами, по шкале MADRS был выявлен более высокий уровень депрессивных переживаний ($19,1 \pm 10,2$ против $7,3 \pm 8,5$, $p=0,02$) и более высокий уровень критики к своему как психическому, так и соматическому заболеванию ($p=0,04$). Отношение к ранее принимавшейся психотропной терапии было лучшим также у больных аффективной группы (33,3% и 87,5%, $p=0,04$).

При проведении анализа всех историй болезни с целью найти изменения психического состояния больных после назначения АРВТ обнаружилось, что у 21 (58,3%) человека среди всей выборки после начала АРВТ психическое состояние ухудшилось, что, в свою очередь, влияло на переносимость и приверженность к АРВТ. Эта категория больных чаще ($p<0,05$) нуждалась в смене АРВТ. Среди этой

Таблица 3

Комплексная оценка больных с расстройствами шизофренического спектра и аффективного спектра, принимающих ВААРТ

Показатель	Больные расстройствами шизофренического спектра	Больные расстройствами аффективного спектра	Достоверность различий
Наличие семьи	22%	36%	$p=0,04$
Синдромы зависимости или злоупотребления от ПАВ	66,7%	44%	$p=0,04$
Уровень депрессивных переживаний (MADRS)	$7,3 \pm 8,5$	$19,1 \pm 10,2$	$p=0,02$
Адекватная критика к ВИЧ-инфекции	45,8%	66,7%	$p=0,04$
Адекватная критика к психическому заболеванию	12,5%	37,5%	$p=0,04$
Положительное отношение к психотропным препаратам	33,3%	87,5%	$p=0,04$
Межличностные отношения (GAF)	$1,6 \pm 0,7$	$2,6 \pm 0,9$	$p=0,04$
Эмоциональное функционирование (SF-36)	$84,9 \pm 24,7$	$45,8 \pm 35,4$	$p=0,04$

группы больных аффективными расстройствами было 11 (52,4%), больных расстройствами шизофренического спектра — 10 (47,6%). Выявлено, что больные этой группы часто находились без поддержки родных (23,8%), были одиночками (55%), их профессиональный уровень был низким либо они были безработными (38,1%). На изменения психической сферы влияла органически измененная почва, т.к. у многих из них в анамнезе наблюдались ЧМТ различной степени тяжести (у 40%). При обследовании уровень депрессивных переживаний у данной категории больных был довольно высоким по шкале MADRS (средний балл $26 \pm 1,4$). Как правило, отношение к АРВТ было негативным, а после начала лечения у больных усиливались тревожно-ипохондрические переживания. Данные результаты указывают на роль социальных и биологических факторов в отношении к АРВТ и ее переносимости.

Клинический пример

Пациентка А., 1968 г.р. (на момент обследования 48 лет), состоит на учете в Центре СПИД с 2014 г. Образование среднее. Работает фармацевтом. В разводе, бывший муж умер в 2014 г. от СПИДа. Есть взрослые сын и дочь, благополучные. Больная проживает в отдельной квартире с семьей дочери, занимает отдельную комнату, отношения с родственниками хорошие. Наркологический анамнез спокойный. Наследственность отягощена шизофренией младшего брата. Перенесла ЧМТ, сотрясение головного мозга в возрасте 1 год. Всегда была тревожной, робкой, застенчивой, долго переживала из-за неудач. С детского возраста отмечает свою инакость, «отличалась от других», «не понимала, как живут другие». В 2002—2004 гг. наблюдалось отчетливое тревожно-депрессивное состояние на фоне развода с мужем и ухода 10-летнего сына к мужу. Тогда за медицинской и психологической помощью не обращалась. В 2009 г. уже без видимой причины возобновилось депрессивное состояние, в течение 2 месяцев лечилась в психиатрической больнице г. Курска, диагноз неизвестен. После выписки лекарств не принимала, к врачу-психиатру не обращалась. До 2014 г. состояние оставалось стабильным. В октябре 2014 г. в связи с болезнью и смертью бывшего мужа от СПИДа обследовалась и узнала о собственном положительном ВИЧ-статусе. В течение года отмечается тревожно-депрессивное состояние с витализацией аффекта тоски за грудиной, ранней и поздней инсомнией, снижением аппетита, похуданием на 5 кг.

Из сопутствующих заболеваний: смешанный астигматизм обоих глаз, амблиопия правого глаза.

С января 2014 г. на фоне вирусной нагрузки 8373 копий/мл, уровня CD4-Т-лимфоцитов

17% — 239 кл/мкл было принято решение о начале АРВТ с использованием препаратов вирокомб, калетра. Однако в феврале схема АРВТ была изменена в связи с появлением тошноты, чувства жара, метеоризма, частого мочеиспускания. Самостоятельно прекратила прием АРВТ, после чего заметила исчезновение соматических симптомов. С марта 2015 г. были назначены видекс, ламивудин, калетра. Сохранялось снижение аппетита, тошнота. С декабря 2015 г. калетра была заменена на реатаз. Однако сохранялись жалобы на резкую слабость после приема лекарств.

В декабре 2015 г. на момент осмотра врачом-психиатром Центра СПИД, вирусная нагрузка составляла менее 150 копий/мл, уровня CD4-Т-лимфоцитов 16% — 408 клеток/мкл. Жаловалась на подавленность, тревогу, чувство тоски за грудиной, «пустоту в душе», снижение памяти, рассеянность, заторможенность, трудности в засыпании и ранние пробуждения. Говорила, что «боится лекарств от ВИЧ». Выставлен диагноз «Рекуррентное аффективное расстройство. Депрессивный эпизод умеренной степени». F33.10. Рекомендован прием сертралина 50 мг/день, с января 2016 г. — 100 мг/день. MADRS — 26 баллов, GAF — 45 баллов. Уровень приверженности к АРВТ по модифицированной шкале Мориски-Грин — 100 баллов, уровень ситуативной тревожности — 58 баллов, личностной тревожности — 74 балла. По шкале SF-36 все показатели были заниженными, наиболее низкими были физическое функционирование RP(0 баллов), общее здоровье GH(20 баллов) ($p < 0,05$).

На фоне приема сертралина пациентка стала спокойнее, постепенно уменьшилась и затем купировалась тревожно-депрессивная симптоматика, прошло чувство тоски, наладился сон, улучшилась концентрация. Стала спокойнее относиться к АРВТ. В течение полугода принимает назначенные в декабре АРВТ без изменений, самочувствие удовлетворительное.

Данные пример демонстрирует психосоматическую параллель между психическим и соматическим состоянием. У пациентки с детского возраста выражены психастенические черты. В динамике болезни наблюдаются реактивные и эндогенные механизмы формирования депрессивных состояний — первый депрессивный эпизод развился в 2002—2004 гг. на фоне развода с мужем, второй — в 2009 г. аутохтонно, третий — в 2014 г. после смерти бывшего мужа и диагностирования ВИЧ-инфекции у больной. В структуре третьего эпизода, наряду с высказываниями, отражающими реактивные моменты, выражены эндогеноформные явления. Депрессивные состояния в основном длительные, в клинической картине настоящего эпизода доминирование тревожно-тоскливого аф-

фекта, ипохондрия с недоверием и предубеждением к приему АРВТ и как следствие — непереносимость лекарственных препаратов, в которых остро нуждается больная.

Следующая группа больных, в которую вошли 13 (36,1%) человек, характеризовалась отсутствием каких-либо значимых связей между течением психического и соматического заболевания, АРВТ никак не повлияло на психическое заболевание. Среди данных больных 2/3 (9 (69,2%)) составили больные шизофренического спектра, 1/3 (4 (30,5%)) — больные аффективного спектра. У данной категории пациентов редко (у 15,4%) в анамнезе были ЧМТ, что указывало на их меньшую биологическую уязвимость. Они по большей части (61,5%) находились в браке. То есть эти больные могли «переключаться» с проблем со здоровьем, имели какую-то поддержку окружающих. По шкале MADRS в момент обследования уровень депрессивных переживаний данной категории пациентов был довольно низким ($11,3 \pm 10,5$).

В третью группу пациентов, характеризовавшуюся улучшением психического состояния после назначения АРВТ, вошли всего 2 (5,6%) человека. Это были мужчина и женщина, страдающие параноидной шизофренией, ведущим психопатологическим синдромом у них был параноидный, в анамнезе они имели синдромы зависимости от опиоидов и алкоголя. Факт будущего назначения ПАВ являлся для них причиной отказа употребления ПАВ. На психическое состояние в целом АРВТ не повлияла.

Изменение психического состояния в зависимости от степени проникновения ВААРТ в ЦНС

В настоящее время описана шкала ВААРТ в зависимости от ожидаемого эффекта проникновения в ЦНС (табл. 4) [17], что лучше должно сказываться на когнитивных процессах, в особенности у пациентов, получающих более 3 АРТ-препаратов, и/или тех, у кого наблюдается вирусологическая супрессия.

Тем не менее, есть противоречивые данные о том, что слабая нейрокогнитивная деятельность была связана как раз с использованием АРВТ с эффектом хорошего проникновения в ЦНС из-за нейротоксичности препаратов.

В ходе исследования все больные были разделены на несколько групп в зависимости от степени проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) получаемого АРВТ. Учитывая факт одновременного получения нескольких антиретровирусных препаратов, оценивалось наличие хотя бы одного из них с большей степенью пенетрации для принадлежности к более высокому классу проникновения через гематоэнцефалический барьер. Также в связи с тем, что у нескольких больных смен препаратов в анамнезе было несколько, оценивалось получение АРВТ в настоящее время.

Обнаружилось, что больные шизофреническими расстройствами чаще ($p=0,04$), чем аффективные больные, получали АРВТ с более высоким уровнем проникновения через ГЭБ. Также наблюдалась тенденция к назначению АРВТ с более

Таблица 4

Способность проникать в ЦНС различных антиретровирусных препаратов в соответствии с шкалой СРЕ [17]

Классы препаратов	4	3	2	1
НИОТ	Зидовудин (ZDV)	Абакавир (ABC), эмтрицитабин (FTC)	Диданозин (ddl), ламивудин (3TC), ставудин (d4T)	Тенофовир (TDF), зальцитабин (ddl)
ННИОТ	Невирапин (NVP)	Делавирдин (DLV), эфавиренз (EFV)	Энтравирин (ETR)	
ИП	Индинавир/г (IDV/г)	Дарунавир/г (DRV), фосампренавир/г (FPV), индинавир (IDV), допинавир/г (LPV/г)	Атазанавир (ATV), атазанавир/р (ATV/г), фосампренавир (FPV)	Нелфинавир (NFV), ритонавир (RTV), саквинавир (SQV), саквинавир/г (SQV/г), типранавир/г (TPV/г)
Ингибиторы инфузии		Маравирик (MRV)		Энфувиртид (ENF)
Ингибиторы интегразы		Ралтегравир (RAL)		

Цифры указывают оценку лучшего проникновения в ЦНС (для примера расположение цифры 4 показывает лучшую степень проникновения); ИП — ингибиторы протеаз; ННИОТ — нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы; НИОТ — нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы; /г — ИП, усиленные ритонавиром.

высоким классом пенетрации у лиц, имеющих инвалидность ($p < 0,05$), безработных ($p < 0,05$), нуждающихся в более высокой социальной поддержке.

В целом, не отмечено выраженного влияния АРВТ на структуру психопатологического синдрома и на течение психического заболевания.

Заключение

Одной из наиболее проблемных категорий ВИЧ-инфицированных пациентов для врачей любого профиля являются больные эндогенными психическими расстройствами.

При аффективных расстройствах, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, изменяется патофизиология психопатологического синдрома с частым включением ипохондрических переживаний и преобладанием в клинической картине сомато-вегетативного компонента.

У больных расстройствами шизофренического спектра, получающих АРВТ, не отмечается влияния соматического заболевания на фабулу переживаний. Больные этой группы часто имеют низкий уровень социального функционирования, снижение критики к психическому и соматическому заболеванию, низкий уровень приверженности как по отношению к АРВТ, так и к психотропным препаратам. Подтверждается влияние на отношение к ВИЧ-инфекции в первую очередь преморбидных личностных особенностей, которые характеризуются в большинстве своем психопатоподобным поведением, способствующим употреблению ПАВ и формированию синдромов зависимости от ПАВ и беспорядочным половым связям, а также роль социальных факторов, таких как неблагополучные семьи, проблемы в воспитании, неблагоприятное микросоциальное окружение. Роль процессуального заболевания довольно мала.

После начала АРВТ психическое состояние больных эндогенными психическими расстройствами чаще ухудшается, что проявляется усилением аффективных расстройств, когнитивных нарушений, учащений психотических эпизодов.

В зависимости от степени их проникновения в ЦНС не отмечено выраженного влияния АРВТ на структуру психопатологического синдрома и на течение психического заболевания в целом.

На переносимость и приверженность к АРВТ влияет не только нейробиологическая уязвимость (ЧМТ, синдромы зависимости от ПАВ), но и изменения в психическом состоянии и микросоциальные условия жизни больного (поддержка окружающих, наличие работы и семьи).

К сожалению, в настоящее время в нашей стране выявляется огромный пробел в оказании медицинской помощи ВИЧ-инфицированным больным шизофренией. Многие больные в связи с отсутствием критики к болезни отказываются от полу-

чения АРВТ в Центрах СПИД, но, к сожалению, медицинские и социальные службы никак не контролируют посещаемость и прием назначенных препаратов.

Таким образом, проведенное исследование выделило необходимость биопсихосоциального подхода в диагностической и лечебной работе с постепенным стиранием границ между различными дисциплинами, в частности между психиатрией и инфекционными болезнями, и важность комплексного отношения к больному с позиций инфекционных, психопатологических, нейробиологических, социальных факторов, а также факторов психологической адаптации.

Литература

1. Психические и поведенческие расстройства при ВИЧ-инфекции и СПИДе : учебное пособие / О.Г. Сыропятов [и др.]. — К.; Ростов-на-Дону; СПб., 2013. — 109 с.
2. Treisman GJ, Angelino AF, Hutton HE. Psychiatric issues in the management of patients with HIV infection. JAMA. 2001 (286) 2857—2864.
3. Benton T, Blume J, Dubé B. Treatment Considerations for Psychiatric Syndromes Associated with HIV Infection. HIV Therapy. 2010; 4(2):231-245.
4. Foster R., Olajide D., Everall I.P. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. 2003 Volume 4, Issue 2 April 2003:139—144.
5. Harris MJ, Jeste DV, Gleghorn A, Sewell DD. New-onset psychosis in HIV-infected patients. J Clin Psychiatry 1991; 52 (9):369—376
6. Bloom FE, Rausch DM. HIV in the brain: pathology and neurobehavioral consequences. J Neurovirol 1997, 3:102—109
7. Rabkin JG, Ferrando S. A 'second life' agenda. Psychiatric research issues raised by protease inhibitor treatments for people with the human immunodeficiency virus or the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Gen Psychiatry 1997, 54:1049—1053.
8. Glenn J. Treisman GJ, Kaplana AI. Depression, cognitive impairment, neurologic and psychiatric complications in HIV and antiretroviral drugs. AIDS 2002; 16:1201—1215.
9. Беляков, Н.А. Распространенность психических расстройств у ВИЧ-инфицированных больных в Санкт-Петербурге с 2001 по 2013 годы / Н.А. Беляков [и др.] // Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность? : тезисы докл. науч. конф. — СПб., 2014. С. 374—376.
10. Казаковцев, Б.А. Психиатрическая помощь населению Российской Федерации в 2013 году: Аналитический обзор / Б.А. Казаковцев, Н.К. Демчева, Н.А. Творогова — М.: ФГБУ "ФМИЦПН" Минздрава России, 2015. — 223 с.
11. Незнанов, Н.Г. Шизофрения и ВИЧ: психосоциальные и клинические аспекты / Н.Г. Незнанов, Н.Б. Халезова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 46—57.
12. Lyketsos G, Treisman GJ. Mood disorders in HIV infection. Psychiatric Annals 2001 (31): 45—49.
13. Mauri MC, Fabiano L, Bravin S, Ricci C, Invernizzi G. Schizophrenic patients before and after HIV infection: a case-control study. Encephale 1997, 23:437—441.
14. Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, Brinker-Spence P, Bauer RM, Douglas SD, Evans DL. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. Am. J. Psychiatry 159, 5789—796 (2002).

15. Thompson A., Silverman B., Dzung L., Treisman G. Psychotropic Medications and HIV Clinical Infectious Diseases. 2006 (42), Issue 9: 1305-1310

16. Maxwell S, Scheftner WA, Kessler HA, Busch K. Manic syndrome associated with zidovudine. JAMA 1988; 259 (23): 3406.

17. Letendre S., Ellis R., Deutch R. et al. 17th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco (Poster №430).

18. Захарова, Н.Г. Особенности назначения высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ-инфицированным больным с нарушением функции центральной нервной системы / Н.Г. Захарова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2014. — Т. 6, № 1. — С. 28 — 29.

References

1. Mental and behavioral disorders in HIV infection and AIDS: a manual / O.G.Syropiatov, N.A.Dzeruzhinskaya, V.A.Soldatkin, V.I.Krylov, A.Ya.Perehov — K.; Rostov-on-Don; SPb., 2013. — 109 p. (in Russian)

2. Treisman GJ, Angelino AF, Hutton HE. Psychiatric issues in the management of patients with HIV infection. JAMA. 2001 (286) 2857 — 2864.

3. Benton T, Blume J, Dubé B. Treatment Considerations for Psychiatric Syndromes Associated with HIV Infection. HIV Therapy. 2010; 4(2):231-245.

4. Foster R., Olajide D., Everall I.P. Antiretroviral therapy-induced psychosis: case report and brief review of the literature. 2003 Volume 4, Issue 2 April 2003:139 — 144.

5. Harris MJ, Jeste DV, Gleghorn A, Sewell DD. New-onset psychosis in HIV-infected patients. J Clin Psychiatry 1991; 52 (9):369 — 376

6. Bloom FE, Rausch DM. HIV in the brain: pathology and neurobehavioral consequences. J Neurovirol 1997, 3:102 — 109

7. Rabkin JG, Ferrando S. A 'second life' agenda. Psychiatric research issues raised by protease inhibitor treatments for people with the human immunodeficiency virus or the acquired immunodeficiency syndrome. Arch Gen Psychiatry 1997, 54:1049 — 1053.

8. Glenn J. Treisman GJ, Kaplina AI. Depression, cognitive impairment, neurologic and psychiatric complications in HIV and antiretroviral drugs. AIDS 2002; 16:1201 -1215.

9. Belyakov N.A. Rasprostranennost psikhicheskikh rasstroystv u Vitch-inficirovannykh pacientov v Sankt-Peterburge s 2001 po 2013 / N.A.Belyakov, N.G.Neznanov, N.B.Khalezova, A.N.Ivanov // Mejdisciplinarny podkhod k ponimaniyu i lecheniyu psikhicheskikh rasstroystv: Mif ili Realnost?: Abstracts. scientific. conf. — SPb.: 2014. pp 374-376. (in Russian)

10. Kazakovtsev B.A. Mental health care to the population of the Russian Federation in 2013: Analytical review / B.A.Kazakovtsev, N.K. Demcheva, N.A.Tvorogova — M.: FGBU "FMITSPN" Russian Ministry of Health, 2015. — 223 p.

11. Neznanov N.G. Schizophrenia i Vitch: psychosocialnye i klinicheskie aspekty / N.G.Neznanov, N.B. Khalezova // Vitch i immunosupressii. — 2014. — T. 6. — number 3. — S. 46-57.(in Russian)

12. Lyketsos G, Treisman GJ. Mood disorders in HIV infection. Psychiatric Annals 2001 (31): 45 — 49.

13. Mauri MC, Fabiano L, Bravin S, Ricci C, Invernizzi G. Schizophrenic patients before and after HIV infection: a case-control study. Encephale 1997, 23:437 — 441.

14. Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, Brinker-Spence P, Bauer RM, Douglas SD, Evans DL. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. Am. J. Psychiatry 159, 5789 — 796 (2002).

15. Thompson A., Silverman B., Dzung L., Treisman G. Psychotropic Medications and HIV Clinical Infectious Diseases. 2006 (42), Issue 9: 1305-1310

16. Maxwell S, Scheftner WA, Kessler HA, Busch K. Manic syndrome associated with zidovudine. JAMA 1988; 259 (23): 3406.

17. Letendre S., Ellis R., Deutch R. et al. 17th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco (Poster №430).

18. Zakharova N.G. Osobennosti naznacheniya vysokoaktivnoy antiretrovirusnoy terapii Vitch-inficirovannym bolnym s naryeniem funktsii centralnoy nervnoy sistemy / N.G.Zaharova, S.E.Toropov, S.I.Parhomenko, V.V.Rassohin, N.A.Belyakov // Vitch i immunosupressii. — 2014 — V.6 — №1. — P.28-29.(in Russian)

Авторский коллектив:

Незнанов Николай Григорьевич — директор Научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-38-69, 8(812)274-15-84, e-mail: neznanov.spbgmu@gmail.com

Халезова Надежда Борисовна — доцент кафедры психиатрии и наркологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, врач-психиатр-нарколог Санкт-Петербургского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(812)274-38-69, факс 8(812)274-15-84, e-mail: khalezo@gmail.com

Хобейш Амин Аббасович — студент Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)274-38-69, факс 8(812)274-15-84, e-mail: axeed-007@yandex.ru

Петров Никита Петрович — студент Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)274-38-69, факс 8(812)274-15-84, e-mail: khalezo@gmail.com

СКРИНИНГ НА ТУБЕРКУЛЕЗ ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ БЫВШИХ И ОТБЫВАЮЩИХ НАКАЗАНИЕ ЗАКЛЮЧЕННЫХ И ЛИЦ БЕЗ ОПРЕДЕЛЕННОГО МЕСТА ЖИТЕЛЬСТВА В МНОГОЦЕНТРОВОМ КОГОРТНОМ ИССЛЕДОВАНИИ В РЕГИОНАХ СЕВЕРО-ЗАПАДА РОССИИ

З.М. Загдын¹, Т.И. Данилова², Н.Ю. Ковалев³, А.Ю. Ковеленов⁴, Н.А. Беляков⁵, А. Румман⁶, Р. Румман⁶, А. Садехи⁶, Д. Кокс⁷, Дж. Панкович⁷, Р. Россенес^{7,8}, С. Купер^{7,9}, В. Вобесер^{6,7}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

² Ленинградский областной противотуберкулезный диспансер, Санкт-Петербург, Россия

³ Вологодский областной противотуберкулезный диспансер, Вологда, Россия

⁴ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Окружной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Северо-Западного федерального округа России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Отделение инфекционных заболеваний департамента здравоохранения и Квинс университета, Кингстон, Канада

⁷ Канадское объединение по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, Ванкувер, Канада

⁸ Канадский консультативный центр по лечению ВИЧ-инфекции, Торонто, Канада

⁹ Университет Оттава, Оттава, Канада

TB screening in HIV- infected prisoners, released prisoners and homeless persons in a multi-centre cohort study in the North-West Region of Russia

Z.M. Zagdyn¹, T.I. Danilova², N.Yu. Kovalev³, A.Yu. Kovelonov⁴, N.A. Belyakov⁵, A. Rumman⁶, R. Rumman⁶, A. Sadeghi⁶, D. Cox⁷, J. Pankovich⁷, R. Rosenes^{7,8}, C. Cooper^{7,9}, W. Wobeser^{6,7}

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

² Leningrad Regional Tuberculous Dispensary, Saint-Petersburg, Russia

³ Vologda Regional Tuberculous Dispensary, Vologda, Russia

⁴ Leningrad Region Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁵ North-Western Region Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Queen's University, Kingston, Canada

⁷ CIHR Canadian HIV Trials Network, Vancouver, Canada

⁸ Canadian Treatment Action Council, Toronto, Canada

⁹ University of Ottawa, Ottawa, Canada

Резюме

Цель: оценка выявления туберкулеза (ТБ) среди ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц в сравнении с ВИЧ-позитивными постоянными жителями изучаемых территорий.

Методы: исследование проводилось проспективно с 2008 по 2011 г. по данным персонифицированного учета впервые зарегистрированных случаев сочетанной инфекции ВИЧ/ТБ в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Вологодской областях. Проведен анализ социально-демографических, клинических и эпидемиологических характеристик пациентов и оценены факторы риска летальных исходов от туберкулеза.

Результаты: в исследование были включены 2888 больных: 1570 местных жителей, 777 бывших заключенных, 404 отбывающих наказание, 137 лиц без определенного места жительства (БОМЖ). Значимых возрастных различий в группах не установлено, однако за-

Abstract

The aim: of the prospective cohort study was a TB screening evaluation in HIV-infected current and released prisoners and homeless people in comparison to the local HIV-infected residents in the pilot territories.

Methods: Prospective data collection of newly registered HIV and TB co-infected cases was provided in St. Petersburg, Vologda and Leningrad regions between 2008 and 2011. The patients' social and demographic, clinical and epidemiological characteristics were analyzed and predictors of TB-attributable mortality were evaluated.

Results: A total of 2888 patients were included in the analysis: 1570 local residents, 777 released prisoners, 404 prisoners and 137 homeless persons. There was no significant difference in age, but prisoners, released prisoners and homeless persons were more likely to be male, urban resident, unemployed and injection drug user, less likely to have microbiological confirmation, presented with a greater inci-

ключенные и лица БОМЖ преимущественно были представлены мужчинами, чаще являлись жителями города, безработными и потребителями инъекционных наркотиков (ПИН), реже имели бактериологическое подтверждение диагноза ТБ, чаще имели диссеминированные процессы в легких и низкое число CD4 клеток. Значительными факторами риска летальных исходов от ТБ были: бывшее или настоящее заключение, проживание в городе, безработица, симптомы с длительностью более 1 года, внелегочный туберкулез при выявлении и CD4 менее 200 кл/мкл.

Заключение: у ВИЧ-позитивных бывших и отбывающих наказание заключенных и лиц БОМЖ туберкулез выявлялся в более запущенных формах, заболеваемость и смертность от туберкулеза среди них были также более высокими в сравнении с постоянными жителями. Целенаправленное проведение раннего скрининга и своевременное начало лечебных мер могут улучшить исход туберкулеза среди указанной сверхуязвимой социальной группы.

Ключевые слова: туберкулез и ВИЧ-инфекция, ВИЧ/ТБ, заключенные, бездомные, скрининг ТБ.

Введение

Туберкулез является одной из основных причин заболеваемости и смертности среди людей, живущих с ВИЧ [1, 2]. В России, начиная с 1990-х гг., показатель зарегистрированных случаев туберкулеза имел непрерывный рост [3], составив примерно 83,2 случаев на 100 000 в 2003 г. [4]. В последние годы, при имеющейся тенденции к снижению показателя (57,8 на 100 000 в 2015 г.), ситуация по туберкулезу по-прежнему остается напряженной. Это отчасти подпитывается растущей эпидемией ВИЧ-инфекции [3, 5]. Кроме того, в маргинальных группах населения, включая заключенных и бездомных, как полагают, наблюдается более высокий уровень заболевания ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом и вирусным гепатитом [6, 7]. В различных регионах России заболеваемость туберкулезом в пенитенциарной системе в 2002 г. колебалась от 1,163 на 100 000 до 4,173 на 100 000 [5, 8–10]. В Санкт-Петербурге и прилегающей к нему Ленинградской области проживает более 7 миллионов человек, в том числе более 50 тысяч ВИЧ-инфицированных пациентов [11]. В 2014 г. заболеваемость туберкулезом в городе была 40,5 на 100 000 и 851 на 100 000 в учреждениях уголовно-исполнительной системы [11].

Несмотря на такую тревожную тенденцию, существует недостаток информации о практике скрининга туберкулеза в маргинальных слоях населения. В нескольких отчетах развивающихся стран имеются указания о существенной разнице данных по скринингу туберкулеза среди маргинальных слоев населения, включая заключенных и

dence of disseminated lung TB, lower CD4 cell count. Significant predictors of TB-attributable mortality were current or prior incarceration, urban residence, unemployment, symptoms lasting over 1 year, extra-pulmonary TB at presentation and CD4 cell count less than 200 cell/mkl.

Conclusions: Found TB cases in HIV-infected prisoners, released prisoners and homeless persons were at a significantly more advanced disease stage and presented with greater morbidity and mortality to compare to the local residents. Targeted early screening and on time started treatment interventions could improve TB outcomes in these highly vulnerable social groups.

Key words: tuberculosis and HIV, HIV/TB, prisoners, homeless, tuberculosis screening.

бездомных [12–14]. Кроме того, имеющиеся различия в показателях смертности от туберкулеза в данной популяции преимущественно были связаны с несвоевременной диагностикой и существованием барьеров для получения своевременного лечения.

Цель исследования — описание клинического и эпидемиологического профиля и результатов скрининга ТБ среди ВИЧ-инфицированных бывших и отбывающих наказание заключенных и бездомных в сравнении с общей популяцией в трех субъектах Северо-Западного федерального округа (Санкт-Петербург, Ленинградская и Вологодская области).

Материалы и методы

Дизайн исследования

В настоящее проспективное когортное исследование были включены все впервые зарегистрированные случаи активного туберкулеза у ВИЧ-инфицированных пациентов, установленные по результатам радиологического исследования с и без бактериологического подтверждения диагноза в Санкт-Петербурге, Ленинградской и Вологодской областях. Случаи туберкулеза выявлялись в ходе рутинного, планового скрининга пациентов, состоящих на диспансерном учете в Центрах СПИД и при обращении больного в любое медицинское учреждение, включая противотуберкулезное, с теми или иными жалобами, которые могли вызвать предположение о наличии туберкулеза. На каждый установленный случай туберкулеза заполнялась

«Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» (форма №263/у-ТБ). Все выявленные случаи сочетанной инфекции в изучаемых территориях были разделены на четыре группы — категории (критерии включения): 1) местные жители; 2) заключенные, отбывающие наказание в федеральной пенитенциарной системе в настоящее время; 3) освобожденные из мест лишения свободы, осевшие в изучаемых регионах; 4) бездомные. Из анализа исключались пациенты, прибывшие с других территорий России, и иностранные иммигранты. Период исследования — с 1 января 2008 г. по 1 января 2011 г., с последующим анализом данных в течение одного года.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием программы SPSS (версия 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL). Частота и распределение выборки изучаемых групп в начале были определены с использованием описательных анализов. Затем выбирался соответствующий статистический тест: двойной Т-тест или критерий суммы рангов Манна — Уитни, которые были использованы для сравнения распределения непрерывных переменных между группами, в зависимости от того, были ли данные распределены нормально или нет. Х-квадрат тест был использован для категориальных переменных. Дисперсионный анализ (ANOVA) был применен для сравнения переменных в трех и более группах. Значение $P < 0,01$ считалось как значительное достоверное различие. Переменные с значительным достоверным различием были идентифицированы и использованы для построения логистической модели регрессии для вычисления предикторов смертности от туберкулеза.

Результаты и обсуждение

Демографические и социально-экономические характеристики

В течение исследуемого периода всего было выявлено 3003 случая сочетанной инфекции. Мы исключили 115 пациентов как не соответствующих критериям включения (из них 96 человек прибыли из других регионов России и 19 больных были гражданами других стран). В целом, критериям включения соответствовали 2888 пациентов, которые вошли в окончательный анализ. Среди них 1570 (54,4%) являлись местными жителями, они не имели указаний в анамнезе о пребывании в местах лишения свободы, 777 (26,9%) были бывшими заключенными, 404 (14,0%) отбывали наказание в пенитенциарных учреждениях в период исследования и 137 (4,7%) не имели определенного места жительства. На рисунке показано число впервые зарегистрированных случаев сочетанной инфекции с стратификацией по реги-

ону и году установления диагноза ТБ. Преобладающая часть участников исследования были выявлены в Санкт-Петербурге (66,0%), затем — в Ленинградской области (29,5%) и в Вологодской области (4,5%).

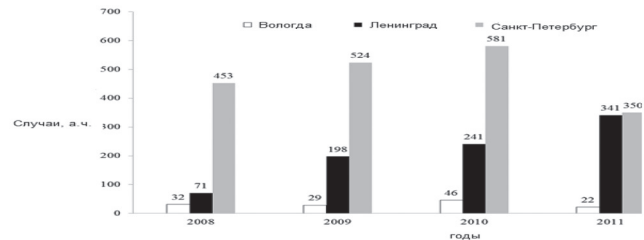


Рис. Впервые зарегистрированные случаи сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции по годам и регионам выявления

Демографические и социально-экономические характеристики исследуемой популяции отражены в таблице 1. Мы не выявили существенных статистических различий в распределении переменной в исследуемых группах в зависимости от региона происхождения пациента. Большинство больных (84,6%) были городскими жителями, что соответствовало данным переписи общей популяции в изучаемых территориях. Тем не менее, освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные лица преимущественно проживали в городских районах, в сравнении с местными жителями (соответственно 92,6%, 92,1%, 90,4% против 81,6%, $p < 0,01$). Кроме того, по сравнению с местными жителями, преобладающая часть отбывающих наказание и освобожденных заключенных и бездомных лиц была представлена мужчинами (соответственно 63,8% против 90,5%, 89,6% и 80,3%, $p < 0,001$). Средний возраст исследуемой популяции был 32,9 лет ($SD = 7,1$), без существенных различий при стратификации по признаку пола, региона или категории самого случая. Также не было никаких существенных статистических различий в среднем возрасте участников исследования в период первого положительного теста на ВИЧ. Освобожденные заключенные имели более низкий уровень полной занятости по сравнению с местными жителями (8,8% против 18,8%, $p < 0,001$). Ни один из бездомных лиц не сообщил сведения о полной трудовой занятости. Эти данные имеют большие расхождения по сравнению с общим уровнем официальной безработицы в изучаемых регионах в период проведения исследования, который колебался в пределах 3,9 — 9,0% [14].

ВИЧ-статус

Наиболее распространенным фактором риска передачи ВИЧ-инфекции было внутривенное употребление наркотиков. Освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные чаще инфицировались ВИЧ парентеральным пу-

Таблица 1

Характеристика пациентов, вовлеченных в исследование и стратифицированных по категориям

Переменная		Группы				p value
		Местные жители (n = 1570)	Освобожденные (n = 777)	Отбывающие (n = 404)	Бездомные (n = 137)	
Мужчины, n (%)		1001 (63,8)	703 (90,5)	362 (89,6)	110 (80,3)	<0,001
Регион, n (%)	Санкт-Петербург	886 (56,4)	631 (81,2)	280 (69,3)	111 (81,0)	NS
	Ленинградская область	624 (39,7)	140 (18,0)	62 (15,3)	25 (22,5)	
	Вологодская область	60 (3,8)	6 (0,8)	62 (15,3)	1 (4,0)	
Средний возраст на начало исследования, годы		33,1 (7,9)	31,1 (5,7)	34,3 (6,9)	33,0 (5,9)	NS
Средний возраст при положительном тестировании ВИЧ, годы		29,4 (9,2)	26,0 (6,8)	32,4 (6,9)	32,0 (5,9)	NS
Продолжительность периода между установлением ВИЧ-инфекции и диагностикой ТБ (годы)		5,1 (1,2)	4,7 (1,1)	4,4 (1,3)	3,5 (1,2)	NS
Городской житель, n (%)		1281 (81,6)	719 (92,9)	339 (92,1)	122 (90,4)	<0,01
Полная занятость, n (%)		295 (18,8)	69 (8,8)	0 (0)	0 (0)	<0,001
Пути передачи ВИЧ-инфекции, n (%)	Потребители инъекционных наркотиков	972 (61,9)	703 (90,5)	350 (86,6)	99 (72,3)	<0,001
	Половой путь	598 (38,1)	74 (9,5)	54 (13,4)	38 (27,7)	<0,001
4 стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ), n (%)		1368 (87,1)	687 (88,4)	384 (95,0)	120 (87,6)	NS
Число CD4 лимфоцитов <200 cells/ μ L		571 (36,4)	346 (44,5)	209 (51,7)	89 (64,5)	<0,001
Известный тубконтакт, n (%)	Тубконтакт	504 (32,1)	0 (0)	75 (18,6)	89 (65,0)	<0,001
	Тюрьма	0 (0)	753 (96,9)	264 (65,3)	16 (11,6)	<0,001
	Семья	141 (9,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
	Производственный	23 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	<0,001
	Неизвестный	902 (57,5)	24 (3,1)	65 (16,1)	32 (23,4)	<0,001
Место выявления ТБ, n (%)	Тюремная больница	0 (0)	200 (25,7)	388 (96,0)	13 (9,5)	<0,001
	Противотуберкулезное учреждение	144 (8,8)	35 (4,4)	0 (0)	8 (5,8)	<0,001
	Центр СПИД	221 (14,1)	80 (10,3)	0 (0)	12 (8,8)	<0,001
	Общая лечебная сеть	1205 (76,8)	461 (59,3)	16 (4,0)	104 (75,9)	<0,001
Метод скрининга ТБ, n (%)	Рентген	1426 (90,8)	741 (95,4)	402 (99,5)	129 (94,2)	NS
	Рентген + посев	136 (8,7)	54 (7)	23 (5,7)	12 (8,8)	<0,01
Симптомы активного ТБ > 1 year, n (%)		89 (5,7)	658 (84,7)	237 (58,7)	80 (58,4)	<0,001
Локализация ТБ при выявлении, n (%)	Только легочная	189 (12,0)	70 (9,0)	125 (30,9)	16 (11,7)	NS
	Внелегочная	1381 (88)	707 (91)	279 (69,1)	121 (88,3)	<0,01
Смертность от ТБ, n (%)		305 (19,4)	172 (22,1)	132 (32,7)	46 (33,6)	<0,001

тем, по сравнению с местными жителями (соответственно 90,5%, 86,6% и 72,3% против 61,9%, $p < 0,001$). Большинство пациентов имели продвинутые стадии ВИЧ-инфекции, согласно классификации ВОЗ (88,6% с 4-й стадией). Не было отмечено каких-либо статистически значимых различий во всех исследуемых группах по данному признаку. Бывшие и отбывающие наказание заключенные и бездомные чаще имели число лимфоцитов CD4 менее 200 клеток/мкл на момент выявления туберку-

леза (соответственно 44,5%, 51,7% и 64,5% по сравнению с 36,4% среди местных жителей, $p < 0,001$).

Скрининг и диагностика ТБ

Средняя продолжительность времени между выявлением ВИЧ-инфекции и установлением диагноза туберкулеза составила 4,3 года ($SD = 1,1$). Никаких статистически достоверных различий не было отмечено внутри исследуемых групп по данной характеристике. По сравнению с освобожденными и отбывающими наказание заключенными и бездомными

вающими наказание заключенными и бездомными, местные жители сообщали больше информации о возможном туберкулезном контакте (соответственно 3,1%, 16,1% и 23,4% против 57,5%, $p < 0,001$), и у них выявление и регистрация туберкулеза в Центрах СПИД отмечались чаще (соответственно 10,3%, 0,5% и 8,8% против 14,1%, $p < 0,001$), что свидетельствуют об адекватном отношении к своему здоровью и большей приверженности к наблюдению и лечению, чем у маргинальных слоев населения. У всех пациентов, у которых туберкулез выявлялся в Центрах СПИД, количество CD4 клеток было выше, чем у тех, у кого диагноз ТБ устанавливался в других учреждениях (23,2% — CD4 < 200, $p < 0,01$), и они имели менее продвинутой стадии ВИЧ-инфекции по классификации ВОЗ (61,9% — 1 стадия, $p < 0,01$). Период проявлений симптомов заболевания до установления диагноза туберкулеза, согласно самооценке пациентов, в среднем длился от 1 месяца до 3 лет. Освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные чаще имели более длительный период проявлений симптомов (соответственно 84,7%, 58,4% и 58,7% с проявлениями симптомов с продолжительностью более 12 месяцев против 5,7%, $p < 0,001$). Рентгенограмма органов грудной клетки была наиболее распространенным методом выявления активного туберкулеза (91,4% случаев), однако у отбывающих наказание заключенных туберкулез реже подтверждался бактериологическими методами по сравнению с местными жителями, освобожденными заключенными и бездомными лицами (соответственно 5,7% против 8,7%, 7,0% и 8,8%, $p < 0,001$), что, возможно, связано с недостатками организации бактериологической службы в пенитенциарной системе.

Объем поражения и исход туберкулеза

В период первичной регистрации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией сведения о лекарствен-

ной устойчивости были ограничены по причине недостаточного применения экспресс-методов диагностики в Центрах СПИД и других медицинских учреждениях нетуберкулезного профиля. В настоящем исследовании данные по первичной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ-ТБ) были доступны только по Ленинградской области за 2011 г., когда первично были зарегистрированы 11 случаев заболевания (3,2%) с МЛУ-ТБ.

По объему поражения большинство пациентов имели признаки генерализованного процесса с вовлечением внелегочных локализаций (80,6%). У освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных внелегочные локализации туберкулезного процесса встречались значительно чаще, чем у местных жителей (соответственно 91,0%, 69,1% и 88,3% против 59,0%, $p < 0,001$). За исследуемый период частота летальных исходов, обусловленных туберкулезом среди всех групп пациентов, составила 19,7%. При этом освобожденные и отбывающие наказание заключенные и бездомные значительно чаще умирали от туберкулеза, чем местные жители (соответственно 22,1%, 32,7% и 33,6% против 19,4%, $p > 0,01$). В таблице 2 приведены результаты модели логистической регрессии. Наиболее значимыми предикторами летального исхода от туберкулеза являлись пребывание в местах лишения свободы (в прошлом или настоящем), бездомность, проживание в городских районах, безработица, длительность проявлений симптомов заболевания более 1 года до установления диагноза туберкулеза, внелегочные поражения с выраженными клиническими проявлениями и количество CD4 лимфоцитов < 200 клеток/мкл.

На исследованных территориях (Санкт-Петербург, Ленинградская и Вологодская области) наблюдаются быстрый рост и распространение со-

Таблица 2

Предикторы смертности от туберкулеза при одно- и многофакторном анализе (конечная модель логистической регрессии)

Предиктор	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	OR (95% CI)	p value	OR (95% CI)	p value
Освобожденные заключенные	1,18 (0,96 – 1,46)	<0,001	1,65 (1,22 – 2,43)	<0,001
Отбывающие наказание	2,10 (1,44 – 3,05)	<0,001	2,23 (1,66 – 3,00)	<0,001
Бездомные	2,01 (1,58 – 2,57)	<0,001	2,12 (1,40 – 3,20)	<0,001
Городские жители	2,18 (1,60 – 2,90)	<0,001	2,03 (1,48 – 2,79)	<0,001
Безработные	1,62 (1,20 – 1,75)	<0,001	1,37 (1,10 – 1,86)	0,042
Потребители инъекционных наркотиков	1,38 (1,12 – 1,70)	0,200	—	—
Наблюдение в Центре СПИД	0,87 (0,66 – 1,16)	0,350	—	—
4 стадия ВИЧ-инфекции (ВОЗ)	0,80 (0,65 – 1,00)	0,055	—	—
Симптомы > 1 года	1,72 (1,45 – 2,05)	<0,001	2,00 (1,53 – 2,60)	<0,001
Внелегочный ТБ	1,27 (0,97 – 1,66)	<0,001	1,37 (1,10 – 1,80)	0,008
CD4-лимфоциты < 200 кл./мкл	1,73 (1,38 – 2,16)	<0,001	1,81 (1,45 – 2,25)	<0,001

четания ВИЧ-инфекции и туберкулеза [5, 8, 10, 11]. В эту эпидемию преимущественно вовлечены маргинальные слои населения, включая заключенных и бездомных. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что у освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц туберкулез выявляется в распространенных формах с выраженными клиническими симптомами на продвинутых стадиях ВИЧ-инфекции и чаще приводит к летальным исходам.

В предыдущих исследованиях были указаны основные барьеры для завершения лечения туберкулеза среди освобожденных заключенных, которые становились бездомными, безработными, страдали алкоголизмом, наркоманией и имели трудности в подборе терапии [16, 17, 18]. Отбывающие наказание и освобожденные заключенные значительно чаще употребляли инъекционные наркотики и чаще были безработными. Эпидемия ВИЧ-инфекции в изучаемых регионах, в основном, обусловлена употреблением инъекционных наркотиков [18, 19]. Большинство больных (73,5%) в данном исследовании являлись потребителями инъекционных наркотиков, особенно бывшие заключенные. Тем не менее, на таком фоне, как показали предыдущие исследования, употребление инъекционных наркотиков не является независимым предиктором смертности от туберкулеза, оно еще связано и с высоким риском прерывания и прекращения лечения [15]. В нашем исследовании у 25,7% освобожденных заключенных туберкулез был выявлен в период нахождения в местах лишения свободы. В большинстве случаев ограниченная информация о месте и продолжительности заключения пациента не позволяет определить период установления диагноза туберкулеза: во время нахождения в местах лишения свободы или после освобождения. При анализе в подгруппе освобожденных заключенных в сравнении с другими категориями пациентов не было установлено статистически достоверных различий в зависимости от места проведения скрининга и выявления туберкулеза. Однако освобожденные заключенные имели более плохие исходы течения туберкулеза по сравнению с местными жителями. Они чаще, чем местные жители, умирали от туберкулеза, несмотря на равный доступ к медицинским услугам в противотуберкулезных учреждениях, Центрах СПИД и других медицинских организациях. Отчасти это связано с недостаточной преемственностью между учреждениями пенитенциарной и гражданской систем и их фрагментарностью [16].

Согласно рекомендациям ВОЗ, основным методом скрининга туберкулеза является микроскопия мазка мокроты и применение молекулярно-генетических исследований, в частности GeneXpert MTB/RIF, для своевременного определения МЛУ-ТБ

[14, 20]. Эти принципы не в полной мере реализованы в учреждениях пенитенциарной системы страны, преимущественно из-за организационных и экономических ограничений [5]. Следовательно, по-прежнему ведущим методом скрининга туберкулеза на входе в пенитенциарное учреждение остается рентгенологическое обследование с двойным независимым чтением документации врачами-рентгенологами. Далее, в целях раннего выявления туберкулеза, отбывающие наказание заключенные подвергаются лучевому обследованию два раза в год. С другой стороны, такой подход также способствует ограничению выявления туберкулеза методом микроскопии в рамках пенитенциарной системы. В нашем исследовании установление диагноза туберкулеза методом микроскопии мокроты составило лишь 5,7%, что значительно ниже данных, приведенных в ранних исследованиях, которые колебались от 12 до 19% [3, 4]. Причиной такой ситуации является отсутствие собственной бактериологической лаборатории в пенитенциарной системе Санкт-Петербурга и Ленинградской области. Бактериологические исследования вынуждены проводиться на финансово-договорной основе с лабораторной базой городского противотуберкулезного диспансера [3, 4].

Зависимость от рентгенологического скрининга туберкулеза на входе в пенитенциарное учреждение способствует несвоевременной диагностике активного туберкулезного процесса из-за нетипичного течения заболевания у ВИЧ-позитивных лиц, пропуска патологии и по другим причинам. Кроме того, недостаточное применение бактериологических методов с определением лекарственной устойчивости повышает риск развития МЛУ-ТБ в период тюремного пребывания пациента и увеличивает вероятность неэффективного лечения не установленного своевременно первичного МЛУ-ТБ. В данном исследовании МЛУ-ТБ в 2011 г. в Ленинградской области составил лишь 2,3%, что значительно ниже данных в ранних исследованиях, которые варьировали в пенитенциарных учреждениях российских регионов до 23% [12, 21, 22].

В нашем исследовании имеются сильные и слабые стороны, которые необходимо учитывать при интерпретации проведенного анализа. Сильными сторонами являются большой объем выборки с полными демографическими, эпидемиологическими и клиническими данными, вовлечение нескольких регионов и адекватный период длительности исследования. Слабыми сторонами являются отсутствие информации о приеме антиретровирусной терапии в момент выявления туберкулеза, недостаточность сведений о предыдущем лечении туберкулеза и лекарственной устойчивости, также отсутствие информации о длительности пребыва-

ния пациента в пенитенциарной системе (долгосрочное заключение, СИЗО и пр.).

Заключение

Настоящее исследование дает ценную информацию о социально-демографическом, клиническом и эпидемиологическом профиле маргинальных слоев населения в Санкт-Петербурге и на прилегающих к нему территориях. Полученные данные показывают существенные различия в практическом подходе и результатах скрининга ТБ и частоте смертности от туберкулеза среди освобожденных и отбывающих наказание заключенных и бездомных лиц по сравнению с местными жителями. Эти знания могут оказать существенную помощь в адекватном распределении затрат для скрининга и проведении лечебно-диагностических мероприятий, включая программы по молекулярно-генетическим исследованиям, преимущественно направив их на маргинальные слои населения в условиях недостаточности ресурсов.

Литература

1. Global Tuberculosis Report, 2014/World Health Organization. Geneva, 2014. 118 p.
2. Туберкулез и ВИЧ-инфекция: ведение больных с коинфекцией. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2013 г.). — Копенгаген: Офис европейского региона ВОЗ, 2013. — 52 с.
3. Bobrik A, Danishevski K, Eroshina K, McKee M. Prison health in Russia: the larger picture. *J Public Health Policy* 2005;26:30-59. DOI: 10.1057/palgrave.jphp.3200002
4. Юрьева М. Распространение туберкулеза в пенитенциарной системе / М. Юрьева, В. Сажин // Здравоохранение Северо-Запада. — 2002. — № 1. — С. 61–64.
5. Lobacheva T, Sazhin V, Vdovichenko E, Giesecke J. Pulmonary tuberculosis in two remand prisons (SIZOs) in St Petersburg, Russia. *Euro Surveill* 2005;10:93-96. PMID:16077214
6. Friedland G. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;55 Suppl 1:S37-42. DOI: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6
7. Martin V, Cayla JA, Bolea A, Castilla J. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:41-46.
8. Van Rie A, Zhemkov V, Granskaya J, Steklova L, Shpakovskaya L, Wendelboe A, Kozlov A., Ryder R., Salfmger M TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:74045. PMID: 16013768
9. Vasquez C, Lioznov D, Nikolaenko S, Yatsishin S, Lesnikova D, Cox D, Pankovich J, Rosenes R, Wobeser W, Cooper C. Gender disparities in HIV risk behavior and access to health care in St. Petersburg, Russia. *AIDS Patient Care STDS* 2013;27:304-310. DOI:10.1089/apc.2013.0019
10. Lobacheva T, Asikainen T, Giesecke J. Risk factors for developing tuberculosis in remand prisons in St. Petersburg, Russia — a case-control study. *Eur J Epidemiol* 2007;22:121-127. DOI: 10.1007/s10654-006-9068-z
11. Туберкулез в Российской Федерации 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 314 с.
12. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IV, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, Barnashov A, Karpeichik Y, Andreev YG, Golubchikova VT, Tonkel TP, Yanova GV, Nikiforov M, Yedilbayev A, Mukherjee JS, Furin JJ, Barry DJ, Farmer PE, Rich ML, Keshavjee S. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:402-408. PMID: 16602404
13. Spradling P, Nemtsova E, Aptekar T, Shulgina M, Rybka L, Wells C, Aquino G, Kluge H, Jakubowiak W, Binkin N, Kazeonny B. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6:757-762.
14. Vinkeles Melchers NV, van Elsland SL, Lange JM, Borgdorff MW, van den Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control. *PLoS One* 2013;8:e53644. DOI: 10.1371/journal.pone.0053644
15. Service FSS. Unemployment Statistics. 2011.
16. Fry RS, Khoshnood K, Vdovichenko E, Granskaya J, Sazhin V, Shpakovskaya L, Zhemkov V, Zhemkova M, Rowhani-Rahbar A, Funk M, Kozlov A. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1027-1033. PMID: 16158896
17. Ruddy M, Balabanova Y, Graham C, Fedorin I, Malomanova N, Elisarova E, Kuznetsov S, Gusarova G, Zakharova S, Melentyev A, Krukova E, Golishevskaya V, Erokhin V, Dorozhkova I, Drobniewski F. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia. *Thorax* 2005;60:130-135. DOI: 10.1136/thx.2004.026922
18. Иванов, А.К. Лечение больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в стационаре дневного пребывания противотуберкулезного диспансера / А.К. Иванов [и др.] // МедАльянс. — 2015. — № 4. — С. 53–59.
19. Kruse GR, Barbour R, Heimer R, Shaboltas AV, Toussova OV, Hoffman IF, Andrei P Kozlov7 Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in St. Petersburg, Russia. *Harm Reduct J* 2009;6:22. DOI: 10.1186/1477-7517-6-22
20. Toussova O, Shcherbakova I, Volkova G, Niccolai L, Heimer R, Kozlov A. Potential bridges of heterosexual HIV transmission from drug users to the general population in St. Petersburg, Russia: is it easy to be a young female? *J Urban Health* 2009;86 Suppl 1:121-130. DOI: 10.1007/s11524-009-9364-5
20. Rodrigues C, Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis. *Clin Lab Med* 2012;32:111-127. DOI: 10.1016/j.cll.2012.03.002
21. Shin SS, Pasechnikov AD, Gelmanova IY, Peremitin GG, Strelis AK, Mishustin S, A. Bar-nashov, Y. Karpeichik, Y. G. Andreev, V. T. Golubchikova, T. P. Tonkel, G. V. Yanova, A. Yedilbayev, M. L. Rich, J. S. Mukherjee, J. J. Furin, S. Atwood, P. E. Farmer, S. Keshavjee. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Tomsk, Russia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007;11:1314-1320. PMID: 18034952
22. Kurbatova EV, Kaminski DA, Erokhin VV, Volchenkov GV, Andreevskaya SN, Chernousova LN, Demikhova OV, Ershova JV, Kaunetis NV, Kuznetsova TA, Larionova EE, Smirnova TG, Somova TR, Vasilieva IA, Vorobieva AV, Zolkina SS, Cegielski JP. Performance of Cepheid (R) Xpert MTB/RIF (R) and TB-Biochip (R) MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013;32:735-743. DOI: 10.1007/s10096-012-1798-0

References

1. Global Tuberculosis Report, 2014/World Health Organization. — Geneva, 2014. — 118 p.

2. Tuberkulez i VICH-infekciya: vedenie bolnyx s ko-infekcij. Klinicheskij protokol dlya Evropejskogo regiona VOZ (obnovlennaya versiya 2013 g.) / Ofis evropejskogo regiona VOZ. — Kopenhagen, 2013. — 52 s. (rus)
3. Bobrik A., Danishevski K., Eroshina K., McKee M. Prison health in Russia: the larger picture // J. Public Health Policy. — 2005. — Vol. 26. — P. 30–59. doi: 10.1057/palgrave.jphp.3200002
4. Yureva M., Sazhin V. Rasprostranenie tuberkuleza v penitencijnoj sisteme // Zdravooxranenie Severo-Zapada. — 2002. — № 1. — S. 61–64. (rus)
5. Lobacheva T., Sazhin V., Vdovichenko E., Giesecke J. Pulmonary tuberculosis in two remand prisons (SIZOs) in St Petersburg, Russia // Euro Surveill. — 2005. — Vol. 10. — P. 93–96. PMID:16077214
6. Friedland G. Infectious disease comorbidities adversely affecting substance users with HIV: hepatitis C and tuberculosis // J. Acquir Immune Defic Syndr. — 2010. — Vol. 55, Suppl. 1. — P. 37–42. doi: 10.1097/QAI.0b013e3181f9c0b6
7. Martin V., Cayla J.A., Bolea A., Castilla J. Mycobacterium tuberculosis and human immunodeficiency virus co-infection in intravenous drug users on admission to prison // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2000. — Vol. 4. — P. 41–46.
8. Van Rie A., Zhemkov V., Granskaya J., Steklova L., Shpakovskaya L., Wendelboe A., Kozlov A., Ryder R., Salfmger M. TB and HIV in St Petersburg, Russia: a looming catastrophe? // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 74045. PMID: 16013768.
9. Vasquez C., Lioznov D., Nikolaenko S., Yatsishin S., Lesnikova D., Cox D., Pankovich J., Rosenes R., Wobeser W., Cooper C. Gender disparities in HIV risk behavior and access to health care in St. Petersburg, Russia // AIDS Patient Care STDS. — 2013. — Vol. 27. — P. 304–310. doi:10.1089/apc.2013.0019.
10. Lobacheva T., Asikainen T., Giesecke J. Risk factors for developing tuberculosis in remand prisons in St. Petersburg, Russia — a case-control study // Eur. J. Epidemiol. — 2007. — Vol. 22. — P. 121–127. — doi: 10.1007/s10654-006-9068-z
11. Tuberkulez v Rossijskoj Federacii 2012/2013/2014 gg. Analiticheskij obzor statisticheskix pokazatelej, ispolzuemyx v Rossijskoj Federacii i v mire. — M., 2015. — 314 s. (rus)
12. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y., Peremitin G.G., Strelis A.K., Mishustin A., Barnashov A., Karpeichik Y., Andreev Y.G., Golubchikova V.T., Tonkel T.P., Yanova G.V., Nikiforov M., Yedilbayev A., Mukherjee J.S., Furin J.J., Barry D.J., Farmer P.E., Rich M.L., Keshavjee S. Treatment outcomes in an integrated civilian and prison MDR-TB treatment program in Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2006. — Vol. 10. — P. 402–408. PMID: 16602404.
13. Spradling P., Nemtsova E., Aptekar T., Shulgina M., Rybka L., Wells C., Aquino G., Kluge H., Jakubowiak W., Binkin N., Kazeonny B. Anti-tuberculosis drug resistance in community and prison patients, Orel Oblast, Russian Federation // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2002. — Vol. 6. — P. 757–762.
14. Vinkeles Melchers N.V., van Elsland S.L., Lange J.M., Borgdorff M.W., van den Hombergh J. State of affairs of tuberculosis in prison facilities: a systematic review of screening practices and recommendations for best TB control // PLoS One. — 2013. — Vol. 8:e53644. doi: 10.1371/journal.pone.0053644
15. Service FSS. Unemployment Statistics. — 2011.
16. Fry R.S., Khoshnood K., Vdovichenko E., Granskaya J., Sazhin V., Shpakovskaya L., Zhemkov V., Zhemkova M., Rowhani-Rahbar A., Funk M., Kozlov A. Barriers to completion of tuberculosis treatment among prisoners and former prisoners in St. Petersburg, Russia // Int. J. Tuberc Lung Dis. — 2005. — Vol. 9. — P. 1027–1033. PMID: 16158896.
17. Ruddy M., Balabanova Y., Graham C., Fedorin I., Malomanova N., Elisarova E., Kuznetznov S., Gusarova G., Zakharova S., Melentyev A., Krukova E., Golishevskaya V., Erokhin V., Dorozhkova I., Drobniewski F. Rates of drug resistance and risk factor analysis in civilian and prison patients with tuberculosis in Samara Region, Russia // Thorax. — 2005. — Vol. 60. — P. 130–135. doi: 10.1136/thx.2004.026922
18. Ivanov A.K., Shevyreva E.V., Skrynnik N.A., Tursunova N.A. Lechenie bolnyx tuberkulezom i VICH-infekcij v stacionarnom dnevnomu prebyvanii protivotuberkuleznogo dispansera // Medicinskij alyans. — 2015. — № 4. — S. 53–59. (rus)
19. Kruse G.R., Barbour R., Heimer R., Shaboltas A.V., Toussova O.V., Hoffman I.F., Kozlov A.P. Drug choice, spatial distribution, HIV risk, and HIV prevalence among injection drug users in St. Petersburg, Russia // Harm Reduct J. — 2009. — Vol. 6. — P. 22. doi: 10.1186/1477-7517-6-22.
20. Toussova O., Shcherbakova I., Volkova G., Niccolai L., Heimer R., Kozlov A. Potential bridges of heterosexual HIV transmission from drug users to the general population in St. Petersburg, Russia: is it easy to be a young female? // J. Urban Health. — 2009. — Vol. 86, Suppl 1. — P. 121–130. doi: 10.1007/s11524-009-9364-5
20. Rodrigues C., Vadwai V. Tuberculosis: laboratory diagnosis // Clin. Lab Med. — 2012. — Vol. 32. — P. 111–127. doi: 10.1016/j.cll.2012.03.002.
21. Shin S.S., Pasechnikov A.D., Gelmanova I.Y., Peremitin G.G., Strelis A.K., Mishustin S., Barnashov A., Karpeichik Y., Andreev Y.G., Golubchikova V.T., Tonkel T.P., Yanova G.V., Yedilbayev A., Rich M.L., Mukherjee J.S., Furin J.J., Atwood S., Farmer P.E., Keshavjee S. Adverse reactions among patients being treated for MDR-TB in Toms, Russia // Int. J. Tuberc. Lung Dis. — 2007. — Vol. 11. — P. 1314–1320. — PMID: 18034952.
22. Kurbatova E.V., Kaminski D.A., Erokhin V.V., Volchenkov G.V., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Demikhova O.V., Ershova J.V., Kaunetis N.V., Kuznetsova T.A., Larionova E.E., Smirnova T.G., Somova T.R., Vasilieva I.A., Vorobieva A.V., Zolkina S.S., Cegielski J.P. Performance of Cepheid (R) Xpert MTB/RIF (R) and TB-Biochip (R) MDR in two regions of Russia with a high prevalence of drug-resistant tuberculosis // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. — 2013. — Vol. 32. — P. 735–743. doi: 10.1007/s10096-012-1798-0.

Авторский коллектив:

Загдын Зинаида Моисеевна — старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: +7-921-767-69-47, e-mail: dinmet@mail.ru,

Данилова Татьяна Ивановна — заместитель главного врача по медицинской части Ленинградского областного противотуберкулезного диспансера, к.м.н.; тел.: +7-921-923-32-78, e-mail: ftizdti@mail.ru

Ковалев Николай Юрьевич — врач-фтизиатр, координатор по сочетанию туберкулеза и ВИЧ-инфекции Вологодского областного противотуберкулезного диспансера; тел.: +7-921-123-58-51, e-mail: tubkoodinator@mail.ru

Ковеленов Алексей Юрьевич — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Ленинградской области, д.м.н.; тел.: +7-911-250-28-79, e-mail: akovelenov@mail.ru

Беляков Николай Алексеевич — руководитель Окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Северо-Западного федерального округа, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)233-73-36, e-mail: epidids@pasteurorg.ru

Румман Амир — врач-инфекционист Отделения инфекционных заболеваний Департамента здравоохранения и Квинс университета, e-mail: bar21@queensu.ca

Румман Рум — врач-инфекционист Отделения инфекционных заболеваний Департамента здравоохранения и Квинс университета; тел.: 6135481360, e-mail: bar21@queensu.ca

Sadexi Араш — врач-инфекционист Отделения инфекционных заболеваний Департамента здравоохранения и Квинс университета; тел.: 6135481360, e-mail: arash.sadeghi67@gmail.com

Кокс Дэвид — руководитель Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции; тел.: 8663486677, e-mail: dcox@hivnet.ubc.ca

Панкович Джим — сотрудник Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции; тел.: 6048068327, e-mail: jpankovich@hivnet.ubc.ca

Росенес Рон — консультант по доступности и готовности к лечению, член научного комитета Канадского консультативного центра по лечению ВИЧ-инфекции, член Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции; тел.: 6048068327, e-mail: ron@rosenes.com

Купер Куртис — директор госпиталя в Оттаве и региональной программы по гепатитам, профессор департамента медицины университета Оттава; тел.: 6137378899, e-mail: ccooper@ottawahospital.on.ca

Вобесер Венди — врач-инфекционист, профессор университета Квинс департамента инфекционных заболеваний, член Канадского объединения по клиническому исследованию ВИЧ-инфекции, профессор; тел.: 6135332978, e-mail: wendy.wobeser@gmail.com



**Международная
общественная
организация
Евро-Азиатское
общество по
инфекционным
болезням**

**1 - 2 июня
Екатеринбург
Россия**

Научно-практическая
конференция
**Избранные вопросы
инфекционной патологии
Урала и Западной Сибири**

Место проведения:
Екатеринбург, ул. Куйбышева, 44,
Центр международной торговли

Научные направления Конференции:
- природно-очаговые инфекции;
- сибирская язва;
- кишечные инфекции;
- сепсис;
- вакцинопрофилактика;

Прием тезисов до 15 апреля 2017 г.
Заявки на доклады до 15 апреля 2017 г.
Регистрация до 20 мая 2017 г.

Прием тезисов, оплата тезисов,
предварительная регистрация
МОО «ЕАОИБ»
+7 (903) 094 9944
E-mail: veronika-igm.spb@mail.ru

**14 - 15 сентября
Астана
Казахстан**

Научно-практическая
конференция
**Актуальные инфекции
Центральной Азии**

Место проведения:
г.Астана, Коргалжинское шоссе, 2А
Отель «Думан»

Научные направления Конференции:
- зоонозы (бруцеллез, сибирская язва);
- грипп, ОРВИ и пневмония;
- вирусные гепатиты;
- паразитарные болезни;
- вакцинопрофилактика.

Прием тезисов до 01 августа 2017 г.
Заявки на доклады до 01 августа 2017 г.
Регистрация до 01 сентября 2017 г.

Прием тезисов
МОО «ЕАОИБ»
+7 (903) 094 9944
E-mail: veronika-igm.spb@mail.ru
Представительство МОО «ЕАОИБ» в
Республике Казахстан
Оплата тезисов, предварительная
регистрация
+7 (701) 172 6072
E-mail: a.kz@mail.ru

2017

www.ipoeasid.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ВЫЗВАННОГО ВИРУСОМ ГЕНОТИПА 6

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

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

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

³Медицинский и фармацевтический университет, Хошимин, Вьетнам

⁴Гепатологическая клиника, Хошимин, Вьетнам

⁵Институт им. Пастера, Хошимин, Вьетнам

Evaluation of effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C, caused by HCV genotype 6

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

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

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

³Medical and Pharmacy University, Ho Chi Minh, Vietnam

⁴Hepatology Clinic, Ho Chi Minh, Vietnam

⁵Institute named after Pasteur, Ho Chi Minh, Vietnam

Резюме

Цель: оценка эффективности 2 схем комбинированной терапии ХГС (генотип 6) софосбувиром и рибавирином, одна из которых также включала пегилированный интерферон.

Материалы и методы: в исследование включены 110 больных ХГС (генотип 6), прошедших курс противовирусной терапии (ПВТ) в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в ноябре 2015 г. — июле 2016 г. Пегилированный интерферон альфа-2а, софосбувир и рибавирин получали 24 человека в течение 12 недель, 86 больных в течение 24 недель принимали софосбувир и рибавирин. Безинтерфероновую схему лечения назначали прежде всего больным с противопоказаниями к применению интерферона. Для контроля эффективности ПВТ проводили количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР до начала лечения, через 4, 12 или 24 недели (в зависимости от группы наблюдения) от начала приема препаратов и через 12 и 24 недели после окончания курса терапии.

Результаты: все больные, получавшие пегилированный интерферон, софосбувир и рибавирин, закончили полный курс лечения, и у 100 % из них зарегистрирован устойчивый вирусологический ответ через 12 и 24 недели после окончания ПВТ (УВО-12 и УВО-24 соответственно). В группе больных, получавших софосбувир и рибавирин, полный курс лечения завершили 97,7 % больных (УВО-12 зарегистрирован у 93 % больных, а УВО-24 — у 91,9 % пациентов). Из 75 больных без ГЦК в анамнезе УВО-24 зарегистрирован у 74 человек (98,7 %), из 11 больных с ГЦК — у 5 пациентов (45,5 %). УВО-24 зарегистрирован у 98 % больных с циррозом печени (F4) без ГЦК.

Заключение: полученные результаты могут служить обоснованием применения указанных схем ПВТ в особых

Abstract

Objectives: Evaluating the effectiveness of 2 therapeutic schemes for chronic hepatitis C (genotype 6) which combined sofosbuvir and ribavirin, one of them also included pegylated interferon.

Materials and methods: The study included 110 patients with chronic hepatitis C (genotype 6), who have undergone antiviral therapy (HTP) in Hepatology Clinic in Ho Chi Minh City, Vietnam from November 2015 to July 2016. 24 patients were treated by Pegylated interferon alfa-2a, ribavirin and sofosbuvir for 12 weeks, 86 patients — by sofosbuvir and ribavirin for 24 weeks. Non-interferon regimen was administered primarily to patients with contraindications to the use of interferon. To monitor the effectiveness of antiviral therapy, quantification of HCV RNA in serum was performed by PCR prior to treatment, at 4th, 12th or 24th week (depending on the observation group) from the starting of treatment and at 12th, 24th week after completion of treatment.

Results: All patients, who were treated with pegylated interferon, ribavirin and sofosbuvir, completed the full course of treatment and 100 % of them are registered with sustained virological response at 12th and 24th week after the end of antiviral therapy (SVR-12 and SVR-24, respectively). In the group of patients, who treated with ribavirin and sofosbuvir, 97,7 % of patients completed full course of treatment (SVR-12 was registered in 93 % of patients, and SVR-24 — in 91,9 % of patients). Of 75 patients without a history of HCC, SVR-24 was registered in 74 people (98,7 %), of 11 patients with HCC — in 5 patients (45,5 %). SVR-24 was registered in 98 % of patients with cirrhosis (F4) without HCC.

Conclusion: The results can serve as a justification for the use of these schemes of antiviral therapy for special groups of patients and/or conditions when it is impossible to follow the latest recommendations, which will help to expand the

группах больных и/или условиях, когда не представляется возможным следовать новейшим рекомендациям, что будет способствовать расширению доступа больных к эффективной противовирусной терапии ХГС.

Ключевые слова: хронический гепатит С, генотип 6, лечение, софосбувир, Вьетнам.

Введение

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), распространена по всему миру, однако географическое распределение генотипов и подтипов ВГС неравномерное [1, 2]. Во Вьетнаме преобладают генотипы ВГС 1 и 6 [3–6].

В настоящее время клинико-лабораторным характеристикам и эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С (ХГС), вызванного ВГС генотипа 6 (далее ХГС (генотип 6)), посвящен небольшой ряд исследований [7, 8]. Кроме того, данные об эффективности противовирусных препаратов (ПВТ) у больных ХГС (генотип 6) основаны на клинических исследованиях, проводившихся в популяции жителей Европы и Северной Америки. В то же время генетические и фенотипические (например, масса тела) различия между расами и народами могут влиять на эффективность лекарственных препаратов. Следует отметить, что имеющиеся рекомендации по противовирусной терапии ХГС (генотип 6) основаны на клинических испытаниях, включавших небольшое число пациентов в каждое из них (от 5 до 40 человек).

Как мы уже отмечали в статье, посвященной клинико-лабораторной характеристике хронического гепатита С во Вьетнаме [3], основной противовирусной терапией ХГС в стране с 2002 г. являются комбинированные схемы простого или пегилированного интерферона-α с рибавирином. В 2010 г. на рынке появился вьетнамский дженерический препарат пегилированного интерферона альфа-2а (Pegnano®, Nanogen). Препараты прямого противовирусного действия во Вьетнаме не зарегистрированы. В конце 2015 г. был разрешен к импорту в страну дженерический препарат прямого противовирусного действия (ПППД) для лечения ХГС — аналог софосбувира. Аналоги софосбувира/ледипасвира и даклатавира были разрешены к импорту в марте и сентябре 2016 г. соответственно. Число больных, получивших ПППД во Вьетнаме, в том числе безинтерфероновые схемы лечения, и результаты анализа эффективности ПВТ пока ограничены [9].

Стремительное внедрение в клиническую практику новых ПППД для лечения ХГС обусловило регулярное обновление клинических рекомендаций по ПВТ. Так, рекомендации Европейской ас-

социации по изучению заболеваний печени 2014 г. предлагали для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, комбинированную терапию, включающую пегилированный интерферон-α, рибавирин и софосбувир на протяжении 12 недель [10, 11]. Пациентам, имеющим противопоказания к назначению препаратов интерферона, рекомендована комбинация рибавирина и софосбувира в течение 24 недель.

Key words: chronic hepatitis C, genotype 6, treatment, sofosbuvir, Vietnam.

социации по изучению заболеваний печени 2014 г. предлагали для больных ХГС, инфицированных ВГС генотипа 6, комбинированную терапию, включающую пегилированный интерферон-α, рибавирин и софосбувир на протяжении 12 недель [10, 11]. Пациентам, имеющим противопоказания к назначению препаратов интерферона, рекомендована комбинация рибавирина и софосбувира в течение 24 недель.

В свою очередь, рекомендации 2016 г. основаны на применении прежде всего безинтерфероновых схем, с указанием, что при невозможности применения современных ПППД допустимо назначение пегилированного интерферона-α и рибавирина или тройной комбинации пегилированного интерферона-α, рибавирина и софосбувира [12].

Учитывая накопленный опыт применения во Вьетнаме различных схем комбинированной терапии ХГС (генотип 6), включающих в том числе софосбувир, нам представилось интересным оценить их эффективность.

Цель исследования — оценка клинической эффективности 2 схем комбинированной терапии ХГС (генотип 6) софосбувиром и рибавирином, одна из которых также включала пегилированный интерферон.

Материалы и методы

В исследование включены 110 больных хроническим гепатитом С (генотип 6), наблюдавшихся в клинике гепатологии в г. Хошимин, Вьетнам в ноябре 2015 г. — июле 2016 г.

Всем больным провели рутинное клинико-лабораторное обследование. Стадию фиброза печени оценивали методом эластографии.

Больные были распределены на 2 группы: 24 человека (1-я группа) получали комбинированную терапию, включающую пегилированный интерферон альфа-2а, софосбувир и рибавирин, в течение 12 недель; во 2-ю группу вошли 86 больных, получавших софосбувир и рибавирин в течение 24 недель. Назначали стандартные дозировки препаратов: пегилированный интерферон альфа-2а — 180 мкг подкожно 1 раз в неделю, софосбувир — 400 мг в день перорально и рибавирин — 1000 мг в сутки перорально (вес всех пациентов — менее 75 кг).

При распределении больных в группы учитывали их клинико-лабораторные характеристики

и анамнестические данные. Безинтерфероновую схему терапии назначали прежде всего больным с клиническими противопоказаниями к применению интерферона и ряду пациентов по их желанию.

Для контроля эффективности терапии проводили количественное определение РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР (Roche COBAS TaqMan, нижний порог определения 10 МЕ/мл) до начала лечения, через 4, 12 или 24 недели (в зависимости от группы наблюдения) от начала приема препаратов и через 12 и 24 недели после окончания курса терапии.

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

Среди пациентов в обеих группах преобладали женщины (табл. 1). Больные, получавшие безинтерфероновую терапию, были старше ($46,6 \pm 10,6$ лет и $62,9 \pm 9,8$ лет соответственно, $p < 0,01$). Клинические противопоказания к назначению ин-

терферонов обусловили преобладание в группе больных, получавших безинтерфероновую ПВТ, пациентов с циррозом печени как по данным эластографии, так и в соответствии с классификацией по Чайлд — Пью.

ГЦК в анамнезе зарегистрирована у 11 пациентов. Этим больным назначали ПВТ через $13,3 \pm 6,4$ месяцев (от 4 до 26 месяцев) после лечения ГЦК (радиочастотная абляция (RFA), трансартериальная химиоэмболизация (TACE) или хирургическое удаление опухоли).

Одно или несколько противопоказаний к применению интерферонов зарегистрированы у 59 больных (68,6%), получавших софосбувир и рибавирин. Ведущими причинами, препятствующими назначению интерферонов, были: возраст больных старше 65 лет (43%), неудача предыдущего курса терапии (39,5%), цирроз печени стадии В или С по классификации Чайлд — Пью (15,1%).

Все больные, получавшие пегилированный интерферон альфа-2а, софосбувир и рибавирин, закончили полный курс ПВТ (12 недель), и у 100% из них были зарегистрированы биохимический и вирусологический ответ к концу курса терапии и устойчивый вирусологический ответ через 12 и 24 недели после окончания лечения (УВО-12 и УВО-24 соответственно).

Таблица 1

Клиническая и демографическая характеристика больных ХГС (генотип 6), включенных в исследование

	Группы больных, получавших ПВТ:		p
	схема, включающая ПЭГ-интерферон (n = 24)	безинтерфероновая схема (n = 86)	
Мужчины	41,7%	29,1%	0,24
Возраст	$46,6 \pm 10,6$ (от 23 до 65 лет)	$62,9 \pm 9,8$ (от 37 до 87 лет)	<0,01*
Стадия фиброза печени			
F4	6 (25,0%)	61 (70,9%)	<0,01*
F3	5 (20,8%)	15 (17,4%)	0,7
F2	3 (12,5%)	3 (3,5%)	0,09
F1	4 (16,7%)	3 (3,5%)	0,02*
F0	6 (25,0%)	4 (4,7%)	<0,01*
Цирроз печени по Чайлд-Пью			
Без цирроза	18 (75%)	25 (29,1%)	<0,01*
Стадия А	6 (25%)	47 (54,7%)	0,01*
Стадия В	—	10 (11,6%)	—
Стадия С	—	3 (3,5%)	—
ГЦК в анамнезе	—	11 (12,8%)	—
ПВТ в анамнезе (без УВО)	5 (20,8%)	34 (39,5%)	0,09
Простые интерфероны	3 (12,5%)	10 (11,6%)	0,9
ПЭГ-интерфероны	2 (8,3%)	24 (27,9%)	0,05*

* — различие имеет статистическую значимость.

В группе больных, получавших софосбувир и рибавирин, полный курс лечения завершили 84 больных (97,7%). Прекратили прием препаратов на 8-й неделе лечения 2 больных вследствие развития рефрактерного асцита с большим объемом жидкости. В одном случае у больного в анамнезе были ГЦК и цирроз печени стадии В по Чайлд — Пью, в другом — цирроз печени стадии С по Чайлд — Пью. При этом до начала лечения у обоих пациентов был обнаружен небольшой асцит по данным УЗИ органов брюшной полости.

Устойчивый вирусологический ответ через 12 недель после окончания лечения зарегистрирован у 80 больных (93%), через 24 недели — у 79 пациентов (91,9%). Рецидив вирусемии зарегистрирован только у больных с ГЦК в анамнезе (5 человек). Клинико-лабораторные характеристики пациентов, не ответивших на терапию, представлены в таблице 2.

Таким образом, анализ эффективности ПВТ, включающей софосбувир и рибавирин, показал, что из 75 больных ХГС (генотип 6) без ГЦК в анамнезе УВО-24 зарегистрирован в 98,7% случаев (74 чел.) (рис. 1). В свою очередь, из 11 больных с ГЦК только 5 пациентов (45,5%) достигли УВО-24.

Как видно из данных рисунков 2 и 3, у больных без ГЦК в анамнезе недостаточный ответ на терапию был ассоциирован с наличием цирроза печени. Так, УВО-24 зарегистрирован у 98% больных (49 чел.) с циррозом печени без ГЦК, подтвержденным методом эластографии печени (F4), и у одного из двух больных с циррозом печени стадии С по классификации Чайлд — Пью.

У больных обеих групп не выявлено клинически значимых нежелательных явлений, в том числе отклонений гематологических показателей.

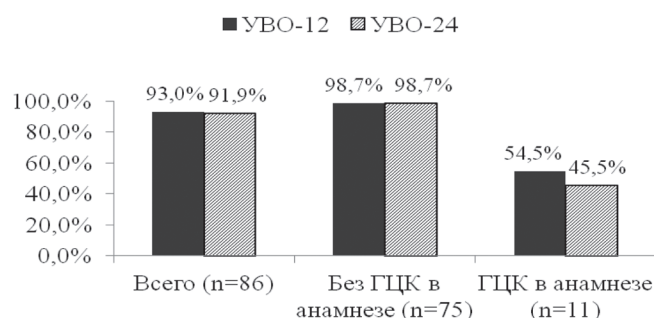


Рис. 1. Устойчивый вирусологический ответ у больных ХГС, получавших софосбувир и рибавирин

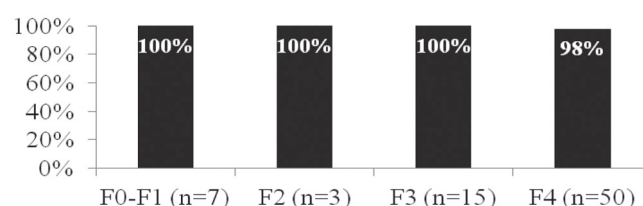


Рис. 2. Устойчивый вирусологический ответ через 24 недели у больных ХГС без ГЦК в анамнезе, получивших софосбувир и рибавирин в зависимости от степени фиброза печени (по результатам эластографии)

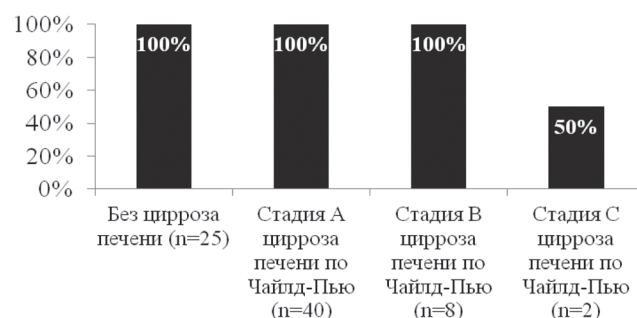


Рис. 3. Устойчивый вирусологический ответ через 24 недели у больных ХГС без ГЦК в анамнезе, получивших софосбувир и рибавирин, в зависимости от стадии цирроза печени по Чайлд — Пью

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика больных, закончивших полный курс лечения софосбувиром и рибавирином и не достигших УВО-12 или УВО-24

Пол	Возраст (лет)	Стадия цирроза печени		РНК ВГС (МЕ/мл) до лечения	ГЦК в анамнезе (лечение)	АФП* (нг/мл) до лечения	АФП* (нг/мл) на 12-й неделе после лечения	Рецидив вирусемии
		эластография	по Чайлд — Пью					
Мужской	59	F4	A	$4,4 \times 10^7$	Да (RFA)	9,9	5,6	Вирусологический прорыв на 24-й неделе лечения
Мужской	87	F4	A	$1,9 \times 10^7$	Да (резекция)	3,8	5,1	На 12-й неделе после лечения
Мужской	56	F4	A	$1,1 \times 10^7$	Да (RFA и TACE)	133	7,7	На 12-й неделе после лечения
Женский	65	F4	C	$6,2 \times 10^5$	Да (TACE — 2 раза)	126,5	58,3	На 12-й неделе после лечения
Мужской	76	F4	A	$7,2 \times 10^4$	Да (резекция)	9,3	6	На 24-й неделе после лечения

* АФП — альфа-фетопроtein (нормальное значение — 0,6–7 нг/мл).

Нами подтверждена эффективность комбинированной схемы ПВТ, включающей пегилированный интерферон альфа-2а, софосбувир и рибавирин, у больных ХГС (генотип 6) без клинических противопоказаний к назначению интерферонов. В этой группе у 25% больных был компенсированный цирроз печени (F4, стадия А по Чайлд — Пью).

Значительные клинические (частота выявления цирроза печени и ГЦК) и демографические (возраст пациентов) различия между группами больных не позволяют провести сравнительный анализ эффективности двух схем терапии ХГС. Однако особый интерес представляет анализ эффективности так называемой субоптимальной схемы терапии ХГС (генотип 6) софосбувиром и рибавирином. Закономерно, что такая схема была высокоэффективна у 100% больных без цирроза печени и ГЦК в анамнезе. В то же время был продемонстрирован устойчивый вирусологический ответ у 45,5% больных с ГЦК в анамнезе и у большинства пациентов с циррозом печени, имевших противопоказания к назначению препаратов интерферона.

Заключение

Таким образом, несмотря на внедрение в клиническую практику современной безинтерфероновой терапии ХГС, сохраняют свое значение и эффективность комбинированные схемы лечения, включающие пегилированный интерферон, и «субоптимальная» терапия софосбувиром и рибавирином. Полученные результаты могут служить обоснованием применения указанных схем ПВТ в особых группах больных и/или условиях, когда не представляется возможным следовать новейшим рекомендациям, что будет способствовать расширению доступа больных к эффективной противовирусной терапии ХГС.

Литература

1. 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.
2. 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/>)
3. Лиознов, Д.А. Клинико-лабораторная характеристика хронического гепатита С во Вьетнаме, на примере гепатологической клиники г. Хошимин / Д.А. Лиознов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 72—78.
4. Pham DA, Leuangwutiwong 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.
5. 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: large scale survey based on sequence de-

termination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537—539.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. Лиознов, Д.А. Лечение хронического гепатита С (генотипа 6) у больных, имеющих противопоказания к применению интерферона-α / Д.А. Лиознов, Н.Х. Чунг, С.А. Николаенко // Журнал инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 100—102.

10. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. April, 2014. (<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>)

11. EASL 2015. HCV treatment recommendations. *J Hepatol Express 2015 World Health Organisation (WHO)*. Hepatitis C — Fact sheet. Updated July 2016. (<http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs164/en/>)

12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2017 Jan;66(1):153-194.

References

1. 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.
2. 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/>)
3. Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L., Trung T.B., Lan P.T., Phong N.D. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis C in Vietnam on the example of Ho Chi Minh City Hepatology Clinic. *Journal Infectology*. 2016;8(4):72-78.
4. Pham DA, Leuangwutiwong 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.
5. 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: large scale survey based on sequence determination. *Japanese journal of infectious diseases*. 2011; 64: 537—539.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

10. EASL. Recommendations on treatment of hepatitis C. April, 2014. (<http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-summary.pdf>)

11. EASL 2015. HCV treatment recommendations. J Hepatol Express 2015 World Health Organisation (WHO). Hepatitis C

— Fact sheet. Updated July 2016. (<http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs164/en/>)

12. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2017 Jan;66(1):153-194.

Авторский коллектив:

Лиознов 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 — врач-ординатор Гепатологической клиники; e-mail: truongbatrung@gmail.com

Лан Фан Тронг — директор Института им. Пастера; e-mail: ptlan2000@yahoo.com

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАВОЗНЫХ СЛУЧАЕВ МАЛЯРИИ НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

К.Е. Новак¹, Е.В. Эсауленко¹, А.Г. Дьячков²

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

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

Epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-West federal district

K.E. Novak¹, E.V. Esaulenko¹, A.G. Dyachkov²

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

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

Резюме

Цель: анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа (СЗФО) в 2012–2016 гг.

Материалы и методы: в исследование включено 84 пациента с малярией, наблюдавшихся в стационарах СЗФО.

Результаты: с 2012 по 2016 г. в СЗФО зарегистрировано 84 случая малярии – 18,9 % от всех случаев по РФ (n=445): в Санкт-Петербурге (n=60), Архангельской (n=10), Мурманской (n=5), Ленинградской (n=4), Вологодской области (n=2) и по 1 – в Коми, Новгородской и Калининградской области. Недавно прибыли из азиатских стран 37 % (n=31), из Западной Африки – 35 % (n=30), из Северной Африки – 11 % (n=7), из Южной Африки – 8 % (n=7), по 3 % из Восточной и Центральной Африки и по 1 % из Доминиканской Республики, Кубы и Южной Америки. У прибывших из Азии в основном выявлялся *Pl. vivax* (87 %), а у посещавших страны Западной Африки *Pl. vivax* – у 37 %, *Pl. falciparum* – у 57 %, *Pl. ovale* – у 6 %. У приехавших из Северной, Южной, Центральной Африки и Доминиканы выделен только *Pl. falciparum*.

Заключение: в СЗФО в 2012–2016 гг. в процессе оказания помощи больным малярией были отмечены следующие тенденции: позднее обращение больных за медицинской помощью, недостаточно тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза путешествий, несвоевременная диагностика заболевания, недостаточная обеспеченность противомаларийными препаратами и тяжелое течение малярии у пациентов с коморбидностью. Невозможность проведения адекватной терапии современными препаратами привела к развитию летальных исходов от тропической малярии и возникновению поздних рецидивов трехдневной малярии.

Ключевые слова: малярия, тропическая малярия, трехдневная малярия, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*.

Abstract

Purpose: analysis of epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-Western Federal district (NWFD) in 2012–2016.

Research materials: the study included 84 patients treated for malaria in the hospitals of the NWFD.

Results: 84 cases of malaria were registered in the NWFD from 2012 to 2016, which constituted 18,9 % of all cases registered in Russian Federation (n=445): St. Petersburg (n=60), Arkhangelsk (n=10), Murmansk (n=5), Leningrad region (n=4), Vologda region (n=2) and 1 case in Komi, Novgorod and Kaliningrad region. Patients with malaria had a history of a recent visit to: Asian countries (37 %, n=31), West Africa (35 %, n=30), North Africa (11 %, n=7), South Africa (8 %, n=7), East and Central Africa (3 % correspondingly), Dominican Republic, Cuba and South America (1 % correspondingly). *Pl. vivax* was most common cause of malaria in patients visited Asia (87 %), while recent travel to West Africa predispose patients to malaria caused by *Pl. vivax* in 37 %, *Pl. falciparum* in 57 % and *Pl. ovale* in 6 % of all cases. All patients arrived from the North, South, Central Africa and Dominican Republic had malaria caused by *Pl. falciparum*.

Conclusion: in NWFD in 2012–2016 in the process of providing care to patients with malaria the following trends were marked: late referral of patients for medical care, careless collection of epidemiological data and travel history, late diagnosis of the disease, insufficient supply of antimalarial drugs and severe malaria in patients with comorbidity. Lack of adequate therapy with modern drugs has led to the lethal cases in patients with tropical malaria and the occurrence of late relapses of tertian malaria.

Key words: malaria, tropical malaria, falciparum malaria, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*.

Введение

Малярию у человека вызывают пять типов плазмодиев: *Plasmodium falciparum* (*Pl. falciparum*), *Plasmodium vivax* (*Pl. vivax*), *Plasmodium ovale* (*Pl. ovale*), *Plasmodium malariae* и *Plasmodium knowlesi*. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире было зарегистрировано 212 миллионов случаев заболевания малярией и 429 000 летальных исходов. Большинство летальных исходов от малярии регистрируются на территории африканского континента (92%), летальные случаи в основном связаны с инфицированием *Pl. falciparum* (99%), а 70% смертей (303 000 случая) приходится на детей в возрасте до 5 лет. *Pl. falciparum* вызывает наибольшее число случаев малярии в мире, идущий на втором месте *Pl. vivax* вызывает всего 4% случаев, однако вне африканского континента доля *Pl. vivax* возрастает до 41%. Активная передача малярии в 2015 г. осуществлялась на территории 91 страны, при этом с 2000 по 2015 г. отмечается снижение заболеваемости малярией на 41% и летальности на 62%. В указанный период времени 17 стран добились ликвидации малярии (в течение трех лет в этих странах не было местных случаев заражения малярией). Успехи противомаларийных мероприятий связывают с широким применением обработанных инсектицидами москитных сеток, внедрением в практику здравоохранения экспресс-методов диагностики малярии, а также расширением доступа к артемизин-содержащей терапии (АСТ) в мире. Большие надежды в борьбе с малярией связаны с разработками противомаларийных вакцин. В настоящий момент окончена 3 фаза клинических испытаний противомаларийной вакцины RTS,S/AS01, применение которой позволило снизить заболеваемость малярией у испытуемых на 39% и тяжелое течение у 31,5% детей в возрасте от 5 до 17 месяцев [1].

Последние годы на территории Европейского союза число заболевших малярией оставалось стабильной величиной и составляло в 2014 г. 6017 человек. Преимущественно заболевание выявляется среди мигрантов-выходцев из эндемичных по малярии стран и туристов, однако в некоторых странах (Испания, Франция, Греция) регистрируются и местные случаи заражения, в подавляющем большинстве вторичные от завозных, связанных с трудовыми мигрантами [2].

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в 2015 г. в Российской Федерации показатели заболеваемости малярией остались на уровне предыдущего года. Всего было зарегистрировано 99 случаев малярии (0,07 на 100 тыс. населения) в 33 субъектах Российской Федерации [3]. На территории России обитает большое количество ви-

дов *Anopheles* — переносчиков малярии, численность которых местами весьма велика, на значительной ее части существуют благоприятные природные условия для передачи заболевания. Результаты энтомологических наблюдений за 642 водоемами в городе Москве продемонстрировали наличие личинок кровососущих комаров-переносчиков малярии в 57% обследованных водоемов [4]. Последний случай местного заражения трёхдневной малярией был зарегистрирован в 2014 г. на территории садового некоммерческого товарищества «Дружба» в Московской области. В 2015 г. случаев малярии с местной передачей не зарегистрировано. Как и в других регионах Российской Федерации, случаи заболевания малярией в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) связаны с активной миграцией населения и ростом международного туризма.

Цель исследования — анализ эпидемиологических и клинико-лабораторных особенностей течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа (СЗФО) в 2012 — 2016 гг.

Материалы и методы

В исследование включено 84 пациента с малярией, наблюдавшихся в стационарах Северо-Западного федерального округа в 2012 — 2016 гг. У 60 пациентов, поступивших на лечение в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина, проанализированы клинико-лабораторные особенности течения малярии.

Клинические методы исследования включали анализ истории болезни с целью регистрации: пола, возраста, анамнеза заболевания и эпидемиологического анамнеза, а также данных объективного осмотра с обследованием по системам и органам. Лабораторно-инструментальные исследования включали результаты клинического анализа периферической крови, биохимические показатели: содержание общего билирубина крови, активность АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, мочевины, креатинина, данные ультразвукового исследования. Диагноз подтверждался микроскопическим методом (препараты крови, приготовленные методом «тонкого мазка» и «толстой капли», окрашенные по Романовскому — Гимзе). Обработку данных проводили с использованием программы SPSS 20.0.

Результаты и обсуждение

В последние годы отмечается увеличение числа случаев завоза малярии на территорию СЗФО. Так, за период с 2012 по 2016 г. в СЗФО зарегистрировано 84 случая малярии, что составило 18,9% от всех случаев по РФ ($n = 445$) [3, 5 — 7] (табл. 1).

Таблица 1

Количество зарегистрированных случаев малярии в РФ и СЗФО в 2012–2016 гг.

Годы наблюдения	РФ	СЗФО
2012	84	14
2013	95	10
2014	101	22
2015	99	16
2016	66	22

За анализируемый период наибольшее число больных малярией зарегистрировано в Санкт-Петербурге (СПб) ($n=60$). На территории Архангельской области выявлено 10 больных: 2 случая заболевания, вызванных *Plasmodium falciparum* (житель города Северодвинска, лечившийся в Индии, и студент медуниверситета из Индии), 7 случаев — *Plasmodium vivax* (рабочие завода из г. Северодвинска, которые в 2014 г. находились в командировке в Индии), 1 случай — *Plasmodium ovale* (турист из Индии). В Мурманской области зарегистрировано 5 случаев тропической малярии (завоз из стран Африки), один из пациентов скончался. Также 4 случая тропической малярии зарегистрировано в Ленинградской области (завоз из Конго, Мали, Судана — 1 летальный исход), 2 — в Вологодской области (трехдневная малярия у туриста, вернувшегося из

Индии, и тропическая малярия после поездки в Нигерию). По 1 случаю трехдневной малярии выявлено в Коми, Новгородской и Калининградской областях у туристов, вернувшихся из Южной Америки, Индии и Западной Африки соответственно (рис. 1).

Доминирует завоз трехдневной (*Pl. vivax* выявлен у 50% ($n=42$)) и тропической малярии (*Pl. falciparum* — у 46,4% ($n=39$)). *Pl. ovale* выделен лишь у 3,6% ($n=3$) пациентов (рис. 2).

Как демонстрирует рисунок 3, этиологическая структура заболеваемости малярией за исследуемый период существенно не изменилась.

При сборе эпидемиологического анамнеза было выяснено, что 37% ($n=31$) наблюдаемых больных недавно прибыли из азиатских стран (Бирмы, Камбоджи, Пакистана, Таиланда, Индии), 35% ($n=30$) из стран Западной Африки (Бенина, Гвинеи, Камеруна, Кот-д'Ивуара, Мали, Нигерии), 11% ($n=9$) — из Северной Африки (Судана), 8% ($n=7$) — из Южной Африки (Анголы, Мозамбика), по 3% — из Восточной (Танзании, Кении) и Центральной Африки (Конго), по 1% — из Доминиканской Республики, Кубы и Южной Америки (рис. 4).

У прибывших из Азии в основном выявлялся *Pl. vivax* (87%), а у посещавших страны Западной Африки были обнаружены все три возбудителя (*Pl. vivax* — 37%, *Pl. falciparum* — 57%, *Pl. ovale* — 6% больных). У пациентов из Северной, Южной, Центральной Африки и Доминиканы заболевание было вызвано *Pl. falciparum* (рис. 5).

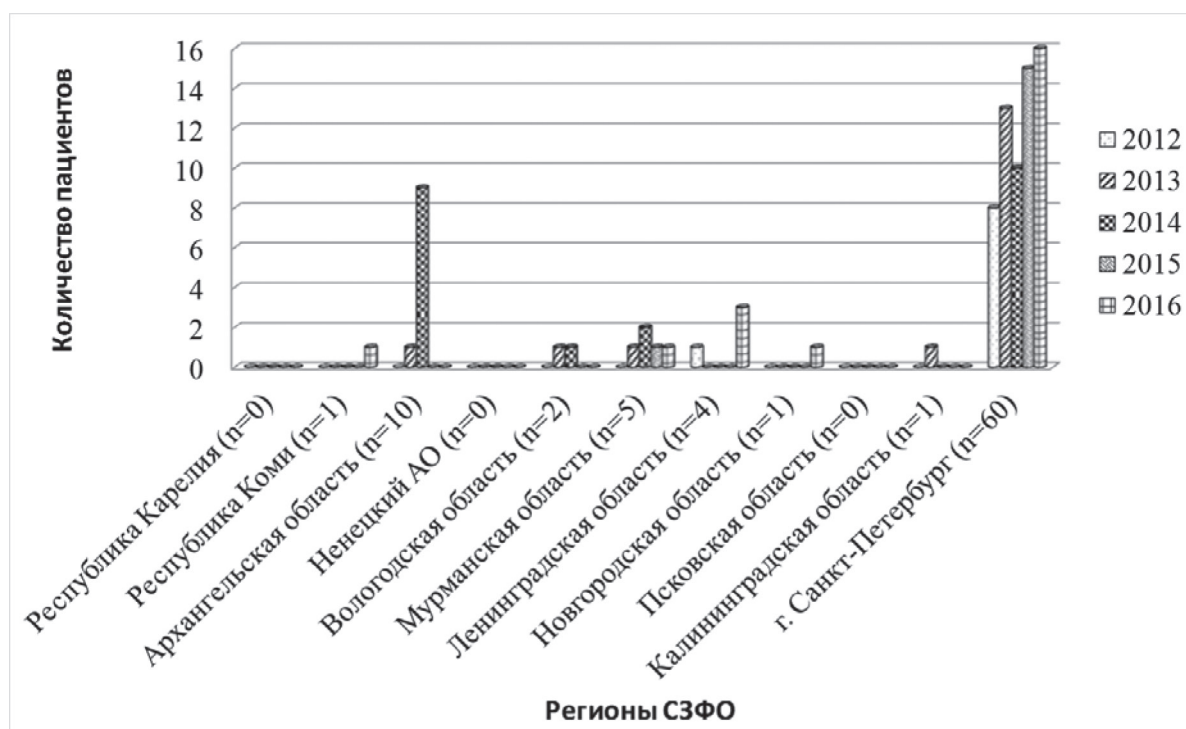


Рис. 1. Маляриологическая ситуация в регионах СЗФО в 2012–2016 гг.

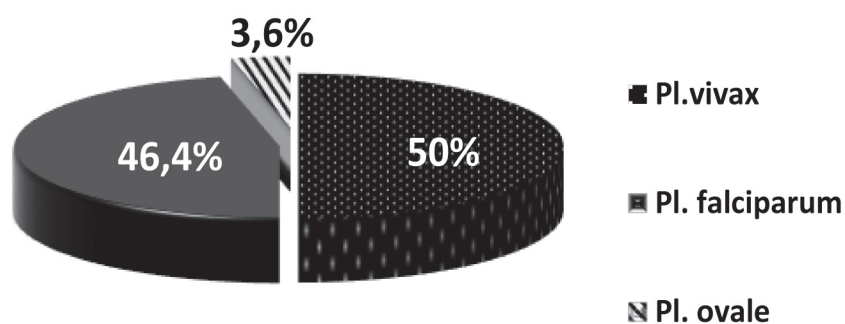


Рис. 2. Распределение больных в зависимости от возбудителя

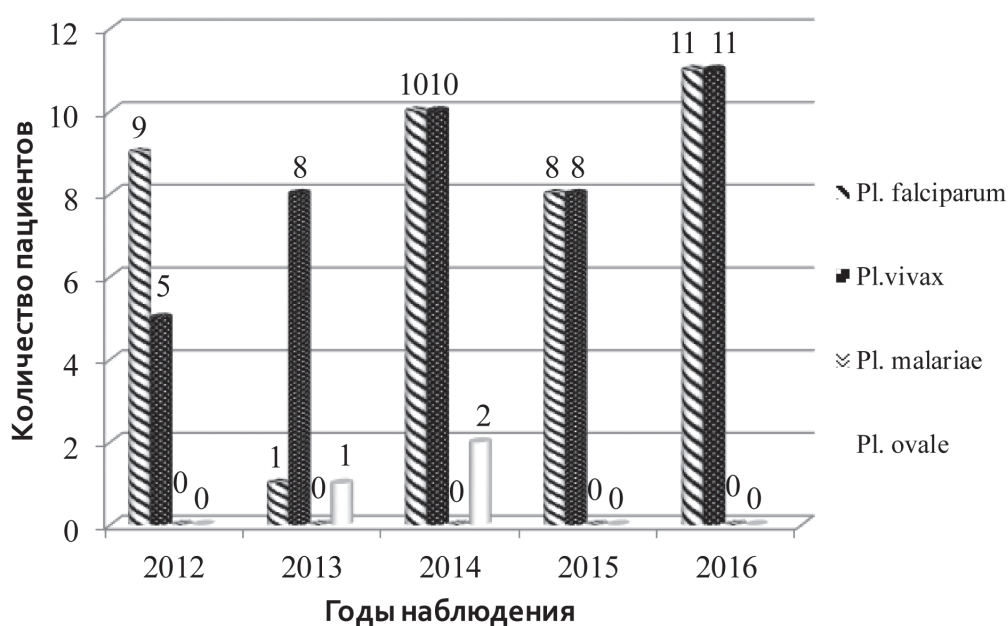


Рис. 3. Маляриологическая ситуация в СЗФО в 2012 – 2016 гг.

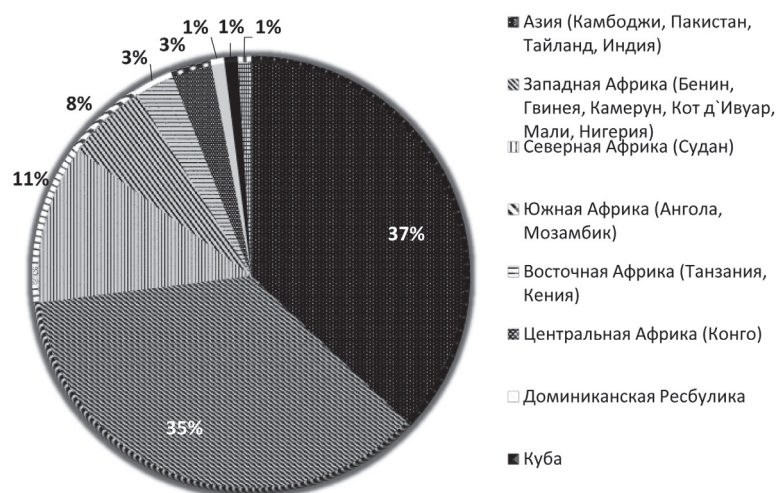


Рис. 4. Распределение больных в зависимости от эпидемиологического анамнеза

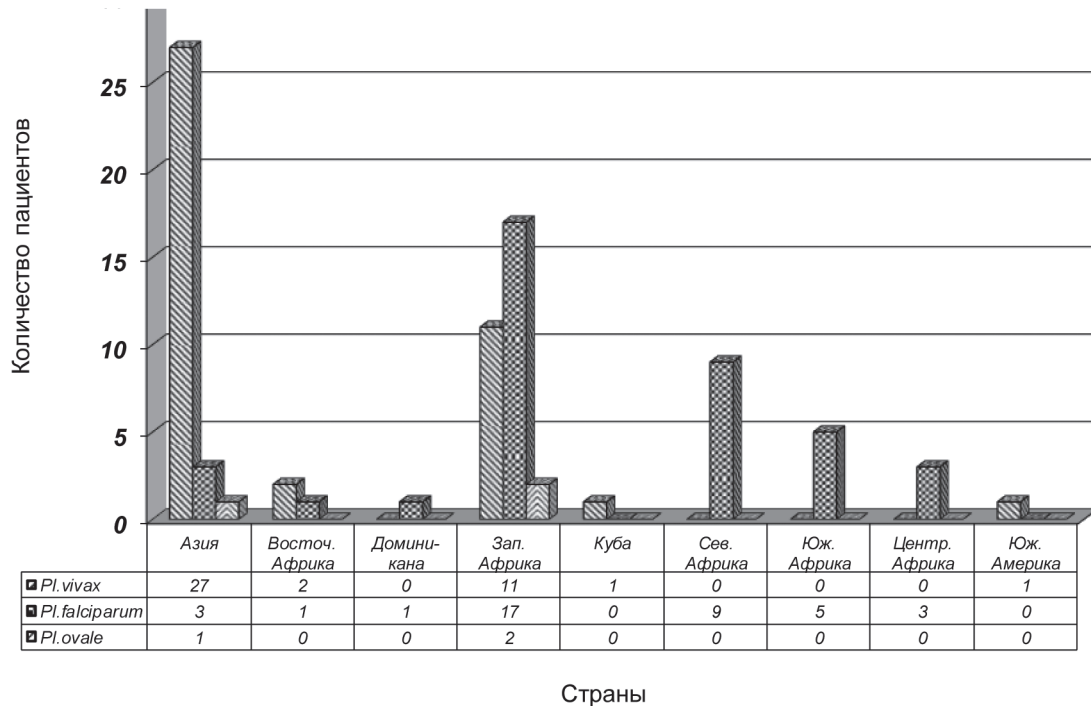


Рис. 5. Распределение больных в зависимости от эпидемиологического анамнеза и возбудителя

В рамках нашего исследования проведен анализ клинико-лабораторных особенностей течения малярии у 60 пациентов в 2012–2016 гг. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина. Средний возраст больных составил $32,2 \pm 12,6$ лет, большинство пациентов были мужского пола (81% мужчин, 19% женщин). 54% пациентов составили туристы, выезжавшие в страны с субтропическим и тропическим климатом, а 46% — иностранные граждане, прибывшие в Санкт-Петербург для обучения и работы (рис. 6).

Диагноз малярии на догоспитальном этапе установлен только у 1/3 пациентов. Около трети больных были госпитализированы с диагнозом ОРВИ, 13,5% — токсический грипп, почти 11% поступили в стационар с подозрением на острый гастроэнтерит, 5,4% — с лихорадкой неясного генеза и 1 пациент с диагнозом менингита (рис. 7).

При поступлении в специализированный инфекционный стационар врачами приемного покоя диагноз малярии был поставлен только у половины пациентов. Остальные больные были госпитализированы с диагнозом ОРВИ (24%), острый гастроэнтерит (8%) или с подозрением на другие нозологии (лихорадка неясного генеза, вирусный гепатит, тифо-паратифозная инфекция, менингит) (рис. 8).

Клинически заболевание характеризовалось: лихорадкой (100%), слабостью (80%), ознобами (более 50%), головной болью и диспепсическими явлениями — в трети случаев, болью в пояснице (24%), артралгией (16%), желтухой (5% больных). Гепатомегалия была выявлена более чем у 60% пациентов, а спленомегалия — у половины больных (рис. 9).

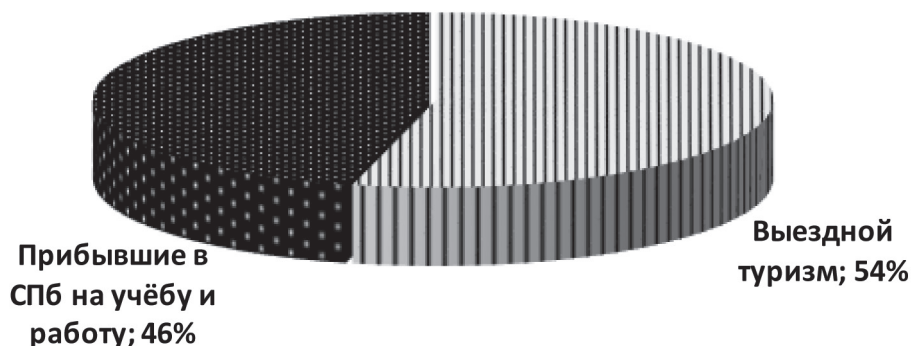


Рис. 6. Распределение больных в зависимости от эпидемиологического анамнеза

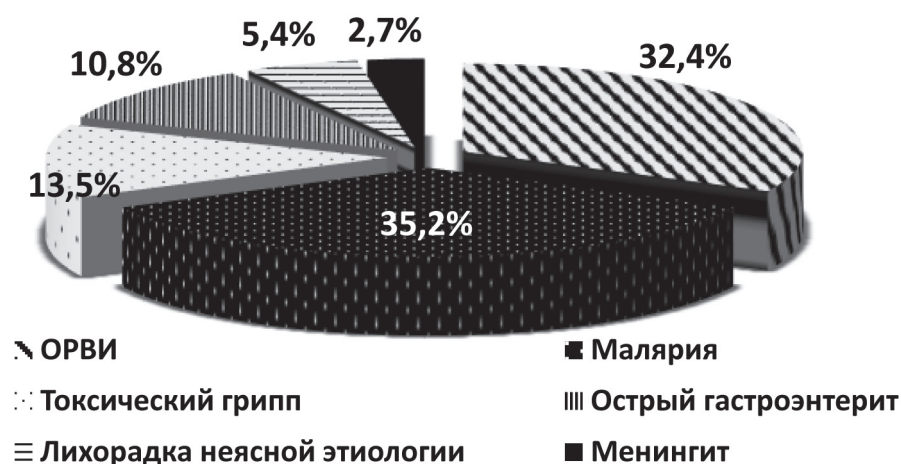


Рис. 7. Распределение больных в зависимости от диагноза направления

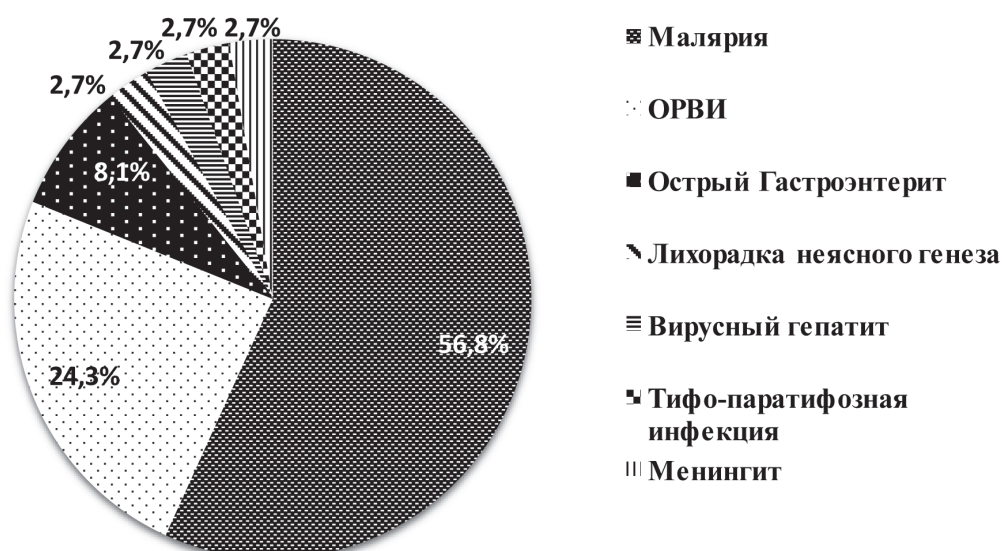


Рис. 8. Распределение больных в зависимости от диагноза поступления



Рис. 9. Распределение больных в зависимости от клинических проявлений малярии

По данным клинического анализа крови анемия встречалась относительно редко (16% случаев), лейкоцитоз отмечался только у 3 больных, а тромбоцитопения и ускоренное СОЭ отмечены более чем у половины пациентов (в среднем 17 мм/ч) (рис. 10).

Повышение содержания билирубина обнаружено у половины наблюдаемых, примерно у четверти пациентов зафиксировано незначительное повышение активности АЛТ и АСТ. У многих пациентов в крови отмечалось умеренное повышение уровня С-реактивного белка (рис. 11).

После постановки окончательного диагноза на отделениях СПб ГБУЗ КИБ им. С.П. Боткина при выделении *Pl. vivax* пациенты получали терапию делагилем и доксициклином, а при выделении *Pl. falciparum* — лариамом, доксициклином и фан-

сидаром. Для лечения *Pl. ovale* в одном случае назначался лариам, во втором — делагил. Противорецидивного лечения трехдневной малярии примахином как в Санкт-Петербурге, так и в других округах СЗФО не проводилось ни у одного пациента в связи с отсутствием препарата.

В нашем исследовании не выявлено ни одного случая завоза малярии на территорию СЗФО из стран СНГ. Однако такая ситуация наблюдается не во всех регионах РФ: так, например, на территорию Астраханской области основной завоз малярии осуществляется вследствие миграционных процессов из Азербайджана и Таджикистана. В отличие от территории СЗФО, Астраханская область имеет оптимальные условия для передачи малярии при ее завозе. На территории Астраханской области в 2000 – 2014 гг. завозных случаев из Азербайд-

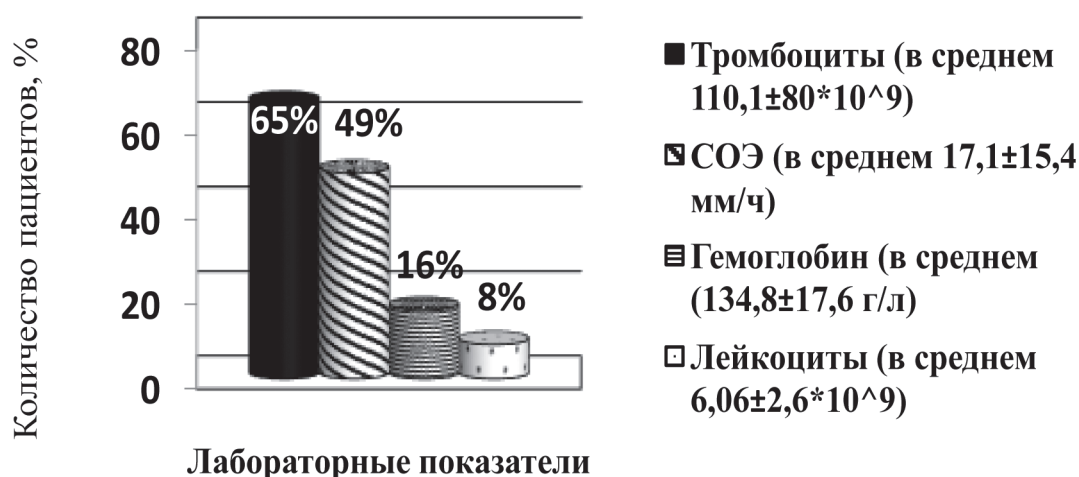


Рис. 10. Распределение больных в зависимости от лабораторных показателей

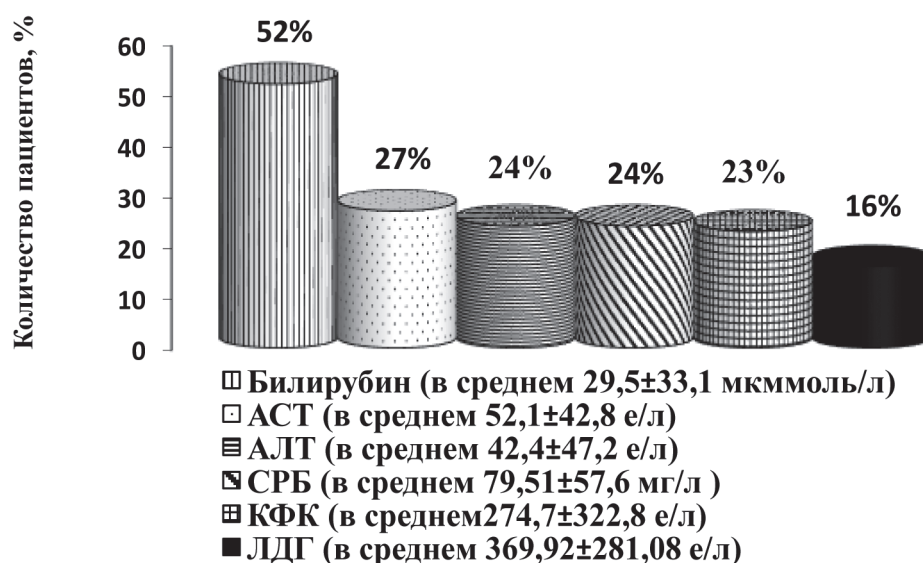


Рис. 11. Распределение больных в зависимости от лабораторных показателей

жана было зарегистрировано 36 (51% от всех завозных случаев), из Таджикистана — 25 случаев (37%), из Армении, Узбекистана и Экваториальной Гвинеи — по 2 случая (по 3%) и по 1 случаю (по 1%) из африканских стран — Мавритания, Кот-д'Ивуар и Мозамбик [8]. По видовому составу в 95,5% случаев регистрировалась трехдневная малярия и только в 3,4% и 1,1% — тропическая и четырехдневная [8]. На территории же СЗФО за анализируемый период зарегистрировано практически одинаковое число случаев малярии, вызванной *Pl. vivax* (50% (n = 42)) и *Pl. falciparum* (46,4% (n = 39)), и лишь у 3,6% (n = 3) выявлен *Pl. ovale*. Случаев завоза четырехдневной малярии на территорию СЗФО не регистрировалось.

Все усилия системы здравоохранения направлены на как можно более раннее выявление и начало эффективной терапии больных малярией [9]. В нашем же исследовании больные поступали в среднем на $5 \pm 2,3$ день болезни, и лишь в 30% случаев диагноз малярии был установлен на догоспитальном этапе.

Еще одной проблемой, с которой сталкиваются российские специалисты по инфекционным заболеваниям, — это отсутствие эффективных противомаларийных препаратов. Сокращение числа случаев малярии на территории Российской Федерации, разрыв экономических связей с бывшими советскими республиками привели к снижению спроса и перепрофилированию фармацевтических предприятий, производящих противомаларийные средства. Кроме того, большинство современных эффективных лекарственных препаратов, включая артемизин-содержащие, не имеют необходимой регистрации на территории Российской Федерации. Между тем именно за открытие лечебных свойств артемизина Нобелевская премия в области медицины в 2015 г. была присуждена китайской исследовательнице Tu You You. В многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании SEAQUAMAT, включившим 1461 пациента с тяжелой малярией в азиатском регионе, было продемонстрировано превосходство производного артемизина над традиционным хинином, особенно в группе больных с высоким уровнем паразитемии (смертность составила 15% в группе производного артемизина и 22% в группе, получавшей хинин) [10]. Существенно затрудняет подбор эффективной противомаларийной терапии и распространение лекарственной устойчивости. Если проблема универсальной устойчивости возбудителя тропической малярии к хлорохину известна с 1960-х гг., то распространение устойчивости к другим противомаларийным средствам продолжает развиваться и является предметом постоянного мониторинга органов здравоохранения и экспертов ВОЗ. Это диктует необходимость подбора ин-

дивидуальной схемы лечения с учетом данных о резистентности возбудителя в конкретной стране или регионе, а также применение комбинированных схем лечения, предпочтительнее с включением препаратов из группы артемизина [11].

В связи с отсутствием артемизинин-содержащих препаратов в лечебных учреждениях СЗФО больные тропической малярией получали монотерапию лариамом, лариамом в сочетании с доксициклином или клиндамицином, или сочетание фансидара с доксициклином. Несмотря на проводимую терапию, заболевание закончилось летальным исходом у троих пациентов (3,5%). У одного из пациентов летальный исход развился на фоне тяжелой сопутствующей патологии (декомпенсированный инсулинзависимый сахарный диабет 1 типа, ожирение, гипертоническая болезнь и дилатационная кардиомиопатия). Кроме того, по данным нашего исследования, отсутствие препаратов для противорецидивной терапии привело к тому, что пятерым больным трехдневной малярией потребовалась повторная госпитализация в связи с развитием поздних, экзозритроцитарных рецидивов.

Заключение

Таким образом, в 2012–2016 гг. в СЗФО в процессе оказания помощи больным малярией были отмечены следующие тенденции: позднее обращение больных за медицинской помощью, недостаточно тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза путешествий, несвоевременная диагностика заболевания, недостаточная обеспеченность противомаларийными препаратами и тяжелое течение малярии у пациентов с коморбидностью. В СЗФО невозможность проведения адекватной терапии современными препаратами привела к развитию летальных исходов от тропической малярии и возникновению поздних рецидивов трехдневной малярии. В качестве возможного решения по обеспечению доступа к современным противомаларийным средствам может быть предложена законодательная инициатива о включении малярии в список орфанных болезней и централизованное обеспечение учреждений здравоохранения современными экспресс-тестами и препаратами для лечения малярии.

Литература

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (дата обращения: 11.02.2017).
2. Mosquito-borne disease surveillance by the European Centre for Disease Prevention and Control H. Zeller, L. Marzama, B. Sudre, W. Van Bortel, E. Warns-Petit Clinical Microbiology and Infection, Volume 19 Number 8, 2013, p. 693-698

3. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 31 марта 2016 г. № 01/39702-16-27 «О маляриологической ситуации в Российской Федерации в 2015 году» [Электронный ресурс] <http://docs.cntd.ru/document/420349003> (дата обращения: 11.02.2017).

4. Информационное письмо Роспотребнадзора по г. Москве от 21.05.2015 «Об эпидемиологической ситуации по малярии в Москве» [Электронный ресурс] <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/napravlenie/profinfzab/3116-2015-05-21-08-13-412>.

(дата обращения: 11.02.2017).

5. Письмо Роспотребнадзора от 30.04.2014 № 01/4942-14-32 «О маляриологической ситуации в Российской Федерации в 2013 году» [Электронный ресурс] <http://docs.cntd.ru/document/499095438> (дата обращения 11.02.2017)

6. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — август 2016 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistica>. (дата обращения 11.02.2017)

7. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2015 г. (по данным формы № 1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях») [Электронный ресурс] http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 (дата обращения 16.09.2016)

8. Эпидемиологические аспекты малярии в астраханской области / Р.С. Аракельян [и др.] // Профилактическая медицина как научно-практическая основа сохранения и укрепления здоровья населения : сб. научных трудов / под общей ред. М.А. Поздняковой. — Нижний Новгород, 2014. — С. 103 — 106.

9. The role of early detection and treatment in malaria elimination. Jordi Landier, Daniel M. Parker, Aung Myint Thu, Verena I. Carrara, Khin Maung Lwin, Craig A. Bonning-ton, Sasithon Pukrittayakamee, Gilles Delmas, Francois H. Nosten Malaria Journal 2016 15 p.363

10. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Apr;5(2):199-204. Artesunate, artemether or quinine in severe Plasmodium falciparum malaria? Checkley AM1, Whitty CJ.

11. Spread of Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria Ashley E.A et al. New England Journal of Medicine, 2014; 371(5): 411-23

References

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 Available at: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (Accessed 11.02.2017).

2. Mosquito-borne disease surveillance by the European Centre for Disease Prevention and Control H. Zeller, L. Mararama, B. Sudre, W. Van Bortel, E. Warns-Petit Clinical Microbiology and Infection, Volume 19 Number 8, 2013, p. 693-698

3. Letter of Federal Service for Protection of Consumer Rights and Human Well-Being from 31.03.2016 N01/39702-16-27 «Epidemiological data on malaria in Russian Federation in 2015» Available at: <http://docs.cntd.ru/document/420349003> (Accessed 11.02.2017).

4. Letter of Moscow branch of Federal Service for Protection of Consumer Rights and Human Well-Being from 21.05.2015 «Об эпидемиологической ситуации по малярии в Москве» Available at: <http://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/napravlenie/profinfzab/3116-2015-05-21-08-13-412> (Accessed 11.02.2017).

5. Letter of Federal Service for Protection of Consumer Rights and Human Well-Being from 30.04.2014 N 01/4942-14-32 «Epidemiological data on malaria in Russian Federation in 2013» Available at: <http://docs.cntd.ru/document/499095438> (Accessed 11.02.2017).

6. Infectious diseases prevalence in Russian Federation during January-August 2013. Available at: <http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistica>. (Accessed 11.02.2017).

7. Infectious diseases prevalence in Russian Federation during January-December 2015. Available at: http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=5525 (Accessed 11.02.2017).

8. Epidemiological features of malaria in Astrakhan region Arakel'yan R.S., Galimzyanov Kh.M., Zapletina N.A., Ivanova E.S., Kuz'michev B.Yu. V sbornike: Profilakticheskaja medicina kak nauchno-prakticheskaja osnova sohraneniia i ukreplenija zdorovja naselenija . Nizhny Novgorod, 2014. pp. 103-106.

9. The role of early detection and treatment in malaria elimination. Jordi Landier, Daniel M. Parker, Aung Myint Thu, Verena I. Carrara, Khin Maung Lwin, Craig A. Bonning-ton, Sasithon Pukrittayakamee, Gilles Delmas, Francois H. Nosten Malaria Journal 2016 15 p.363

10. Expert Rev Anti Infect Ther. 2007 Apr;5(2):199-204. Artesunate, artemether or quinine in severe Plasmodium falciparum malaria? Checkley AM1, Whitty CJ.

11. Spread of Artemisinin Resistance in Plasmodium falciparum Malaria Ashley E.A et al. New England Journal of Medicine, 2014; 371(5): 411-23

Авторский коллектив:

Новак Ксения Егоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, 8(812)274-90-65, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

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

Дьячков Андрей Георгиевич — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)274-90-65, e-mail: cd4@inbox.ru

ИНГИБИТОР ПРОТЕАЗЫ НАРЛАПРЕВИР В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С 1 ГЕНОТИПА У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ, БЕЗ ЦИРРОЗА: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В. Рудакова^{1,2}, Д.А. Гусев³, А.Н. Усков¹, Л.Н. Коновалова¹, Ю.В. Лобзин^{1,4}

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

³ Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Protease inhibitor narlaprevir in therapy of hepatitis C virus genotype 1 infection in treatment-naïve patients without cirrhosis: pharmaco-economic evaluation

A.V. Rudakova^{1,2}, D.A. Gusev³, A.N. Uskov¹, L.N. Konovalova¹, Yu.V. Lobzin^{1,4}

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

³ Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Заболеваемость хроническим гепатитом С в РФ крайне высока, что требует увеличения доступности современной терапии.

Цель: оценка затрат на терапию ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза ингибиторами протеазы второй волны нарлапревиром и симепревиром в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином.

Материалы и методы: анализ проводили с позиции системы здравоохранения. При проведении оценки учитывали только затраты на противовирусные препараты. В базовом варианте затраты рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой наценки в РФ с учетом численности населения. Затраты на нарлапревир рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации с учетом НДС и средневзвешенной оптовой наценки по РФ с учетом численности населения (цена регистрации – 98 000 руб. за упаковку 100 мг № 56). В ходе анализа чувствительности результатов к изменению параметров оценивали варианты с изменением зарегистрированной цены симепревира и предполагаемой цены регистрации нарлапревира, а также осуществляли анализ с учетом цен аукционов за 2016 г.

Результаты: в базовом варианте терапия нарлапревиром позволит снизить затраты на терапию на 29,9 % по сравнению с симепревиром (с учетом отказа от терапии симепревиром через 4 недели при отсутствии ответа). При расчете на полный курс терапии всех пациентов экономия возрастает до 38,4 %. Анализ по ценам аукционов также демонстрирует экономические преимущества нарлапревира: предполагаемая экономия составит 26,7 % и 35,7 % при учете и без учета отказа от терапии симепревиром при отсутствии ответа

Abstract

The incidence of chronic hepatitis C in Russia is extremely high, that requires an increase the access to effective treatment regimens.

The aim of the study is to assess the cost of HCV therapy (genotype 1) of naïve patients without cirrhosis with second wave protease inhibitors narlaprevir and simeprevir in combination with peg-INF + RBV.

Materials and methods. Analysis of the cost-effectiveness is conducted from the perspective of the health care system. The assessment took into account only the cost of antiviral drugs. In the base case, costs were calculated based on the median price including VAT and the weighted average trade margin of the Russian Federation on given population. The cost of narlaprevir was calculated on the basis of estimated registration price including VAT and average trade margin on given population (price of registration – 98 000 RUB per pack 100 mg № 56). The sensitivity analysis evaluated the option of modifying the registered price of simeprevir and the estimated rates of narlaprevir registered price on 25 %, and took into consideration the auction prices in 2016.

Results. In the base case costs on narlaprevir therapy 29,9 % less compared with simeprevir (due to therapy with simeprevir failure after 4 weeks if lack of response).

In the calculation of the full course of therapy, the savings increases to 38,4 %. Analysis on prices of auctions also demonstrates the economic benefits of narlaprevir: estimated savings will account for 26,7 % and 35,7 % with and without allowance for failures with simeprevir in the absence of response after 4 weeks, respectively. Subgroup analysis shows that with any degree of fibrosis, narlaprevir allows reducing costs compared to simeprevir. Even in case of increasing the narlaprevir registration price and lower the simeprevir registration price compared to the baseline (in both cases – 25 %) cost of therapy with narlaprevir will be 1,8 % lower compared

через 4 недели соответственно. Анализ в подгруппах показывает, что при любой степени фиброза наларпревир позволяет снизить затраты по сравнению с симепревиrom. Даже при одновременном увеличении цены регистрации наларпревира и снижении цены регистрации симепревира по сравнению с базовым вариантом (в обоих случаях — на 25 %) затраты на терапию наларпревиром будут на 1,8 % ниже по сравнению с симепревиrom. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных в базовом варианте результатов.

Выводы: наларпревир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином позволит существенно снизить затраты на лечение пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза, ранее не получавших противовирусную терапию, по сравнению с комбинацией, включающей симепревир, а следовательно, увеличит доступность терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, пациенты, ранее не получавшие противовирусную терапию, симепревир, наларпревир, затраты.

Введение

Заболеваемость хроническим гепатитом С в РФ в настоящее время является крайне высокой, и общее количество пациентов, нуждающихся в терапии, достигает 2 млн чел. [1]. Одним из путей решения данной проблемы является организация производства современных противовирусных препаратов в РФ [2].

В настоящее время в рамках федеральной целевой программы «Фарма 2020» производится трансфер технологии производства ингибитора протеазы второй волны наларпревира на фармацевтический кластер в Ярославской области. Нарларпревир — препарат прямого противовирусного действия, назначаемый в комбинации с ритонавиром и доказавший свою эффективность у пациентов с ХГС 1 генотипа в ряде исследований, в частности в масштабном исследовании PIONEER [3].

Частота устойчивого вирусологического ответа (УВО 24), выявленная у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, в исследовании PIONEER (88%), сравнима с эффективностью симепревира, выявленной в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 (80–82%) [4, 5]. Различия в эффективности между наларпревиром и симепревиrom могли быть обусловлены разной долей пациентов с 1a и 1b генотипами: в QUEST-1 и 2 доля пациентов с генотипом 1a составила 49%, а генотипа 1b — 51%, тогда как в исследование PIONEER в основном были включены пациенты с генотипом 1b, преобладающим на территории РФ. У пациентов с генотипом 1b в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 частота УВО составила 85% [4, 5].

Кроме того, в исследование PIONEER включались только пациенты без цирроза, тогда как в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 доля пациентов с циррозом составила 10,2%. В связи с этим важно

with simeprevir. Thus, the sensitivity analysis demonstrated a high reliability of the obtained results in the baseline.

Conclusions. Narlaprevir in combination with peg-INF + RBV will significantly decrease the cost of treatment of naive patients with HCV genotype 1 infection without cirrhosis compared with the combination of simeprevir and therefore increase the availability of therapy.

Key words: chronic hepatitis C, naive patients, simeprevir, narlaprevir, cost.

сопоставить эффективность терапии наларпревиром и симепревиrom в одинаковых по степени фиброза группах пациентов. В исследовании PIONEER частота УВО у пациентов с F0–F2 и F3 (по METAVIR) при терапии наларпревиром составила 90,8% и 75,0% [6] соответственно, а при терапии симепревиrom в исследованиях QUEST-1 и QUEST-2 частота УВО у пациентов с F0–F2 составила 84%, у пациентов с F3 — 73,2% [4, 5]. Таким образом, анализ в подгруппах по степени фиброза также показал сопоставимую эффективность наларпревира и симепревира.

Переносимость препаратов также существенно не различалась [3–5].

В связи с большим количеством пациентов, нуждающихся в терапии, крайне важно оценить стоимость лечения.

Цель исследования — оценка затрат на терапию ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза ингибиторами протеазы второй волны наларпревиром и симепревиrom в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения. При проведении оценки учитывали только затраты на противовирусные препараты. В базовом варианте затраты рассчитывались на основе медианы зарегистрированных цен симепревира, пэгинтерферона альфа, рибавирина и ритонавира (затраты на неделю терапии составили: симепревир — 63 895,23 руб.; пэгинтерферон альфа — 10 849,62 руб.; рибавирин — 826,33 руб., ритонавир — 485,73 руб.) с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки в РФ с учетом численности населения. Затраты на наларпревир

рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки по РФ с учетом численности населения (12,02%) — 120 757,56 руб. за упаковку 100 мг № 56 (цена регистрации — 98 000 руб.), или 30 189,39 руб. за неделю терапии.

В ходе анализа чувствительности результатов к изменению параметров оценивали вариант с изменением зарегистрированной цены симепревира и предполагаемой цены регистрации наларпревира на 25% по сравнению с базовым вариантом.

При проведении анализа чувствительности проводили также оценку с учетом цен аукционов за 2016 г. (затраты на неделю терапии составили: симепревивир — 52 995,82 руб.; пэгинтерферон альфа — 8 968,81 руб.; рибавирин — 553,00 руб., ритонавир — 503,30 руб., наларпревивир — 26 966,96 руб.).

Длительность терапии наларпревивиром и симепревивиром у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, — 12 недель в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином (наларпревивир назначается с ингибитором фермента СYP3A4 ритонавиром). По завершении приема ингибиторов протеазы терапия пэгинтерфероном и рибавирином продолжается в течение еще 12 недель.

При оценке затрат на симепревивир оценивали 2 варианта — с учетом и без учета отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 недели. Предполагали, что в базовом варианте эффективность терапии симепревивиром — 82%. Кроме того, при проведении анализа чувствительности оценивали вариант с эффективностью симепревира 85% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с генотипом 1b), 84% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с F0–F2) и 73,2% (данные QUEST-1 и QUEST-2 у пациентов с F3).

Результаты и обсуждение

Затраты на терапию представлены в таблице.

Из таблицы видно, что в базовом варианте терапия наларпревивиром позволит снизить затраты на терапию на 29,9% по сравнению с симепревивиром (с учетом отказа от терапии симепревивиром через 4 недели при отсутствии ответа). При расчете на полный курс терапии всех пациентов экономия возрастает до 38,4%. Анализ по ценам аукционов также демонстрирует экономические преимущества наларпревира: предполагаемая экономия составит 26,7% и 35,7% с учетом и без учета отказа от терапии симепревивиром при отсутствии ответа через 4 недели соответственно. Анализ в подгруппах показывает, что при любой степени фиброза наларпревивир позволяет снизить затраты по сравнению с симепревивиром. Даже при одновременном увеличении цены регистрации наларпревира и снижении цены регистрации симепревира (в обоих случаях — на 25%) затраты

Таблица

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусную терапию, без цирроза (1 генотип)

Симепревивир + пэгинтерферон альфа + рибавирин		Наларпревивир + ритонавир + пэгинтерферон альфа + рибавирин
Полный курс терапии у всех пациентов	Отказ от терапии при отсутствии ответа через 4 недели	
Базовый вариант		
1039,03	912,92	640,40
Анализ чувствительности (снижение зарегистрированной цены симепревира на 25%)		
847,35	744,24	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром — 85% — генотип 1b)		
1039,03	935,26	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром — 84% — F0–F2)		
1039,03	927,82	640,40
Анализ чувствительности (эффективность терапии симепревивиром — 73,2% — F3)		
1039,03	847,39	640,40
Анализ чувствительности (увеличение планируемой цены регистрации наларпревира на 25%)		
1039,03	912,92	730,96
Анализ чувствительности (расчет по ценам аукционов за 2016 г.)		
859,16	753,88	552,86

на терапию наларпревивиром будут на 1,8% ниже по сравнению с симепревивиром. Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал высокую надежность полученных в базовом варианте результатов.

Заключение

В целом, проведенный анализ показал, что наларпревивир в комбинации с пэгинтерфероном альфа и рибавирином позволит существенно снизить затраты на лечение пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза, ранее не получавших противовирусную терапию, по сравнению с комбинацией, включающей симепревивир, а следовательно, увеличит доступность терапии.

В заключение необходимо отметить, что в настоящее время, по данным международных рекомендаций, терапия, включающая препараты прямого действия, пэгинтерфероны и рибавирин, не относится к числу предпочтительных режимов для пациентов с ХГС 1 генотипа [7–9], хотя российские эксперты и отмечают, что в ближайшем будущем интерферон-содержащие схемы сохранят свою значимость для клинической практики в РФ [6, 10]. В связи с этим весьма перспективна разработка безинтерфероновых схем, включающих российский ингибитор протеазы наларпревивир и другие препараты прямого действия.

Литература

1. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов [и др.] // Тер. Архив. — 2015. — № 11. — С. 5–10.
2. Никитин, И.Г. Актуальные вопросы организации оказания медицинской помощи пациентам с хроническими вирусными гепатитами / И.Г. Никитин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 1. — С. 4–11.
3. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы наларпревира у первичных и ранее леченных больных хроническим гепатитом С 1 генотипа (исследование PIONEER) / И.Г. Бакулин, Д.Т. Абдурахманов, П.О. Богомолов // Сборник тезисов 42-й научной сессии ЦНИИГ «Принципы доказательной медицины в клиническую практику», 02-03.03.2016. — С. 21.
4. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.
5. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014; 384: 403-13.
6. Бакулин, И.Г. Нарлапревир — отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER / И.Г. Бакулин // Поликлиника. — 2016. — № 5-1. — С. 52–53.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>
8. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.
9. WHO. 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/>
10. Жданов, К.В. Клинические преимущества и экономическая эффективность противовирусной терапии у больных хроническим гепатитом С в условиях бюджетного здравоохранения / К.В. Жданов, К.В. Козлов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8. № 2. — С. 77–83.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской химико-фармацевтической академии, д.фарм.н.; тел.: +7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Гусев Денис Александрович — руководитель Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39, e-mail: aouskov@gmail.com

Коновалова Любовь Николаевна — заведующая отделом организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-911-761-52-27, e-mail: stepanova-work@mail.ru

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

References

1. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovskij V.I. Hronicheskij gepatit S kak problema zdravooohranenija Rossii segodnja i zavtra // Ter. Arhiv 2015; 11: 5-10.
2. Nikitin I.G., Chulanov V.P., Andreeva K.V., Murashko M.M. Aktual'nye voprosy organizacii okazanija medicinskoj pomoshhi pacientam s hronicheskimi virusnymi gepatitami // J Epidemiologii i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2016. № 1. S. 4-11.
3. Bakulin I.G., Abdurahmanov D.T., Bogomolov P.O. Predvaritel'nye rezul'taty issledovanija 3 fazy novogo otechestvennogo ingibitora proteazy narlaprevira u pervichnyh i ranee lechennyh bol'nyh hronicheskim gepatitom S 1 genotipa (issledovanie PIONEER) // Sbornik tezisov 42-oj nauchnoj sessii CNIIG «Principy dokazatel'noj mediciny v klinicheskiju praktiku», 02-03.03.2016, str.21.
4. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // Lancet 2014; 384 (9941): 414-26.
5. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis c virus genotype 1 infection (QUEST-1): a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet 2014; 384: 403-13.
6. Bakulin I.G. Narlaprevir — otechestvennyj preparat prjamoogo protivovirusnogo dejstvija dlja lechenija hronicheskogo gepatita S. Rezul'taty issledovanija PIONEER // Poliklinika 2016; 5-1: 52-53.
7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>
8. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. // <http://www.hcvguidelines.org> Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.
9. WHO. 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/>
10. Zhdanov K.V. Klinicheskie preimushhestva i jekonomicheskaja jeffektivnost' protivovirusnoj terapii u bol'nyh hronicheskim gepatitom s v uslovijah bjudzhetnogo zdravooohranenija /K.V. Zhdanov, K.V. Kozlov / VICH-infekcija i immunosupressii. — 2016. — Т. 8. № 2. — S. 77-83.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ НЕЙРОИНФЕКЦИИ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ

И.Г. Самойлова

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Medical rehabilitation of children after neuroinfections: organizational approaches

I.G. Samoilova

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Проведен анализ организационных технологий медицинской реабилитации детей, перенесших нейроинфекции, и детей с органическим поражением нервной системы. Предлагается апробированный в условиях профильного стационара комплексный подход к проведению реабилитационных мероприятий, в том числе в ранний восстановительный период течения нейроинфекций в соответствии с профилем и тяжестью инфекционного процесса, по индивидуальной программе реабилитации, для сведения к минимуму негативных последствий инфекционного поражения центральной нервной системы у детей. Показана роль мультидисциплинарной бригады в формировании реабилитационной программы на основании объективной оценки реабилитационного потенциала. Предложен алгоритм, направленный на обеспечение реабилитационных мероприятий для детей с нейроинфекциями.

Ключевые слова: нейроинфекции, дети, медицинская реабилитация, мультидисциплинарная бригада.

Abstract

The analysis of organizational technologies of medical rehabilitation of children, who have undergone neuroinfections and children with organic damage of the nervous system is carried out. A comprehensive approach is recommended for the implementation of rehabilitation measures. It is included in the early recovery period of the course of neuroinfections, in accordance with the profile and severity of the infectious process, according to the individual rehabilitation program, to minimize the negative consequences of infections on the central nervous system in children. The role of a multidisciplinary team in the formation of a rehabilitation program based on an objective assessment of the rehabilitation potential is demonstrated. An algorithm aimed at providing rehabilitation measures for children with neuroinfections.

Key words: infection, children, medical rehabilitation, the multidisciplinary team.

До настоящего времени в отечественном здравоохранении не существует единой концепции медицинской реабилитации (МР) детей с последствиями инфекционных заболеваний. Необходимость разработки системы реабилитационных мероприятий по различным направлениям медицины, в том числе у детей, отражена в Концепции развития здравоохранения до 2020 года, Приказе Минздрава России от 29 декабря 2012 г. № 1705н «О порядке организации медицинской реабилитации» и ряде других нормативных документов, утвержденных Министерством здравоохранения в последнее время.

Впервые попытка обосновать концепцию реабилитации инфекционных больных как целостную динамическую систему мероприятий, направленную на восстановление здоровья и трудоспособности переболевших лиц зрелого возраста, была предпринята в 1982 г. В.С. Матковским и Ю.В. Лобзиным [1, 2]. Вопросы МР детей, перенесших инфекционные болезни, до последнего времени в широком плане не решались. Суще-

ствующие программы МР детей и подростков касаются в основном больных, перенесших острую соматическую патологию (бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов мочевого выделения) и применяются в условиях санаторно-курортного лечения [3, 4]. Разработаны и реализуются программы динамического наблюдения за детьми раннего возраста с перинатальными заболеваниями [5].

Одной из актуальных проблем детских инфекционных болезней остаются инфекционные заболевания нервной системы, последствия которых, несмотря на применение современной комплексной интенсивной терапии, зачастую приводят к необратимым инвалидизирующим неврологическим осложнениям [6].

В этой связи разработка и реализация системы МР детей с нейроинфекциями, направленной на восстановление двигательных, когнитивных, психосенсорных функций организма является одной из важнейших мер по предупреждению инвалидизации детского населения.

Одним из главных принципов МР является раннее начало реабилитационных мероприятий [6], интеграция медицинской реабилитации в лечебно-диагностический процесс, вмешательство на возможно более ранней стадии заболевания [7], персонализированный подход в назначении МР, учет факторов риска и организационных аспектов [8], сроков, когда должны быть приняты все меры для уменьшения последствий заболевания.

В Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (далее Центр) разработана и функционирует двухэтапная система медицинской реабилитации. Первый этап МР осуществляется в ранний восстановительный период инфекционного заболевания после определения реабилитационного потенциала больного ребенка и при условии отсутствия противопоказаний для реабилитационных мероприятий. Организация медицинской реабилитации осуществляется в соответствии с профилем и тяжестью инфекционного процесса, по индивидуальной программе реабилитации для каждого пациента и на основании заключения специалистов мультидисциплинарной реабилитационной бригады.

Второй этап МР осуществляется детям, перенесшим воспалительные заболевания центральной и/или периферической нервной системы, в ранний восстановительный период, поздний реабилитационный период, период остаточных явлений, при хроническом течении вне обострения заболевания в плановом порядке в рамках специализированной медицинской помощи, в условиях стационара круглосуточного и дневного пребывания.

С целью стандартизации процесса медицинской реабилитации был утвержден локальным приказом порядок организации оказания медицинской реабилитации в клинике Центра, включающий ряд последовательных действий:

1. Определение мультидисциплинарной бригадой необходимости проведения пациенту медицинской реабилитации.

2. Проведение реабилитационно-экспертной диагностики с оформлением реабилитационной карты, включающей: оценку реабилитационного потенциала, базирующегося на клинико-функциональных показателях, уровне психофизиологического состояния ребенка.

3. Формирование программы реабилитации с учетом реабилитационных аспектов (медицинский, социальный, психолого-педагогический) и потенциала пациента, включающей методы, этапы, сроки, кратность и продолжительность реабилитационных мероприятий, а также критерии эффективности медицинской реабилитации.

С целью организации оказания реабилитационных мероприятий на втором стационарном эта-

пе предусмотрено выделение в профильных отделениях (отделение медицинской реабилитации, отделение нейроинфекций и органической патологии нервной системы) реабилитационных коек в боксированных палатах с учетом соблюдения условий маршрутизации пациентов на инфекционном отделении по разграниченным отдельным изолированным входам.

Предложенный план направлен на обеспечение реабилитационных мероприятий для детей с нейроинфекциями, включающих различные синдромы поражения нервной системы: гипертензионно-гидроцефальный, судорожный, церебральный, вегетативной дисфункции, двигательных нарушений и др.

Ведущим врачом и координатором работы мультидисциплинарной бригады является лечащий врач-невролог, прошедший обучение по МР. В его задачу входит оценка клинического и неврологического статуса больного для получения исходной информации по формированию реабилитационной программы.

Дальнейшая реабилитационная программа определяется мультидисциплинарной бригадой, в состав которой входят по необходимости: инфекционист, педиатр, ортопед, физиотерапевт, медицинская сестра по физиотерапии, врач функциональной диагностики, врач по лечебной физкультуре, рефлексотерапевт, врач-остеопат, психотерапевт, медицинский психолог, логопед и другие специалисты, работающие в области медицинской реабилитации.

Специалистами мультидисциплинарной бригады проводится: оценка (диагностика) клинического состояния пациента; факторов риска проведения реабилитационных мероприятий; факторов, ограничивающих проведение реабилитационных мероприятий; морфологических параметров; функциональных резервов организма; состояния высших психических функций и эмоциональной сферы; нарушений бытовых навыков; ограничения активности и участия в значимых для пациента событиях частной и общественной жизни; факторов окружающей среды, влияющих на исход реабилитационного процесса с использованием функционально-диагностического оборудования клиники Центра. Следующим шагом проведения МР является составление плана реабилитационных мероприятий, проведение мультидисциплинарных обходов (реабилитационных консилиумов) не реже 1 раза в неделю с последующей оценкой достижения запланированного результата на каждом этапе медицинской реабилитации и коррекцией назначений.

Ежедневные реабилитационные мероприятия для ребенка с поражением центральной и/или периферической нервной системы инфекционного

характера планируются с учетом этапа реабилитации и занимают в среднем 2–2,5 ч. Мероприятия предусматривают использование не более 2 физиотерапевтических факторов, 1–2 методов лечебной физкультуры и/или остеопатии, а также занятия с психологом или логопедом.

В комплексе медицинской реабилитации детей с последствиями нейроинфекций используются высокотехнологичные методы, совмещающие роботизированную механотерапию с технологией функциональной электростимуляции и биологической обратной связью, коррекция локальной спастичности введением ботулинического токсина, мобильное физиотерапевтическое оборудование, методы прикладной кинезитерапии, медицинский массаж, остеопатические методики и рефлексотерапия, а также сеансы логопедической коррекции (в том числе логопедический массаж), когнитивный тренинг и медикаментозное лечение.

С целью персонализации процесса медицинской реабилитации в клинике Центра используется диагностическое исследование с применением оптической топографии и стабилотрии, а также метод диагностической магнитной стимуляции, что позволяет контролировать эффективность проведенного курса МР и своевременно корректировать программу реабилитации.

Перед выпиской больного из стационара членами мультидисциплинарной бригады совместно оценивается степень восстановления нарушенных болезнью функций ребенка, прогнозируется возможность дальнейшей нормализации функций и составляются рекомендации для проведения реабилитационного лечения на последующих этапах.

Таким образом, в клинике Детского научно-клинического центра инфекционных болезней разработан и внедрен алгоритм организации системы медицинской реабилитации детей с последствиями нейроинфекций, включающий реабилитационные мероприятия первого и второго этапов в условиях отделения нейроинфекций и органической патологии ЦНС и отделения медицинской реабилитации, позволяющий максимально использовать лечебно-диагностические, материально-технические и кадровые ресурсы учреждения для ранней компенсации нарушенных функций нервной системы и предотвращения инвалидизации данной категории больных детей.

Автор:

Самойлова Ирина Геннадьевна – главный врач клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-12-67, e-mail: klinika@niidi.ru

Литература

1. Матковский, В.С. Основные направления научных исследований по реабилитации инфекционных больных / В.С. Матковский, Ю.В. Лобзин // Воен.-мед.журн. — 1982. — №4. — С. 38–41
2. Лобзин, Ю.В. Реабилитация и диспансеризация инфекционных больных / Ю.В. Лобзин, В.И. Захаров. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 216 с.
3. Современные технологии восстановительного лечения детей и подростков в условиях местного санатория: метод. пособие / О.Б. Анфиногенова [и др.]. — Кемерово, 2007. — 87 с.
4. Рожавский, Л.А. Некоторые аспекты состояния здоровья подростков Ленинградской области / Л.А. Рожавский // Здравоохранение Российской Федерации. — 2007. — № 1. — С. 36.
5. Ступак, В.С. Организационные технологии динамического наблюдения за детьми раннего возраста с перинатальными заболеваниями / В.С. Ступак, О.М. Филькина // Дальневосточный медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 83–86.
6. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. — 2014. — Т. 13. — № 1. — С. 8–18.
7. Пронина, Е.В. К вопросу об организации отделений реабилитации для детей — реконвалесцентов инфекционных заболеваний / Н.В. Скрипченко [и др.] // Детские инфекции. — 2014. — Т. 13, № 4. — С. 50–55.
8. Авдеева, М.В. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты первичной профилактики с учетом возрастного фактора / М.В. Авдеева, В.Б. Войтенков, И.Г. Самойлова // Успехи геронтологии. — 2013. — Т. 26, № 3. — С. 481–486.

References

1. Matkovsky V.S Lobzin Yu.V. Voenno-Medicinskiy zhurnal. 1982; 4:38-41.
2. Lobzin Yu.V., Zaharov V.I. Rehabilitation and prophylactic medical examination of infectious patients: Hippocrates; St.Petersburg; 1994 (in Russian).
3. Anfinogenova O.B, Achkasova A.A., Rudaeva E.G. et al. Modern technologies of regenerative treatment of children and adolescents in the local sanatorium:Kemerovo; 2007 (in Russian).
4. Rozhavskij L.A. Zdravoohranenie Rossijskoj Federacii. 2007; 1: 36(in Russian).
5. Stupak V.S., Fil'kina O.M. Dal'nevostochnyj medicinskiy zhurnal. 2008; 4: 83-86 (in Russian).
6. Skripchenko N.V., Lobzin Ju.V., Ivanova G.P. et al. Detskie infekcii. 2014; 13, 1:18-8 (in Russian).
7. Pronina E.V., Skripchenko N.V., Ivanova M.V., Gonchar N.V. et al. Detskie infekcii. 2014; 13, 1:50-5 (in Russian).
8. Avdeeva M.V., Voytenkov V.B., Samoylova I.G. Verification of risk factors and aspects of primary prevention depending on the age. Advances in Gerontology. 2013; 26(3): 481-486. (In Russian).

СКРЫТАЯ («ОККУЛЬТНАЯ») HBV-ИНФЕКЦИЯ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

И.А. Габдрахманов¹, К.В. Козлов¹, К.В. Жданов¹, Д.А. Гусев², А.В. Семенов³, Ю.В. Останкова³,
В.С. Сукачев¹, Д.М. Шахманов¹, С.С. Жабров¹, И.М. Юркаев¹, Г.А. Жанарстанова¹,
Т.М. Зубик¹, К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹

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

² Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,
Санкт-Петербург, Россия

Occult HBV-infection (clinical report)

I.A. Gabdrakhmanov¹, K.V. Kozlov¹, K.V. Zhdanov¹, D.A. Gusev², A.V. Semenov³, Yu.V. Ostankova³, V.S. Sukachev¹,
D.M. Shakhmanov¹, S.S. Zhabrov¹, I.M. Yurkaev¹, G.A. Zhanarstanova¹, T.M. Zubik¹, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Lyashenko¹

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

² Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

В связи с открытием во второй половине XX в. кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК (ккзДНК) вируса гепатита В (ВГВ, HBV) и установлением ее важной роли в развитии инфекционного процесса при хроническом гепатите В (ХГВ) в настоящее время активно обсуждается вопрос о выделении в естественном течении хронического гепатита В так называемой пятой фазы — оккультной (скрытой) HBV-инфекции, которая характеризуется наличием вирусной ДНК в печени (с определяемой или неопределяемой ДНК HBV в сыворотке крови) у пациентов с отрицательным тестом на HBsAg [1, 2, 7, 8].

Скрытая HBV-инфекция может развиваться у пациентов, перенесших острый гепатит В, у пациентов с ХГВ, у которых произошла элиминация HBsAg и у серонегативных пациентов, инфицированных малыми количествами вируса, недостаточными для формирования иммунного ответа. Наличие оккультной HBV-инфекции было предположено в 1970-х гг., однако серьезные исследования по этой проблеме стали проводиться с 1999 г., когда «The New England Journal» опубликовал статью с результатами анализа гепатобиоптатов на геном HBV у отрицательных по HBsAg пациентов с хроническим гепатитом В. Это исследование показало, что оккультная HBV-инфекция может приводить к циррозу печени, кроме того, при скрытой HBV-инфекции было установлено отсутствие в геноме вируса гепатита В генетических мутаций, способных препятствовать репликации вируса, а также синтезу HBsAg [1, 5].

Механизмы, приводящие к развитию скрытой HBV-инфекции, ещё требуют прояснения, но очевидно, что свойства вируса (т. е. генетическая гетеро-

генность HBV) не играют существенной роли в большинстве случаев, тогда как факторы хозяина, по-видимому, оказывают основное воздействие, подавляющее вирусную активность. В случае нарушения равновесия во взаимоотношениях между хозяином и вирусом может происходить реактивация вируса и развитие «типичного» гепатита В. Это может быть следствием изменения иммунного статуса пациента с оккультной HBV-инфекцией, в том числе при назначении иммуносупрессивной терапии. Также известно, что переливание крови и трансплантация печени от донора с оккультной HBV-инфекцией может вызвать у реципиента развитие гепатита В. Скрытая HBV-инфекция представляет большую проблему в связи с неэффективностью для ее лечения доступных на сегодняшний день противовирусных препаратов. Наконец, оккультная HBV-инфекция важна как предиктор развития гепатоцеллюлярного рака [2, 6, 9].

В настоящей статье рассмотрен клинический случай скрытой («оккультной») HBV-инфекции.

Больной Н. 38 лет. В 2010 г. во время углубленного медицинского обследования впервые был получен сомнительный результат при исследовании крови на HBsAg. Двообследование не проводилось. В 2014 г. пациент находился на лечении в одной из хирургических клиник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (ВМедА) с диагнозом «лимфаденопатия неясного генеза», где при обследовании также получен сомнительный результат анализа крови на HBsAg, ДНК HBV в ПЦР не обнаружена. Пациент был направлен на обследование в клинику инфекционных болезней ВМедА. На момент осмотра пациент предъявлял жалобы на чувство тяжести в правом

подреберье при погрешности в диете. При объективном осмотре клинически значимой патологии со стороны органов и систем выявлено не было.

В общем анализе крови эритроциты $5,3 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 137 г/л, тромбоциты $232 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,8 \times 10^9/л$ (сегментоядерные 58%, лимфоциты 32%, моноциты 10%), СОЭ 3 мм/ч. В общем анализе мочи без патологии. В биохимическом анализе крови: глюкоза 4,21 ммоль/л (4,2–6,4 ммоль/л), ГГТП 44 МЕ/л (8–63 МЕ/л), билирубин общий 19,5 мкмоль/л (6,8–26 мкмоль/л), билирубин прямой 2,1 мкмоль/л (0–7 мкмоль/л), общий белок 81,4 г/л (63–87 г/л), АЛТ 43,3 МЕ/л (10–50 МЕ/л), АСТ 29,6 МЕ/л (10–50 МЕ/л), щелочная фосфатаза 78 МЕ/л (45–129 МЕ/л), амилаза 72,5 МЕ/л (28–100 МЕ/л), мочевины 3,9 ммоль/л (3–8,4 ммоль/л). В ПЦР ДНК HBV не обнаружена. Анализ крови на HBsAg, анти-HCV отрицательный. Выявлены антитела класса IgG к HBcorAg. Для исключения аутоиммунного поражения печени был проведен скрининг аутоиммунных заболеваний печени, включающий выявление антител к гладким мышцам (АГМА), антител к митохондриям (АМА), антител к микросомам печени и почек (LKM), антител к париетальным клеткам желудка, а также определение антинуклеарного фактора на клеточной линии HEp-2 (АНФ). При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости патологических изменений не обнаружено. Выполнена пункционная биопсия печени. При гистологическом исследовании гепатобиоптата выявлен хронический активный гепатит со слабовыраженной активностью (ИГА 4 балла по Knodell) и слабым фиброзом (F1 по METAVIR). Исследование концентрации кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК HBV в гепатобиоптате: 0,603 копий/клетку. Выполнено секвенирование генома HBV, полученного из гепатобиоптата: при анализе представленной нуклеотидной последовательности в сравнении с последовательностью AB263405.1 субтипа D1 были выявлены следующие мутации. В сайте, кодирующем вход вируса в клетку С2885А, замены аминокислоты не обнаружено. В преS2/S-гена промоторе А3002Т — приводит к замене тирозина на фенилаланин. В 5'-конце преS2-гена G133A, T136A, T145A, G148A — замен аминокислот не установлено. В представленном образце не было выявлено мутаций, обуславливающих способность ВГВ к «диагностическому ускользанию».

Таким образом, было предположено, что в данном случае пациент переносит скрытую («оккультную») HBV-инфекцию, причем невозможность сероидентификации вируса не связана с так называемыми мутациями «ускользания» и, вероятно, связана с естественным течением заболевания. По результатам проведенного обследования был вынесен диагноз: Хронический гепатит В (HBsAg «–», ДНК HBV «–», анти-HBcor Ig G «+», ккзДНК в гепатобиоптате «+») со слабовыраженной активностью (4 балла по Knodell) и слабым фиброзом (F1 по METAVIR).

Приведенный клинический пример свидетельствует о том, что наличие у пациента клинико-лабораторных и инструментальных признаков хронического диффузного воспаления в ткани печени при отсутствии HBsAg, анти-HCV, анти-HDV, ДНК HBV и наличии анти-HBcor Ig G в сыворотке крови требует, в том числе, проведения исследования биоптата печени на содержание кольцевой ковалентно-замкнутой ДНК (ПЦР) для исключения скрытой HBV-инфекции [1, 3]. Своевременная диагностика данного состояния требует динамического наблюдения за такими пациентами, что в конечном итоге существенно повлияет на исход заболевания.

Литература

1. Габдрахманов, И.А. Клинико-вирусологическая и морфологическая характеристика хронического гепатита В на различных фазах заболевания : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Габдрахманов. — СПб., 2016. — 12 с.
2. Габдрахманов, И.А. Взаимосвязь кольцевой ковалентно-замкнутой дезоксирибонуклеиновой кислоты и клинико-вирусологических показателей у больных хроническим вирусным гепатитом В / И.А. Габдрахманов [и др.] // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2016. — № 1. — С. 234–241.
3. Габдрахманов, И.А. Взаимосвязи вирусологических и морфологических показателей в фазах иммунного контроля и реактивации у больных хроническим гепатитом В / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 37–43.
4. Bes, M. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection / M. Bes [et al.] // Journal of hepatology. — 2012. — Vol. 56, №. 4. — P. 765–774.
5. Cacciola, I. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 341, № 1. — P. 22–26.
6. Mason, A.L. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B surface antigen / A.L. Mason [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, №. 6. — P. 1736–1742.
7. Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo [et al.] // Journal of hepatology. — 2008. — Vol. 49, №. 4. — P. 652–657.
8. Torbenson, M. Occult hepatitis B / M. Torbenson, D.L. Thomas // The Lancet infectious diseases. — 2002. — Vol. 2, №. 8. — P. 479–486.
9. Wong, D.K.H. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma / D.K.H. Wong [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54, №. 3. — P. 829–836.

References

1. Gabdrakhmanov, I.A. Kliniko-virusologicheskaja i morfolo-gicheskaja harakteristika hronicheskogo gepatita B na razli-chnyh fazah zabolevaniya: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk / I.A. Gabdrakhmanov. — SPb., 2016. — 12 s.
2. Gabdrakhmanov, I.A. Vzaimosvjaz kolcevoj kovalentno-zamknutoj dezoksiribonukleinovoj kisloty i kliniko-viruso-logicheskix pokazatelej u bol'nyh hronicheskim virusnym gepatitom V / I. Gabdrakhmanov, K. Kozlov, V. Sukachev i dr. // Vestnik Rossijskoj Voenno-medicinskoj akademii. — 2016. — №1. — S. 234-241.

3. Gabdrahmanov, I.A. Vzaimosvjazi virusologicheskikh i morfologicheskikh pokazatelej v fazah immunnogo kontrolja i reaktivacii u bol'nyh hronicheskim gepatitom V / I. Gabdrahmanov, A.Semenov, Ju. Ostankova, K. Kozlov i dr. // Zhurnal infektologii — 2015. — T. 7, №4. — S. 37–43.

4. Bes, M. T cell responses and viral variability in blood donation candidates with occult hepatitis B infection / M. Bes, V. Vargas, M. Piron [et al.] // Journal of hepatology. — 2012. — Vol. 56, №. 4. — P. 765–774.

5. Cacciola, I. Occult hepatitis B virus infection in patients with chronic hepatitis C liver disease / I. Cacciola, T. Pollicino, G. Squadrito [et al.] // New England Journal of Medicine. — 1999. — Vol. 341, №. 1. — P. 22–26.

6. Mason, A.L. Molecular basis for persistent hepatitis B virus infection in the liver after clearance of serum hepatitis B

surface antigen / A.L. Mason, L. Xu, L. Guo [et al.] // Hepatology. — 1998. — Vol. 27, №. 6. — P. 1736–1742.

7. Raimondo, G. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection / G. Raimondo, J.P. Alain, M.R. Brunetto [et al.] // Journal of hepatology. — 2008. — Vol. 49, №. 4. — P. 652–657.

8. Torbenson, M. Occult hepatitis B / M. Torbenson, D.L. Thomas // The Lancet infectious diseases. — 2002. — Vol. 2, №. 8. — P. 479–486.

9. Wong, D.K.H. Occult hepatitis B infection and HBV replicative activity in patients with cryptogenic cause of hepatocellular carcinoma / D.K.H. Wong, F.Y. Huang, C.L. Lai [et al.] // Hepatology. — 2011. — Vol. 54, №. 3. — P. 829–836.

Авторский коллектив:

Габдрахманов Ильнур Агисович — начальник научно-исследовательской лаборатории НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-921-885-37-57, e-mail: ilnur87rahmanov@yandex.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: kosttiak@mail.ru

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)407-83-58, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: alexsemenov@yahoo.com

Останкова Юлия Владимировна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Шахманов Дмитрий Михайлович — 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)271-87-26, e-mail: Dmitry.shakhmanov@gmail.com

Жабров Сергей Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: 812-77@mail.ru

Юркаев Игорь Михайлович — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: Valerka.07@mail.ru

Жанарстанова Галина Альбертовна — врач отделения диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов Центра клинической и лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: galz@nwgsn.ru

Зубик Терентий Михайлович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26

К 80-ЛЕТИЮ ВИТАЛИЯ ВЛАДИМИРОВИЧА НЕЧАЕВА

2 марта 2017 г. исполнилось 80 лет Виталию Владимировичу Нечаеву — доктору медицинских наук, заслуженному работнику высшей школы, профессору кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова

Виталий Владимирович родился 2 марта 1937 г. в Ярославской области. После окончания начальной школы он приехал в Ленинград и поступил учиться в ремесленное училище, которое не окончил в связи с болезнью. Вердикт врачей — сменить профессию на «сидячую» работу в теплом помещении. Окончив курсы бухгалтеров, он оказался в бухгалтерии Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института (ЛСГМИ), в которой, работая помощником бухгалтера, одновременно учился в вечерней школе рабочей молодежи. Постоянное общение по бухгалтерии с врачами клиник и преподавателями кафедр привели его к мысли о поступлении в ЛСГМИ, что он и осуществил в 1958 г. после окончания вечерней школы. В студенческие годы ему пришлось совмещать учебу с работой в бухгалтерии, а после 4-го курса — медбратом в кардиологической клинике. После окончания института появилось желание продолжать учебу, и он поступил в клиническую специординатуру на кафедре эпидемиологии, которую окончил в 1966 г. Начал работать последовательно ассистентом, потом доцентом этой кафедры. Защитив кандидатскую (1971 г.), а затем и докторскую диссертации (1988 г.), В.В. Нечаев назначен, а затем и избран заведующим первой в России кафедры тропической медицины и гигиены жарких стран, предназначенной для подготовки студентов из зарубежных стран. В 1991 г. ему было присвоено звание профессора по специальности «эпидемиология».

Богатый опыт преподавания эпидемиологии и талант педагога позволили коллективу под его руководством создать оригинальную программу подготовки иностранных студентов, методические разработки лекций, практических занятий (рабочие тетради), написать и издать учебные пособия, в том числе и на английском языке. Помимо студентов, на кафедре проходили подготовку по тропической медицине преподаватели кафедр инфекционных болезней вузов Российской Федерации. В.В. Нечаев — инициатор проекта подготовки в России студентов и врачей по медицине



путешествий на додипломном (элективы) и последипломном уровне, одним из первых в стране он занялся проблемой социально-значимых сочетанных инфекций на примере вирусных гепатитов и туберкулеза. Для подготовки студентов и врачей при участии и под редакцией профессора В.В. Нечаева издано более 30 лекций и учебно-методических пособий.

В.В. Нечаев — автор и соавтор более 430 печатных научных работ, в том числе 11 монографий, посвященных проблемам эпидемиологии хронических вирусных гепатитов (Хронические заболевания печени, 2000; Основы клинической гепатологии, 2005), эпидемиологии неинфекционных заболеваний на примере бронхоаллергозов, социально-значимых сочетанных инфекций. В итоге изучения социально-значимых инфекций появи-

лась двухтомная монография в 2011 г. Последняя серия работ (2015–2016 гг.), состоящая из 5 книг, посвящена медицине путешествий. В ней раскрыты современные особенности респираторных, диарейных, энтеровирусных, гемоконтактных заболеваний и геморрагических лихорадок у туристов и мигрантов в современный период глобализации эпидемического процесса.

Научная деятельность профессора В.В. Нечаева тесно связана с подготовкой аспирантов. Из 29 выполненных и защищенных диссертантов 14 были иностранными гражданами, в том числе 7 из Вьетнама, остальные из африканских стран — Конго, Мадагаскара, Нигерии и Йемена. Из его учеников во Вьетнаме один (доктор Лан) работает директором института Пастера в Хошимине, другой (доктор Кань Фу) — заместителем директора медицинского института, двое — в НИИ эпидемиологии (г. Ханой) и Минздраве Республики Вьетнам, трое — преподавателями медицинского университета в г. Хошимин.

Тематика диссертационных исследований посвящена эпидемиологии вирусных гепатитов, ли-

хорадки денге, японского энцефалита, шистосомозов и других сочетанных инфекций.

Педагогический опыт В.В. Нечаев в 1970–1980-е гг. сочетал с практической деятельностью в студенческих строительных отрядах (ССО), приобретая навыки организаторской работы на уровне районных, областных отрядов и Ленинградского объединенного отряда. В течение ряда лет он возглавлял передвижные противэпидемические бригады в Астраханской и Ленинградской областях, проводя в отрядах профилактические и противэпидемические мероприятия.

За многолетнюю трудовую деятельность профессор В.В. Нечаев награжден медалью «Ветеран труда», медалью «В память 300-летия Санкт-Петербурга». Ему присвоено звание «Заслуженный работник высшей школы».

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет Виталия Владимировича с юбилеем и желает ему здоровья, творческого долголетия и успехов во всех делах и начинаниях.

К 70-ЛЕТИЮ АКАДЕМИКА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ЮРИЯ ЛЕОНИДОВИЧА ШЕВЧЕНКО

7 апреля 2017 г. исполняется **70 лет** выдающемуся ученому и хирургу, талантливому клиницисту, педагогу, организатору военного и гражданского здравоохранения, образования, академику Российской академии наук, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному врачу Российской Федерации, заслуженному деятелю науки Российской Федерации, лауреату Государственной премии Российской Федерации, генерал-полковнику медицинской службы **Юрию Леонидовичу Шевченко**.

Ю.Л. Шевченко родился в городе Якутске в семье военнослужащих. Трудовой путь начал после окончания школы матросом на судах Азовско-Черноморского бассейна. В 1966–1968 гг. проходил срочную службу; в этот период окончил военно-фельдшерское училище. В 1968 г. поступил в Военно-медицинскую академию имени С.М. Кирова (ВМедА), после успешного окончания которой в 1974 г. служил командиром оперативно-перевязочного взвода отдельного медицинского батальона. С 1975 г. — сотрудник кафедры и клиники госпитальной (торакальной) хирургии ВМедА, прошел путь от клинического ординатора до старшего преподавателя кафедры. Особенное влияние на становление Ю.Л. Шевченко как хирурга-клинициста оказали академик И.С. Колесников, профессор Н.В. Путов, профессор М.И. Лыткин.

В 1991 г. Юрий Леонидович возглавил кафедру и клинику сердечно-сосудистой хирургии имени академика П.А. Куприянова, а в апреле 1992 г. стал начальником Военно-медицинской академии и председателем ее ученого совета. Возглавляя ВМедА, Ю.Л. Шевченко в воспитательной работе уделял большое внимание высокой духовности и нравственности будущих военных медиков, восстановлению лучших традиций гуманизма и самопожертвования российских врачей. По его инициативе и авторскому проекту на территории академии был открыт первый в мире мемориал «Медикам мира, павшим в войнах», а городской площади, на которой расположен памятник, присвоено название «Площадь военных медиков». На территории бывшей Военно-морской медицинской академии был открыт мемориальный памятник легендарному «сталинградскому курсу», большая часть выпускников которого героически погибла в Великой Отечественной войне.



С 1992 г. Ю.Л. Шевченко — представитель Российской Федерации в Международном комитете военной медицины. Он явился инициатором создания международного движения «В защиту военных врачей», развития международного военно-медицинского сотрудничества в стране и успешной реализации крупных международных программ.

5 июля 1999 г. Указом Президента Российской Федерации Ю.Л. Шевченко назначен министром здравоохранения России, при этом до декабря 2000 г. он оставался начальником ВМедА и руководителем кафедры и клиники сердечно-сосудистой хирургии.

Ю.Л. Шевченко — автор концепции здравоохранения России как системы жизнеобеспечения, фактора национальной безопасности, главного приоритета государства. Являясь членом Правительства РФ, он уделял особое внимание развитию системы здравоохранения регионов России, в ходе многочисленных поездок по стране неоднократно лично оперировал на сердце и магистральных сосудах, добивался внедрения самых передовых технологий в регионах. По его инициативе Совет безопасности Российской Федерации в 1999 г. рассмотрел вопрос «О законодательной деятельности по решению проблемы национальной безопасно-

сти в области охраны здоровья граждан Российской Федерации». Ю.Л. Шевченко непосредственно участвовал в разработке целого ряда федеральных целевых программ, принятых Правительством Российской Федерации, по отдельным проблемам сохранения и укрепления здоровья, профилактики заболеваний населения России, в том числе сахарного диабета, туберкулеза, ВИЧ-инфекции, а также создания эффективной системы вакцинопрофилактики населения.

С октября 2000 г. Ю.Л. Шевченко — заведующий кафедрой факультетской хирургии Московской медицинской академии (ММА) им. И.М. Сеченова, одновременно — директор Научно-исследовательского института грудной хирургии на базе ММА им. И.М. Сеченова.

В 2002 г. им организован Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова Минздрава России, президентом которого он был единогласно избран на заседании расширенного состава ученого совета центра.

Научный путь Ю.Л. Шевченко отличает необыкновенная широта исследовательского поиска и творческой мысли. Оставаясь неизменно верным проблемам кардиохирургии, он исследовал аномалии развития легких, пневмомиозы (материалы легли в основу двух глав руководства для врачей «Хирургия легких и плевры», 1988). Им внесен существенный вклад в хирургическое лечение врожденных пороков сердца: разработана пластика дефектов перегородок камер сердца с помощью аутоперикарда.

Талант ученого проявился в способности видеть всю глубину научной проблемы в частных вопросах. Так, в казалось бы отдельном, хирургическом методе лечения инфекционного эндокардита он увидел целое научное направление — гнойно-септическую кардиохирургию, став его основоположником. Ю.Л. Шевченко обладает самым большим в мире опытом хирургического лечения этой тяжелой категории больных (свыше 7000 клинических наблюдений, в том числе более 3500 оперированных больных).

Нестандартный подход к проблеме внутрисердечной инфекции позволил ему разработать концепцию санирующего эффекта искусственного кровообращения, обосновать и внедрить принцип комплексной санации камер сердца. Разработана программа реабилитации и диспансерного наблюдения пациентов, перенесших инфекционный эндокардит. Она легла в основу подготовленной им главы в руководство для врачей «Медицинская реабилитация».

Беспрецедентный по объему и уникальный по содержанию личный опыт Ю.Л. Шевченко изложил в монографии «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита», которая была пере-

ведена на английский язык и издана за границей. В 2015 г. вышло второе, дополненное издание, которое обрело формат энциклопедии по проблеме внутрисердечной инфекции уже под названием «Хирургическое лечение инфекционного эндокардита и основы гнойно-септической кардиохирургии».

Ю.Л. Шевченко по праву считается одним из основоположников отечественной кардионеврологии. Его многолетний хирургический опыт и плодотворное сотрудничество с ведущими невропатологами легли в основу ряда монографий.

Широкомасштабные исследования проводились по проблемам сосудистой хирургии. Изучены особенности оперативных вмешательств при генерализованных формах атеросклеротического поражения артерий. Реализована программа фундаментальных исследований в области флебологии. Под редакцией Ю.Л. Шевченко был издан ряд уникальных монографий, одна из них — «Основы клинической флебологии» — выдержала 2 издания.

Он стал одним из редакторов фундаментального научного труда «Здравоохранение России. XX век» (2001), в котором впервые проанализировано развитие здравоохранения России на протяжении XX века, в том числе наиболее острые проблемы охраны здоровья, связанные с политическими и социально-экономическими процессами последнего десятилетия минувшего века.

Как руководитель крупных научно-педагогических хирургической и кардиохирургической школ России Ю.Л. Шевченко подготовил к защите более 80 кандидатских и докторских диссертаций. На протяжении многих лет он являлся председателем специализированных диссертационных советов по хирургии и сердечно-сосудистой хирургии Военно-медицинской академии, Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, а в настоящее время возглавляет объединенный диссертационный совет Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова и Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского. Идейный вдохновитель, организатор и президент Конгресса хирургов с международным участием «Хирургия XXI век — от традиции к инновациям» (2016).

Опубликовал более 800 научных и учебно-методических работ, в том числе 32 монографий. Примечательно, что двухтомный учебник «Частная хирургия» под его редакцией выдержал два издания. В настоящее время подготовлено третье, переработанное издание.

Учредитель и председатель наградного комитета Международной Пироговской премии (2010) — наиболее почетной хирургической награды, жа-

луемой ученым любой страны мира «за беспрецедентный для человечества личный вклад в развитие мировой медицины и верность профессии», целью которой стало, наряду с увековечиванием памяти великого ученого и общественного деятеля Николая Ивановича Пирогова, способствование развитию научного и духовного наследия Н.И. Пирогова и в связи с 200-летием со дня его рождения.

Учредил собственную Премию академика Юрия Шевченко (2015 г.) для медиков всех специальностей «за милосердие и труды». Именно пример в служении медицине и стал основополагающим при выборе номинантов этой почетной премии ее основателем.

Ю.Л. Шевченко — доктор медицинских наук, доктор богословия, профессор, академик РАН, академик и вице-президент Российской академии естественных наук, академик Военно-медицинской академии, академик Международной академии наук по экологии, безопасности человека и природы, генерал-полковник медицинской службы, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный врач РФ, лауреат Государственной премии РФ (2000 г.). Он член координационного комитета Научного совета Российской академии наук по физиологическим наукам, президент Российской ассоциации хирургов имени Н.И. Пирогова, председатель созданного им международного наградного комитета «Международной награды

академика Бориса Петровского» — золотой медали «Выдающемуся хирургу мира», член президиума Российского общества врачей, член правления Российской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов Санкт-Петербургского хирургического общества имени Н.И. Пирогова, член Европейской ассоциации сердечно-сосудистых хирургов, ассоциации торакальных хирургов США. Лауреат международной награды для хирургов Майкла Дебейки (1996 г.) и Международной награды имени Рудольфа Вирхова (1999 г.). Награжден орденом Министерства обороны США за вклад в развитие военной медицины (1998 г.). Почетный профессор и доктор ряда российских и зарубежных институтов, университетов и академий.

Награжден орденом Русской православной церкви святого благоверного князя Даниила Московского III степени (1998 г.), международным орденом святого Константина Великого (1998 г.), золотой медалью Петра Великого «За заслуги в деле возрождения науки и экономики России» Международной академии наук о природе и обществе (1995 г.), золотой медалью Российской академии естественных наук (1999 г.), премией РАМН имени Н.А. Семашко (2002 г.), золотой медалью имени профессора В.И. Колесова «За значительный вклад в развитие кардиоваскулярной хирургии» (2016 г.) и многими другими наградами.

31 января 2017 г. на базе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней состоялся **Совет экспертов «Вакцинопрофилактика ветряной оспы в Санкт-Петербурге: актуальность проблемы и пути её решения»**. В Совете приняли участие сотрудники центра: директор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., главный внештатный специалист КЗ СПб по инфекционным болезням Юрий Владимирович Лобзин; ученый секретарь доцент к.м.н. Валерий Михайлович Волжанин; и.о. руководителя отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы, к.м.н. Марина Витальевна Иванова; руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний, профессор, д.м.н., главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Сусанна Михайловна Харит; начальник отдела эпидемического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу Ирина Григорьевна Чхинджерия; заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга Яна Станиславовна Кабушка; 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, профессор, д.м.н. Владимир Николаевич Тимченко; начальник кафедры (начальник клиники) инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, главный инфекционист Министерства обороны Российской Федерации, член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. Константин Валерьевич Жданов; заместитель председателя Постоянной комиссии по социальной политике и здравоохранению Законодательного собрания Санкт-Петербурга Александр Борисович Егоров; директор центра санитарного просвещения Санкт-Петербурга д.м.н. Владимир Евгеньевич Жолобов.

Заслушав и обсудив вопрос эпидемиологической ситуации по ветряной оспе в Санкт-Петербурге и России, тяжесть течения инфекции, экономическое бремя для здравоохранения, возможность и эффективность специфической профилактики данной инфекции в регионе, экспертный совет констатировал, что заболеваемость ветряной оспой остается самой высокой среди всех капельных инфекций после ОРЗ, составляя более 600–800 на 100 000 тыс. населения в среднем по РФ. В Санкт-Петербурге в 2015 г. заболеваемость ветряной оспой составила 751,5 на 100 тыс. населения (38 565 случаев). В структуре заболевших пре-

обладают дети 3–6 лет, показатели заболеваемости в этой возрастной группе колеблются от 4594,3 на 100 тыс. детей этого возраста в Кронштадтском районе до 15169,4 на 100 тыс. в Колпинском и 18818,8 на 100 тыс. — в Выборгском, с максимальным уровнем 34301,8 на 100 тыс. в Курортном районе. Второй по уровню показатель заболеваемости имеют школьники. Выборочный анализ, проведенный в одной из школ Санкт-Петербурга, показал, что в первом классе болели ветряной оспой 36,7% детей, в 11 классе — 16,7%.

В Вооруженных силах призывники, не болевшие ветряной оспой, за счет особенностей размещения формируют заболеваемость в 4–5 раз более высокую, чем это характерно для данной возрастной категории в гражданских условиях.

Анализ клинических проявлений ветряной оспы свидетельствует о высокой частоте осложнений, приводящей к госпитализации 5–6% заболевших. В последние 7 лет, по данным стационаров города (Детская инфекционная больница № 5 и Детский научно-клинический центр инфекционных болезней), возрастает госпитализация пациентов с неврологическими осложнениями ветряной оспы, в числе которых 12–17 случаев энцефалита. Энцефалиты возникают у детей разного возраста, с 1 года до 17 лет, но 29,3–40% случаев неврологических осложнений при ветряной приходится на возраст 3–7 лет. После перенесенной в детстве ветряной оспы вирус сохраняется на всю жизнь в ганглиях спинного мозга, приводя к «опоясывающему герпесу» в более старшем возрасте, что увеличивает бремя заболевания. Особую группу риска по тяжелому течению заболевания и летальным исходам составляют пациенты с иммунодефицитными состояниями, онкологическими заболеваниями, получающие иммуносупрессивную терапию.

Экономическое бремя ветряной оспы не снижается, и она занимает в последние годы устойчивое 3-е место в рейтинговой оценке экономического ущерба, наносимого инфекционными болезнями, уступая только острым респираторным инфекциям и острым кишечным инфекциям неясной этиологии (Государственный доклад 2016 г. «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году»). Ущерб от ветряной оспы по стране в 2015 г. составил. 11 198 766,0 тыс. руб.

Единственной эффективной, безопасной и высокоэкономичной мерой первичной профилактики заболеваний, обусловленных вирусом *Herpes zoster*, является вакцинация. По заключению Государственного доклада Роспотребнадзора 2016 г., включение вакцинации против ветряной оспы в региональные календари в Москве и Свердловской области позволило изменить тенденцию динами-

ки заболеваемости в этих регионах. Вакцинация против ветряной оспы, как и против ротавирусной инфекции, названа как перспектива развития календаря прививок к 2019 г. В настоящее время вакцинация включена в раздел национального календаря по эпидемическим показаниям (приказ МЗ РФ от 21.03.14 г. № 125Н), т.е. возложена на регионы. Приказом определена необходимость профилактики ветряной оспы по эпидемическим показаниям лицам групп риска, в том числе подлежащим призыву на военную службу.

При внедрении вакцинации по рекомендации ВОЗ должен быть достигнут и поддерживаться высокий уровень охвата прививками (более 80%).

Принимая во внимание актуальность и эффективность вакцинации против ветряной оспы, в городе могут быть предложены следующие варианты ее реализации в рамках дополнительной программы иммунизации.

В 2017 г. в соответствии с «Национальным календарем профилактических прививок по эпидемическим показаниям» провести вакцинацию юношей, подлежащих призыву (20 % когорты призывников (в соответствии с данными Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу)), что потребует при однократной вакцинации — 1200 доз вакцины (затраты составят 2,4 млн руб.).

В 2018 г. провести вакцинацию не болевших школьников 9 классов (15 лет) — 20% когорты, что потребует при однократной иммунизации 7068 доз вакцины (затраты составят 12,7 млн руб., чистая экономия — 58,3 млн руб. при интервале оценки 3 года), при двукратной — 14136 доз вакцины (затраты — 25,4 млн, экономия более 116,5 млн руб при интервале оценки 3 года). Это позволит охватить весь не болевший контингент 9 классов организованных коллективов: мальчики будут защищены перед призывом в армию, вакцинация девочек позволит в будущем снизить количество осложнений от ветряной оспы во время беременности и вспышек ветряной оспы в роддомах.

С 2018 г. начать также вакцинацию детей в возрасте 2 лет с 90% покрытием при двукратной схеме введения — 110 538 доз вакцины (затраты составят

199,0 млн, чистая экономия должна составить при интервале оценки 6 лет — 765,6 млн руб.), при однократной схеме введения — 55 269 доз вакцины (затраты составят 99,0 млн, чистая экономия должна составить при интервале оценки 3 года — 455,5 млн руб.). Данная вакцинация позволит создать иммунную прослойку детей через 2 года к моменту внедрения вакцинации от ветряной оспы в рамках НКП РФ, планируемую МЗ РФ с 2019 г., и значительно снизит риск смещения заболеваемости на старшие возрасты. Экономический расчет затрат и экономии представлен в таблице.

В качестве точек оценки эпидемиологической эффективности вакцинации принять: снижение заболеваемости ВО в когорте вакцинированных детей (ожидаемое снижение заболеваемости ВО) и снижение числа госпитализаций по поводу осложнений ВО в Санкт-Петербурге в когорте вакцинируемых детей.

Для реализации рассмотренных мер совет экспертов считает целесообразным:

1. Обратиться в КЗ СПб с предложениями:

— разработать программу дополнительной иммунизации жителей СПб в рамках «Программы развития здравоохранения до 2020 года», с включением поэтапного внедрения профилактики ветряной оспы у детей;

— представить данную программу на обсуждение вице-губернатору по социальной политике и здравоохранению и в комиссию ЗАКСа по социальной политике и здравоохранению для представления Правительству Санкт-Петербурга и решения вопроса о выделении дополнительных средств на ее реализацию (с 2017 г.);

— проводить образовательные мероприятия с медицинскими работниками по проблеме ВО, обратить особое внимание на подготовку врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов и детских медицинских сестер, осуществляющих вакцинацию.

2. Проводить санитарно-просветительскую работу среди населения по разъяснению необходимости проведения вакцинации ее эффективности и безопасности.

Подготовила профессор С.М. Харит

Таблица

Затраты и экономия при вакцинации против ветряной оспы детей Санкт-Петербурга

Подлежащие вакцинации	Число детей	Число доз вакцины	Затраты на вакцинацию, млн руб.	Предотвращенные затраты, млн руб.	Экономия, млн руб.	Интервал оценки в годах
Дети 2 и 6 лет	55 269	110 538	199	964,6	765,6	6
Дети 2 лет	55 269	55 269	99,5	555	455,5	3
15 лет	7068	7068	12,7	71	58,3	3
15 лет (двукратно)	7068	14 136	25,4	142	116,5	3
Призывник (20%)	1200	1200	2,4			

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. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантатов». — 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. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. 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, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).