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, № 2, 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 Климко 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 INFEKTOLOGII

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

Executive secretary
M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board
M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelenov 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. (Kazashstan)
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

16+

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Ванькова О.Е., Бруснигина Н.Ф.
Генетическое разнообразие цитомегаловирусов 5

Оригинальные исследования

Степанова Н.А., Галимзянов Х.М., Кантемирова Б.И.
Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз 13

Харит С.М., Рудакова А.В., Усков А.Н., Коновалова Л.Н., Лобзин Ю.В.
Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами.....17

Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М.
Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рибосомальной РНК.....23

Михайлов А.О., Попов А.Ф., Иванова Н.С., Симакова А.И.
Повреждения ДНК лимфоцитов при хронических вирусных гепатитах В, С 29

Колова И.С., Смирнова И.О., Теличко И.Н., Петунова Я.Г.
Факторы, определяющие назначение супрессивной противовирусной терапии пациентам с рецидивирующим генитальным герпесом 37

Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Лобзин Ю.В., Григорьев С.Г.
Предикторы формирования функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта после норовирусной инфекции у детей.....42

Нестеренко А.В., Зимина В.Н.
Особенности течения и эффективность лечения туберкулеза у беременных с различным ВИЧ-статусом.....48

Соболева Н.В., Карлсен А.А., Кожанова Т.В., Кичатова В.С., Клушкина В.В., Исаева О.В., Игнатьева М.Е., Романенко В.В., Ооржак Н.Д., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.
Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации 56

Южакова А.Г., Мартынова Г.П.
Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции: социальная значимость и эффективность.....65

CONTENTS

Review

Vankova O.E., Brusnigina N.F.
Cytomegalovirus genetic diversity 5

Original Research

Stepanova N.A., Galimzyanov Kh.M., Kantemirova B.I.
Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism.....13

Kharit S.M., Rudakova A.V., Uskov A.N., Konovalova L.N., Lobzin Yu.V.
The averted costs due to influenza vaccination with trivalent and quadrivalent vaccines 17

Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M.
Characteristics of intestinal microbiota of infants according to data of sequencing of the 16s RRNA gene.....23

Mikhailov A.O., Popov A.F., Ivanova N.S., Simakova A.I.
DNA damage in lymphocytes in chronic viral hepatitis B, C.....29

Kolova I.S., Smirnova I.O., Telichko I.N., Petunova Ya.G.
Factors affecting the purpose suppressive antiviral therapy for patients with recurrent genital herpes.....37

Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Lobzin Yu.V., Grigoriev S.G.
Predictors of formation of functional disorders of gastrointestinal tract after norovirus infection in children 42

Nesterenko A.V., Zimina V.N.
Features of the course and effectiveness of treatment of tuberculosis in pregnant women with different HIV status 48

Soboleva N.V., Karlsen A.A., Kozhanova T.V., Kichatova V.S., Klushkina V.V., Isaeva O.V., Ignatieva M.E., Romanenko V.V., Oorzhak N.D., Malinnikova E.Yu., Kuregyan K.K., Mikhailov M.I.
The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation.....56

Yuzhakova A.G., Martynova G.P.
Vaccine prevention of rotavirus infection: Social significance and effectiveness 65

Останкова Ю.В., Семенов А.В., Чурина М.А., Тотолян А.А.

Случаи неэффективной антиретровирусной терапии ВИЧ-1 у детей 72

Алсалих Н.Д., Сычев Д.А., Потемкин И.А., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.

Распространенность серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывающих в Российскую Федерацию....80

Эпидемиология

Пасечник О.А., Левахина Л.И., Тюменцев А.Т., Пиценко Н.Д.

Динамика и структура смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2006 – 2015 гг. 86

Полянина А.В., Быстрова Т.Н., Ефимов Е.И.

Научное обоснование системы эпидемиологического надзора и контроля гепатита Е на территории умеренного климата 93

Фармакоэкономика

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

Фармакоэкономические аспекты терапии ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты 101

История

Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л.

История отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования детского научно-клинического центра инфекционных болезней 111

Клинический случай

Вознюк И.А., Гневышев Е.Н., Онищенко Л.С., Гайкова О.Н., Нуралова И.В., Самарцев И.Н., Полтавский И.Д., Лизунов В.Ю.

Диагностика хламидийного энцефалита с использованием биопсии мозга....121

Хроника 129

Правила для авторов 134

Ostankova Yu.V., Semenov A.V., Churina M.A., Totolian A.A.

Cases inefficient antiretroviral therapy for HIV-1 in children 72

AlSalih N.D., Sychev D.A., Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.

The prevalence of serological markers of viral hepatitis among labor migrants arriving in the Russian Federation 80

Epidemiology

Pasechnik O.A., Levahina L.I., Tyumentsev A.T., Pitsenko N.D.

Dynamics and structure of mortality of patients with HIV infection in the Siberian federal district in 2006 – 2015 86

Polyanina A.V., Bystrova T.N., Efimov E.I.

Scientific basis of surveillance and control of hepatitis E in the temperate climate 93

Pharmacoeconomics

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

Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1) 101

History

Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A., Mukomolova A.L.

History of the department of virology and molecular and biological methods of investigation of pediatric research and clinical center for infectious diseases 111

Clinical Case

Voznyuk I.A., Gnevyshev E.N., Onishchenko L.S., Gaykova O.N., Nuralova I.V., Samartsev I.N., Poltavskiy I.D., Lizunov V.Yu.

Brain biopsy for diagnosis of chlamydia encephalitis....121

Chronicle 129

Instruction to autor 134

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-5-12

ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОВ

О.Е. Ванькова, Н.Ф. Бруснигина

Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н.Блохиной, Нижний Новгород, Россия

Cytomegalovirus genetic diversity

O.E. Vankova, N.F. Brusnigina

Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные данные литературы о генетическом разнообразии цитомегаловирусов (ЦМВ), циркулирующих в мире, рассмотрены различные подходы к генотипированию клинических изолятов цитомегаловирусов, дана характеристика основных полиморфных генов, используемых для штаммовой дифференциации, описаны особенности клинического течения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) у пациентов групп риска, обусловленной различными генотипами вируса. Информация о спектре циркулирующих цитомегаловирусных генотипов необходима для осуществления эпидемиологического надзора за ЦМВИ и разработки эффективной вакцины.

Ключевые слова: *цитомегаловирус, вирусный генотип, полиморфизм генов, распространенность ЦМВ генотипов.*

Abstract

The review article considers modern data of genetic variety cytomegalovirus , circulating in the world, various approaches to genotyping of cytomegalovirus clinical isolates are represented, the characteristic of basic polymorphic genes, used for strains differentiation is given, the linkage between the strain specific genotypes and the clinical manifestations of cytomegalovirus infection in patients of high-risk groups is described. The information of cytomegalovirus genotypes is necessary for realization cytomegalovirus infection-epidemiological surveillance and development of effective vaccine.

Key words: *cytomegalovirus, viral genotypes, gene polymorphisms, CMV genotype distribution.*

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) представляет серьезную проблему для современного здравоохранения. ЦМВИ относится к категории социально и экономически значимых инфекций с высокой пораженностью населения цитомегаловирусом (ЦМВ) как детей, так и взрослых, полиморфизмом клинических проявлений, многообразием путей и факторов передачи инфекции, высокой смертностью среди детей раннего возраста, трудностями интерпретации при сочетании ЦМВИ с другими заболеваниями.

ЦМВИ является наиболее частой врожденной вирусной патологией и основной причиной врожденных пороков развития у детей раннего возраста. Частота инфицирования плода колеблется в пределах от 6 до 53%, среди недоношенных детей — 70% [1].

Серьезной проблемой является заражение ЦМВ реципиентов крови. В нашей стране доноры пока не обследуются на ЦМВИ. В то же время известно, что при переливании крови от серопозитивных доноров заражается от 15 до 40% детей и 2—3% взрослых. Еще более сложные проблемы связаны с трансплантацией органов, поскольку фактором передачи инфекции может быть не только перелитая кровь, но и орган [2].

Цитомегаловирус (ЦМВ) — это крупный ДНК-содержащий вирус, относящийся, согласно номенклатуре Международного комитета, к виду Human herpesvirus 5, отряд Herpesvirales, семейство Herpesviridae, подсемейство Betaherpesvirinae, род Cytomegalovirus.

Геном ЦМВ значительно больше, чем геномы других герпес-вирусов, и представлен линейной молекулой ДНК размером 220—240 т.п.н. Кроме того, ЦМВ отличается от других герпес-вирусов тем, что содержит самое большое количество гликопротеинов, которые условно подразделяют на три комплекса: gC-I, gC-II и gC-III [3].

У ЦМВ определено 10 генов, для которых характерны полиморфизмы RL6, RL12, UL4, UL18, UL55(gB), UL73(gN), UL74(gO), UL139, UL144 и UL146 [3, 4, 5, 6]. Единой системы генотипирования ЦМВ на данный момент не существует, разные исследователи предлагают различные системы генотипирования, основанные на анализе гипервариабельных генов [3]. Характеристика гипервариабельных генов, используемых при генотипи-

ровании ЦМВ разными авторами, представлена в таблице 1.

Для дифференциации циркулирующих клинических изолятов ЦМВ используют различные методы анализа вариабельных генов: анализ полиморфизма длины рестрикционных фрагментов ДНК (ПДФ), секвенирование по Сэнгеру, генотип-специфический ПЦР-анализ, генотип-специфический ПЦР в реальном времени, массовое параллельное секвенирование (NGS). Предпочтительными являются методы анализа ДНК, основанные на секвенировании, с помощью которых было продемонстрировано большое генетическое разнообразие штаммов ЦМВ [3].

Гликопротеин gB кодируется геном UL55, относится к гликопротеиновому комплексу gC-I, играет значительную роль в присоединении и проникновении вируса в клетку хозяина и является основной мишенью для нейтрализующих антител. Кроме того, он участвует в процессе вирусной репликации, отвечает за слияние клеток и распространение вируса от клетки к клетке [3].

Выделено 7 основных генотипов gB: gB-1, gB-2, gB-3, gB-4, gB-5, gB-6, gB-7. Область основной вариабельности гена лежит в положении 448-481аа. Изучение вариабельности гена gB показало, что замены неконсервативных аминокислот происходят в тех участках, которые имеют функциональную или иммунологическую активность. Показатель вариабельности гена, определенный как отношение числа изменяющихся аминокислот к общему числу аминокислот, составил 9,5% [10].

Продукты генов UL73 и UL100 — гликопротеины gN и gM — образуют высокомолекулярный гликопротеиновый комплекс gC-II [11]. Данный комплекс является высокоиммуногенным и отвечает за связывание гепарина.

Гликопротеин gN индуцирует образование нейтрализующих антител и предположительно играет главную роль в присоединении вируса к клетке хозяина. Во время репликативного цикла вируса гликопротеин gM выполняет роль шаперона в ходе процессинга гликопротеина gN. Показано, что gM остается консервативным у клинических изоля-

Таблица 1

Гипервариабельные гены, используемые в системах генотипирования ЦМВ разными авторами

Название гена	Генотипы	Последовательности	Наиболее вариабельные регионы	Источник литературы
gB (UL55) — поверхностный белок, играет роль в проникновении вируса	gB1, gB2, gB3 (gB3a, gB3b), gB4, gB5, gB6, gB7	gB1: Towne gB2: AD169, gB3:Toledo, gB4: M60926, M60924	aa27-68 aa181-195 aa311-322 aa387-399 aa448-481	[4]
gN (UL73) — гликозилированный белок оболочки, относится к комплексу gC-II, показана его значимость в процессе репликации	gN1, gN2, gN3 (gN3a, gN3b), gN4 (gN4a, gN4b, gN4c)	gN1: AD169, gN3a:M, gN4c: TB40, gN3b: 1152B, gN2 Can4, gN 4a ZVS, gN 4b: Towne, Davis	aa 1-87	[6]
UL144 — трансмембранный гликопротеин, TNF-α-подобный рецептор	1 (A, B, C), 2, 3 A, B, C ,AC, AB G1 — G14	1A-Toledo, 3-Davis, AD169 — удален, Towen — удален	aa 1-130	[5]; [7];
gO (UL74) — входит в состав комплекса gC-III вместе с gH и gL	gO1 (gO1a, gO1b, gO1c), gO2 (gO2a, gO2b), gO3, gO4	gO1a: AD169, gO1b: M, PT , gO1c: TB40E, gO2a: 1152B, gO2b:Can4, gO3:ZVS, gO4: Towne	aa 1-98 aa140-158 aa270-313 aa390-420	[8]
gH (UL75) — поверхностный белок, входит в состав комплекса gC-III, участвует в процессе проникновения вируса	gH1, gH2	gH genotype 1: AB275152, AB275255, AJ239007, gH genotype2: AB275156, AY446894, FJ616285,	aa 1-37	[9];

тов ЦМВ. Вероятно, его структурные особенности препятствуют изменениям аминокислотной последовательности белка [3, 12].

Установлено, что аминокислотные замены присутствуют в гликопротеине gN и захватывают участок первых 87аа. Различают 7 генотипов gN: gN-1, gN-2, gN3a, gN3b, gN4a, gN4b, gN4c [12]. Показатель вариабельности гена gN составляет 50% [3, 11].

Анализ распространенности генотипов gN в различных географических регионах мира показал, что частота их встречаемости различна. В Австралии, Европе, Северной Америке и Китае циркулируют все известные генотипы, но частота их встречаемости разная. Наиболее распространённым является генотип gN4. Генотип gN2 распространен в Северной Америке и Европе и очень редко встречается в Китае и Австралии (рис.).

Рис. Частота встречаемости генотипов gN в разных странах [11]

Гликопротеиновый комплекс gCIII состоит из белков gH, gL и gO, связанных дисульфидными мостиками. Весь комплекс gCIII, в целом, необходим для вирусного проникновения [8].

Гликопротеин gH является мембранным белком типа I, имеет чрезвычайно короткий цитоплазматический хвост, экспрессируется в ядре и цитоплазматической мембране инфицированных клеток, а также вирусной оболочке, где закрепляется при помощи С-концевого гидрофобного региона [3]. Гликопротеин gH, как и gB, способствует проникновению вируса в клетки и индуцирует образование комплемент-независимых нейтрализующих анти-ЦМВ антител. Роль этого белка в слиянии с мембраной хозяина была подтверждена снижением трансмиссии вируса от клетки к клетке в присутствии антител к gH [13].

В 1992 г. Chou первым описал генетический полиморфизм в гене UL75, который кодирует поверхностный гликопротеин оболочки gH, и выделил два генотипа (gH-1 и gH-2). Вариабельность gH расположена исключительно внутри первых 37 аа N-концевого участка белка, отдельные добавочные замены могут быть рассеяны по всей молекуле [9]. Уровень вариабельности составляет 4,6% [3, 8].

Гликопротеин gL кодируется геном UL115 и связан с гликопротеином gH дисульфидными мостиками. Гликопротеин gL необходим для транспорта гликопротеина gH к поверхности клетки. P. Wille предположил, что клеточные рецепторы связываются комплексом gH/gL до появления gB, который выступает как белок слияния и не участвует в связывании лигандов [8].

Анализ клинических изолятов позволил выделить четыре основные филогенетические группы: gL-1, gL-2, gL-3, gL-4. Основной аминокислотный вариабельный участок расположен внутри первых 45 аа, показатель вариабельности гена составляет 6,5% [8, 14]. Низкий уровень вариабельности аминокислот, по мнению U. Hobom, связан с тем, что белок gL играет важную роль в процессе репликации [14].

Третий компонент комплекса gCIII, гликопротеин gO, кодируемый геном UL74, не играет существенной роли в репликации вируса in vitro. В отличие от белков комплекса gH и gL, вариабельный участок gO расположен вдоль всей последовательности. Общая вариабельность gO составляет 46%. Систему генотипирования по гену UL74 предложили Rassmussen et al. (2002), выделив 4 основные генетические группы: gO-1, gO-2, gO-3, gO-4 [3, 8, 14]. Позднее C. Mattick et al. (2004) выделили дополнительные субгруппы: gO-1a, gO-1b, gO-1c, gO-2a, gO-2b, разделив штаммы ЦМВ на 7 генотипов по гену gO [15].

Ген UL144 кодирует гомолог медиаторов проникновения вируса простого герпеса, подобных рецепторам фактора некроза опухоли-альфа (TNFα). Существует несколько систем генотипирования по данному гену. По системе, предложенной N.S. Lurain et al. (1999), штаммы ЦМВ разделены на три основные группы: 1, 2 и 3 и субгруппы A, B и C [5]. В соответствии с другой системой, предложенной Arav-Boger et al. (2002), выделено 3 основных генотипа A, B, C и два минорных, которые были определены как химерные: A/B и A/C [7]. Сравнение двух систем генотипирования по гену UL144 показало, что группе 1 соответствует группа A и рекомбинантная подгруппа A/B, группе 2 — генотип C, группе 3 — генотип B. Общий процент вариабельности гена UL144 у ЦМВ-изолятов составляет 33% [3].

Одним из самых вариабельных генов ЦМВ является UL139. Предположительно он кодирует мембранный гликопротеин типа I. Высоко полиморфная область располагается на 5' конце гена в эктодоменном участке. При исследовании клинических изолятов для UL139 было выделено три ос-

новных группы G1, G2 и G3, две из которых были разделены на подгруппы: G1a, G1b, G1c, G2a и G2b [16]. По системе генотипирования, предложенной A. Bradley et al. (2008), штаммы ЦМВ разделяют на 8 групп G1–G8 [17]. В литературе работ, посвященных изучению распространенности данного гена среди клинических изолятов ЦМВ, представлено мало. В связи с этим недостаточно данных, подтверждающих связь генотипов UL139 с тяжестью течения ЦМВИ. В таблице 2 представлены данные литературы о частоте встречаемости разных генотипов среди пациентов групп риска.

У ВИЧ-инфицированных наиболее часто встречаются генотипы gB2 и gB1 независимо от клинической формы ЦМВИ [19, 11, 20]. Однако в ряде работ показана связь генотипа gB2 с более высоким риском развития ретинита у ВИЧ-инфицированных пациентов [18].

Частота встречаемости gB-генотипов у пациентов, перенесших пересадку органов, по данным разных исследователей, варьирует, но чаще всего в этой группе пациентов выявляются генотипы gB3, gB1 и gB2. Данные о корреляции gB генотипов и риска отторжения органа неоднозначны. По данным K. Roubalová et al. (2010), Nogueira E et al. (2009) у пациентов, перенесших трансплантацию почки, отторжение органа было связано с gB1 генотипом. У пациентов, перенесших пересадку костного мозга, летальный исход чаще был связан с генотипами gB2 и gB3 [22, 23]. Частота встречаемости смешанной инфекции варьирует от 6 до 17% в зависимости от величины выборки обследуемых пациентов, в ряде работ отмечено, что при смешанной инфекции наблюдается более высокая вирусная нагрузка и для элиминации вируса требуется более продолжительный временной период [21, 24].

В группе детей с врожденной ЦМВИ в ряде стран (Китай, Австралия, США) доминирует генотип gB1, а в Японии и Мексике – gB3 и gB2 [27, 28].

Следует отметить, что низкий уровень вариабельности гена gB (9,5%), высокая частота внутри-

Таблица 2

Частота встречаемости различных генотипов ЦМВ

Группы риска	Генотип	Частота встречаемости различных генотипов в% (n – количество обследованных)	Страна, источник
1	2	3	4
ВИЧ – инфицированные	gB	n=22 , из них gB2 (54,5%), gB1(22,7%), gB3(22,7%)	Германия, [18]
		n=98: gB2(70%), gB1(8%), gB3(5,5%), gB4(3%), mix (13,5%)	Франция,[19]
		n=134, gB2(55%)	Чехия, [20]
	UL144	n=22, 1A(32%), 2(32%), 3(14%), 1C(9%)	Германия, [18]
Пациенты, перенесшие пересадку органов	gB	n=115, gB3(37.39%), gB1(36.52%), gB5(4,35%), gB2(2,61%), gB4(1,74%), mix (17,39%)	Китай, [21]
		n=63 , gB1(39%), gB2(35%), gB4(14%), gB3(6%), mix 1+3, 1+4, 2+4 (6%)	Бразилия, [22]
		n=53,gB1(30%), gB3(26%), gB2(17%), gB4(4%), mix (17%)	Чехия, [23]
		n=239 , gB1(26%), gB2(10%), gB3(10%), gB4(5%), mix (49%)	Канада, [24]
	gN	n=102, gN1(5,9%), gN2 (9.8%), gN3a (16,7%), gN3b (4,9%),gN4a (11,7%),gN4b (8,8%),gN4d (2,0%), mix (40,2%).	Китай, [25]
	gO	n=51, gO1(39%), gO2(20%), gO3, gO4	Чехия, [26]
Дети с врожденной ЦМВИ	gB	n=79, gB1(50,63%), gB2(17,72%), gB3(21,52%), mix(10,3%), gB4(0%)	Китай, [27]
		n=17, gB2(76,5%), gB1(5,9%), gB3(11,8%), gB2+gB4(5,9%)	Мексика, [28]
		n=24, gB1(42%), gB2(23%), gB5(1%)	США, [29]
	gN	n=74, gN1(20,3%), gN2(8,1%), gN3a(8,1%), gN3b(6,8%), gN4a(20,3%), gN4(13,5%), gN4c(22,9%)	Италия, [12]
	UL144	n=33, B(44,6%), A1(25%), C(12.5%), A2(8,9%), A/C (5,4%), A/B, C/B (1,8%)	США, [7]
		n=44, A (27%), B(52%), C(11,6%), A/B(6,9%), A/C(2,5%)	США, [30]
		n=42,гр1 (38%) [1A(94%), 1B(6%), 1C(0)] гр2 (12%), гр3 (50%)	Япония, [31]
	gO	n=63, gO1a(20%), gO2a(8,3%), gO2b(8,3%), gO3(18,3%), gO5(8,3%), gO4(23,3%)	Япония, [32]
	gH	n=131, gH1(56%), gH2(59%), mix (15%)	США, [33]

генных рекомбинаций осложняют реальную оценку возможной взаимосвязи gB-генотипа и клинических форм, тяжести течения и прогноза исхода заболевания.

По мнению ряда исследователей, при расследовании эпидемической ситуации, поиске путей и факторов передачи инфекции следует использовать генотипирование ЦМВ, основанное на анализе таких полиморфных генов, у которых отсутствует внутригенная изменчивость [3].

Перспективными являются исследования по генотипированию клинических изолятов ЦМВ по генам UL73 (gN) и UL144, для которых характерна более высокая вариабельность (50% и 30% соответственно) [3, 4, 33].

В литературе имеются единичные публикации о частоте встречаемости генотипов UL144 среди ВИЧ-инфицированных пациентов [18]. Распространенность генотипов UL144 среди детей с врожденной инфекцией в Европе и США отличается. Так, в Европе чаще выявляется генотип А, а в США доминирует генотип В [30, 31]. В ряде исследований показано наличие связи между редко встречающимися генотипами ЦМВ UL144 А, С и тяжестью течения врожденной ЦМВИ. Генотип В чаще связывают с благоприятным исходом заболевания [32]. Основным недостатком подобных работ являются малые выборки обследуемых групп, поэтому для подтверждения или опровержения опубликованных результатов требуются дополнительные исследования [5, 30].

Случаи выявления gN генотипов ЦМВ у пациентов после трансплантации органов описаны только в Китае [25]. В Италии при исследовании более 270 клинических изолятов ЦМВ, выделенных у новорожденных с врожденной ЦМВИ, было получено следующее распределение генотипов: gN1 — 25,6%, gN2 — 1,9%, gN3a — 8,9% ,gN3b — 4,3%, gN4a — 21,3%, gN4b — 12,8% и gN4c — 25,2% [6, 12]. В другом подобном исследовании среди новорожденных с врожденной ЦМВИ доминирующим генотипом являлся gN3a (32%) [34]. Рядом исследователей показано, что наиболее вирулентным фенотипом обладают вирусы группы gN4 [3, 11].

Установлена связь генотипа gO3 с высоким риском развития манифестных форм ЦМВИ у пациентов, перенесших пересадку стволовых клеток. Самыми распространенными генотипами среди пациентов, перенесших пересадку гемопоэтических стволовых клеток, были gO1(39%) и gO2(20%) [32]. Как следует из выше сказанного, наиболее изученными и «аккредитованными» в качестве потенциальных эпидемиологических маркеров являются гены: UL55 gB, UL73 gN, UL73 gO, UL144-TNRF [12]. Сделать выбор достаточно сложно, особенно учитывая тот факт, что ЦМВ обладает штамм-специфичным генотипом, который определяется комплексом генов. Во многих исследованиях показано, что связь между вариабельными генами наблюдается редко, что свидетельствует о существовании большого количества различных генетических комбинаций [4, 6, 7, 14]. Установлено наличие связи между вариантами генов gN и gO (gN1/gO1a, gN2/gO2b, gN3a/gO1b, gN3b/gO2a, gN4a/gO3, gN4b/gO4 и gN4c/gO1c.) [15, 35].

Обследование молодых женщин, участвовавших в клинических испытаниях цитомегаловирусной вакцины, разработанной на основе гликопротеина gB, показало, что при первичной ЦМВ-инфекции одновременное инфицирование несколькими штаммами ЦМВ происходит редко. Наиболее часто выделяют только один штамм ЦМВ, причем у одного пациента в различных субстратах выделяется один и тот же штамм на протяжении нескольких месяцев и лет (в течение 2—3 лет) [34].

Инфицирование более чем одним штаммом ЦМВ часто наблюдается среди иммунокомпетентных пациентов (ВИЧ-инфицированные или пациенты, перенесшие пересадку органа), а также среди новорожденных с врожденной ЦМВИ. У пациентов после трансплантации органов могут реактивироваться не только штаммы, персистирующие у реципиента до операции, но и штаммы, циркулирующие в организме донора, они могут начать реплицироваться в то время, когда пациент получает иммуносупрессирующую терапию [36].

Значительная часть генома ЦМВ кодирует белки, которые потенциально могут влиять на вирулентность вируса через уклонения от иммунной системы хозяина, молекулярной мимикрии или интерференции с хемокинами хозяина. Потенциальными вирулентными детерминантами могут быть белки, являющиеся мишенями при иммунном ответе хозяина, такие как гликопротеины оболочки, генетический полиморфизм которых может быть связан с вариабельностью иммунного контроля за ЦМВИ, а также степенью инфицированности, тропизмом к тканям и эффективностью связывания с клеткой хозяина. Хотя роль генетической вариабельности ЦМВ в развитии инфекционного процесса до конца не определена, изучение пейзажа и распределения генотипов ЦМВ с учетом пола, возраста обследуемых и клинических форм инфекции необходимо для получения новых знаний о патогенезе и эпидемиологии ЦМВИ [3].

Полиморфные гены используются как эпидемиологический маркер при изучении циркуляции вируса в человеческой популяции [34]. В ряде исследований показано, что геномные варианты ЦМВ-штаммов из различных географических регионов могут быть идентичными, существенно отличаются лишь показатели частоты их встреча-

емости. Также существует вероятность обнаружения редких или новых вариантов ЦМВ в регионах, изолированных от остального мира [3]. На основании полученных данных об идентичности или различии генетических вариантов ЦМВ можно судить об эпидемиологическом родстве штаммов.

Таким образом, несмотря на отсутствие в настоящее время общепринятой системы генотипирования ЦМВ, для дифференциации клинических изолятов цитомегаловирусов зарубежные исследователи в качестве потенциальных эпидемиологических маркеров используют наиболее изученные гены: UL55 gB, UL73 gN, UL73 gO, UL144-TNRF. Показано, что частота встречаемости различных генотипов в различных географических регионах мира зависит от контингента обследованных. Следует отметить, что мнение различных авторов о влиянии генотипа на формирование клинической формы ЦМВИ неоднозначно. При проведении генотипирования ЦМВ лучше проводить исследование комплекса вариабельных генов, локусы которых располагаются рядом. На сегодняшний день не удалось проследить четкой взаимосвязи между генотипом ЦМВ и клиническим проявлением инфекции. Знания о спектре циркулирующих генотипов ЦМВ и их иммуногенных свойствах позволят расширить информационную и методическую базу для эпидемиологического надзора за ЦМВИ и внести вклад в разработку эффективной ЦМВ-вакцины.

Литература

1. Жебрун, А.Б. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей и взрослых в С.-Петербурге по данным сероэпидемиологического исследования / А.Б Жебрун [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 6. — С. 30—36.

2. Cannon M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection/ M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // Rev. Med. Virol.-2010.-№20(4).-P.202-213.

3. Pignatelli S. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. P. Landini// Rev. Med. Virol.-2004.-№14(6).-P.383-410.

4. Chou S. W. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization related epitopes/ S. W. Chou, K. M. Dennison //J. Infect. Dis.-1991.-№163(6).-P.1229-1234.

5. Bale J. F. Human cytomegalovirus a sequence and UL144 variability in strains from infected children/ J. F. Bale, S. J. Petheram, M. Robertson, J. R. Murph, G. Demmler// J. Med. Virol.-2001.-№ 65(1).-P.90-96.

6. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini et al. // J. Gen. Virol.-2003.-№84(3).-P.647-655.

7. Arav-Boger R. Polymorphisms of the cytomegalovirus (CMV)-encoded tumor necrosis factor alpha and beta chemokine receptors in congenital CMV disease/ R. Arav-Boger, R.E. Willoughby, R.F. Pass et al.// -2002. J. Infect. Dis. —P.1057—1064.

8. Rasmussen L. The genes encoding the gCIII complex of human cytomegalovirus exist in highly diverse combinations in clinical isolates/ L. Rasmussen, A. Geissler,C. Cowan et al. // J. Virol.-2002.-№76(21).-P.108-418.

9. Chou S. W. Molecular epidemiology of envelope glycoprotein H of human cytomegalovirus/ S. W. Chou // J. Infect. Dis.-1992.-№166.-P.604—607.

10. Haberland M. Variation within the glycoprotein B gene of human cytomegalovirus is due to homologous recombination/ M. Haberland, U. Meyer-König, F. T. Hufert // J. Gen. Virol.-1999.-№80(6).-P.1495-1500.

11. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) genotypes in AIDS patients/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. R. Gatto, M. P. Landini// AIDS.-2003.-№17.-P.761—763.

12. Pignatelli S. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae/ S. Pignatelli, T. Lazzarotto, M. R. Gatto et al.// Clin. Infect. Dis.-2010.-Vol.1.-№51(1).-P.33-41.

13. Paradowska E. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children/ E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska et al. // J. Med. Virol.-2014.-№86(8).-P.1421-1427.

14. Rasmussen L. Inter- and intragenic variations complicate the molecular epidemiology of human cytomegalovirus/ L. Rasmussen, A. Geissler, M. Winters// Infect. Dis.-2003.-№187.-P.809—819.

15. Mattick C. Linkage of human cytomegalovirus glycoprotein gO variant groups identified from worldwide clinical isolateswith gN genotypes, implications for disease associations and evidence for N-terminal sites of positive selection/ C. Mattick, D. Dewin, S. Polley et al. // Virology.-2004.-№318.-P.582—597.

16. Qi Y. Human cytomegalovirus (HCMV) UL139 open reading frame: Sequence variants are clustered into three major genotypes/ Y. Qi, Z. Q. Mao, Q. Ruan et al. // J. Med. Virol.-2006.-№78(4).-P.517-522.

17. Bradley A. J. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes/ A. J. Bradley, I. J. Kovács, D. Gatherer et al// J. Med. Virol.-2008.-№80(9).-P.1615-1623.

18. Vogel J. U. Role of human cytomegalovirus genotype polymorphisms in AIDS patients with cytomegalovirus retinitis/ J. U. Vogel, J. Otte, F. Koch, H. Gümbel, H. W.Doerr et al.// Med. Microbiol. Immunol.-2013.-№202(1).-P.37-47.

19. Fidouh-Houhou N. Salivary cytomegalovirus (CMV) shedding, glycoprotein B genotype distribution, and CMV disease in human immunodeficiency virus-seropositive patients/ N. Fidouh-Houhou, X. Duval, F . Bissuel, V. Bourbonneux et al.// Clin. Infect. Dis.-2001.-№15.-P.1406-1411.

20. Roubalová K. Prevalence of glycoprotein B (gB) genotypes in the patients with high risk of symptomatic cytomegalovirus infection/ K. Roubalova, S. Zufanová, A. Vitek, M. Stanková// Epidemio. Mikrobiol. Imunol.-2009.-№58(4)-P.148-153.

21. Wu X. J. The correlation of cytomegalovirus gB genotype with viral DNA load and treatment time in patients with CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation/ X. J. Wu, Y. Wang, Z. L. Zhu et al.// Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi..-2013.-№34 (2).-P.109-112.

22. Dieamant D. C. Cytomegalovirus (CMV) genotype in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ D. C. Dieamant, S. H. Bonon, R. M. Peres et al.// BMC Infect. Dis.-2013.-Vol.10.-№13.-310p.

23. Roubalová K. Genotyping of viral glycoprotein B (gB) in hematopoietic stem cell transplant recipients with active cytomegalovirus infection: analysis of the impact of gB genotypes on the patients' outcome/ K. Roubalova, O. Strunecký, S. Zufanová et al. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.-2010.-№59(2).-P.92-99.

24. Manuel O. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid-organ transplant recipients with cytomegalovirus disease/ O. Manuel, A. Asberg, X. Pang et al. // Clin. Infect. Dis. -2009.-Vol.15.-№49(8).-P.1160-1166.

25. Xia C. S. Analysis of human cytomegalovirus glycoprotein N genotypes in Chinese hematopoietic stem cell transplant recipients/ C. S. Xia, Z. Zhang// Arch. Virol.-2011.-№156 (1). -P.17-23.

26. Roubalova K. Genetic variability of cytomegalovirus glycoprotein O in hematopoietic stem cell transplant recipients/ K. Roubalova, O. Strunecky, A. Vitek, S. Zufanova, B. Prochazka// Transpl. Infect. Dis.-2011.-№13(3).-P.237-243.

27. Yu Z. S. Cytomegalovirus gB genotype and clinical features in Chinese infants with congenital infection/ Z. S. Yu, C. C. Zou, J. Y. Zheng et al.// Intervirology.-2006.-№49(5).-P.281-285.

28. Arellano-Galindo J. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity/ J. Villanueva-García, J. L. Cruz-Ramirez et al.// Infect Dev Ctries. -2014. -№8(6). — P.758-767.

29. Ross S. A. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection/ S. Ross, Z. Novak , S. Pati, S. B. Boppana // Infect. Disord. Drug. Targets.-2011.-№11(5).-P.466- 474.

30. Heoa J. Polymorphisms within human cytomegalovirus chemokine (UL146/UL147) and cytokine receptor genes (UL144) are not predictive of sequelae in congenitally infected children/ J. Heoa, S. Petheramb, G. Demmler et al.// Virology.-2008.-№15.-P.86 — 96.

31. Murayama T. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan/ T. Murayama, M. Takegoshi, J. Tanuma et al.// Intervirology.-2005.-№48(2-3).-P.201-206

32. Waters A. Human Cytomegalovirus UL144 Is Associated with Viremia and Infant Development Sequelae in Congenital Infection/ A. Waters, J. Hassan, C. Gascun et al.// Journal of Clinical Microiology.-2010.-P.3956 — 3962.

33. Pati S. K. Genotypic diversity and mixed infection in newborn disease and hearing loss in congenital cytomegalovirus infection/ S. K. Pati, S. Pinninti, Z. Novak et al. // Pediatr. Infect. Dis. J.-2013.-Vol.32.-№10.-P.1050 — 1054.

34. Murthy S. Detection of a Single Identical Cytomegalovirus (CMV) Strain in Recently Seroconverted Young Women/ S. Murthy, G. S. Hayward, S. Wheelan et al.// PLoS One.-2011.-Vol.10.-№6(1).-P.149-159.

35. Yan H. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants/ H. Yan, S. Koyano, Y. Inami et al.// J. Gen. Virol.-2008.-№89(9).-P.2275-2279.

36. Görzer I. Deep sequencing reveals highly complex dynamics of human cytomegalovirus genotypes in transplant patients over time/ I. Görzer, C. Guelly, S. Trajanoski et al. // J. Virol.-2010.-№84(14).-P.7195-7203.

References

1. Z Hebrun A.B. Rasprostranennost' gerpesvirusnyh infekcij u detej i vzroslyh v S.-Peterburge po dannym seroehpidemiologicheskogo issledovaniya/ A.B ZHebrun, L.V. Kulicheva, K.D. Ermolenko i dr.// ZHurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. — 2013. — № 6. — S. 30-36.

2. Cannon M. J. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection/ M. J. Cannon, D. S. Schmid, T. B. Hyde // Rev. Med. Virol.-2010.-№20(4).-P.202-213.

3. Pignatelli S. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. P. Landini// Rev. Med. Virol.-2004.-№14(6).-P.383-410.

4. Chou S. W. Analysis of interstrain variation in cytomegalovirus glycoprotein B sequences encoding neutralization related epitopes/ S. W. Chou, K. M. Dennison //J. Infect. Dis.-1991.-№163(6).-P.1229-1234.

5. Bale J. F. Human cytomegalovirus a sequence and UL144 variability in strains from infected children/ J. F. Bale, S. J. Petheram, M. Robertson, J. R. Murph, G. Demmler// J. Med. Virol.-2001.-№ 65(1).-P.90-96.

6. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gpUL73-gN) genomic variants: identification of a novel subgroup, geographical distribution and evidence of positive selective pressure/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini et al. // J. Gen. Virol.-2003.-№84(3).-P.647-655.

7. Arav-Boger R. Polymorphisms of the cytomegalovirus (CMV)-encoded tumor necrosis factor alpha and beta chemokine receptors in congenital CMV disease/ R. Arav-Boger, R.E. Willoughby, R.F. Pass et al.// -2002. J. Infect. Dis. — P.1057 — 1064.

8. Rasmussen L. The genes encoding the gCIII complex of human cytomegalovirus exist in highly diverse combinations in clinical isolates/ L. Rasmussen, A. Geissler,C. Cowan et al. // J. Virol.-2002.-№76(21).-P.108-418.

9. Chou S. W. Molecular epidemiology of envelope glycoprotein H of human cytomegalovirus/ S. W. Chou // J. Infect. Dis.-1992.-№166.-P.604 — 607.

10. Haberland M. Variation within the glycoprotein B gene of human cytomegalovirus is due to homologous recombination/ M. Haberland, U. Meyer-König, F. T. Hufert // J. Gen. Virol.-1999.-№80(6).-P.1495-1500.

11. Pignatelli S. Human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) genotypes in AIDS patients/ S. Pignatelli, P. Dal Monte, G. Rossini, M. R. Gatto, M. P. Landini// AIDS.-2003.-№17.-P.761 — 763.

12. Pignatelli S. Cytomegalovirus gN genotypes distribution among congenitally infected newborns and their relationship with symptoms at birth and sequelae/ S. Pignatelli, T. Lazzarotto, M. R. Gatto et al.// Clin. Infect. Dis.-2010.-Vol.1.-№51(1).-P.33-41.

13. Paradowska E. Cytomegalovirus glycoprotein H genotype distribution and the relationship with hearing loss in children/ E. Paradowska, A. Jabłońska, M. Studzińska et al. // J. Med. Virol.-2014.-№86(8).-P.1421-1427.

14. Rasmussen L. Inter- and intragenic variations complicate the molecular epidemiology of human cytomegalovirus/ L. Rasmussen, A. Geissler, M. Winters// Infect. Dis.-2003.-№187.-P.809 — 819.

15. Mattick C. Linkage of human cytomegalovirus glycoprotein gO variant groups identified from worldwide clinical isolateswith gN genotypes, implications for disease associations and evidence for N-terminal sites of positive selection/ C. Mattick, D. Dewin, S. Polley et al. // Virology.-2004.-№318.-P.582 — 597.

16. Qi Y. Human cytomegalovirus (HCMV) UL139 open reading frame: Sequence variants are clustered into three major genotypes/ Y. Qi, Z. Q. Mao, Q. Ruan et al. // J. Med. Virol.-2006.-№78(4).-P.517-522.

17. Bradley A. J. Genotypic analysis of two hypervariable human cytomegalovirus genes/ A. J. Bradley, I. J. Kovács, D. Gatherer et al// J. Med. Virol.-2008.-№80(9).-P.1615-1623.

18. Vogel J. U. Role of human cytomegalovirus genotype polymorphisms in AIDS patients with cytomegalovirus retini-

tis/ J. U. Vogel, J. Otte, F. Koch, H. Gümbel, H. W.Doerr et al.// Med. Microbiol. Immunol.-2013.-№202(1).-P.37-47.

19. Fidouh-Houhou N. Salivary cytomegalovirus (CMV) shedding, glycoprotein B genotype distribution, and CMV disease in human immunodeficiency virus-seropositive patients/ N. Fidouh-Houhou, X. Duval, F . Bissuel, V. Bourbonneux et al.// Clin. Infect. Dis.-2001.-№15.-P.1406-1411.

20. Roubalová K. Prevalence of glycoprotein B (gB) genotypes in the patients with high risk of symptomatic cytomegalovirus infection/ K. Roubalova, S. Zufanová, A. Vitek, M. Stanková// Epidemio. Mikrobiol. Imunol.-2009.-№58(4)-P.148-153.

21. Wu X. J. The correlation of cytomegalovirus gB genotype with viral DNA load and treatment time in patients with CMV infection after hematopoietic stem cell transplantation/ X. J. Wu, Y. Wang, Z. L. Zhu et al.// Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi..-2013.-№34 (2).-P.109-112.

22. Dieamant D. C. Cytomegalovirus (CMV) genotype in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation/ D. C. Dieamant, S. H. Bonon, R. M. Peres et al.// BMC Infect. Dis. -2013.-Vol.10.-№13.-310p.

23. Roubalová K. Genotyping of viral glycoprotein B (gB) in hematopoietic stem cell transplant recipients with active cytomegalovirus infection: analysis of the impact of gB genotypes on the patients' outcome/ K. Roubalova, O. Strunecký, S. Zufanová et al. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.-2010.-№59(2).-P.92-99.

24. Manuel O. Impact of genetic polymorphisms in cytomegalovirus glycoprotein B on outcomes in solid-organ transplant recipients with cytomegalovirus disease/ O. Manuel, A. Asberg, X. Pang et al. // Clin. Infect. Dis. -2009.-Vol.15.-№49(8).-P.1160-1166.

25. Xia C. S. Analysis of human cytomegalovirus glycoprotein N genotypes in Chinese hematopoietic stem cell transplant recipients/ C. S. Xia, Z. Zhang// Arch. Virol.-2011.-№156 (1). -P.17-23.

26. Roubalova K. Genetic variability of cytomegalovirus glycoprotein O in hematopoietic stem cell transplant recipients/ K. Roubalova, O. Strunecky, A. Vitek, S. Zufanova, B. Prochazka// Transpl. Infect. Dis.-2011.-№13(3).-P.237-243.

27. Yu Z. S. Cytomegalovirus gB genotype and clinical features in Chinese infants with congenital infection/ Z. S. Yu, C. C. Zou, J. Y. Zheng et al.// Intervirology.-2006.-№49(5).-P.281-285.

28. Arellano-Galindo J. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity/ J. Villanueva-García, J. L. Cruz-Ramirez et al.// Infect Dev Ctries. -2014. -№8(6). —P.758-767.

29. Ross S. A. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection/ S. Ross, Z. Novak , S. Pati, S. B. Boppana // Infect. Disord. Drug. Targets.-2011.-№11(5).-P.466- 474.

30. Heoa J. Polymorphisms within human cytomegalovirus chemokine (UL146/UL147) and cytokine receptor genes (UL144) are not predictive of sequelae in congenitally infected children/ J. Heoa, S. Petheramb, G. Demmler et al.// Virology.-2008.-№15.-P.86—96.

31. Murayama T. Analysis of human cytomegalovirus UL144 variability in low-passage clinical isolates in Japan/ T. Murayama, M. Takegoshi, J. Tanuma et al.// Intervirology.-2005.-№48(2-3).-P.201-206

32. Waters A. Human Cytomegalovirus UL144 Is Associated with Viremia and Infant Development Sequelae in Congenital Infection/ A. Waters, J. Hassan, C. Gascun et al.// Journal of Clinical Microiology.-2010.-P.3956—3962.

33. Pati S. K. Genotypic diversity and mixed infection in newborn disease and hearing loss in congenital cytomegalovirus infection/ S. K. Pati, S. Pinninti, Z. Novak et al. // Pediatr. Infect. Dis. J.-2013.-Vol.32.-№10.-P.1050 — 1054.

34. Murthy S. Detection of a Single Identical Cytomegalovirus (CMV) Strain in Recently Seroconverted Young Women/ S. Murthy, G. S. Hayward, S. Wheelan et al.// PLoS One.-2011.-Vol.10.-№6(1).-P.149-159.

35. Yan H. Genetic linkage among human cytomegalovirus glycoprotein N (gN) and gO genes, with evidence for recombination from congenitally and post-natally infected Japanese infants/ H. Yan, S. Koyano, Y. Inami et al.// J. Gen. Virol.-2008.-№89(9).-P.2275-2279.

36. Görzer I. Deep sequencing reveals highly complex dynamics of human cytomegalovirus genotypes in transplant patients over time/ I. Görzer, C. Guelly, S. Trajanoski et al. // J. Virol.-2010.-№84(14).-P.7195-7203.

Авторский коллектив:

Ванькова Ольга Евгеньевна — научный сотрудник лаборатории метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной; тел.: +7-920-022-63-80, e-mail: voe0@mail.ru

Бруснигина Нина Федоровна — заведующая лабораторией метагеномики и молекулярной индикации патогенов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: +7-903-052-34-07

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-13-16

СИНДРОМ ИНТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЛУТАТИОНТРАНСФЕРАЗ*

Н.А. Степанова, Х.М. Галимзянов, Б.И. Кантемирова
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism *

N.A. Stepanova, Kh.M. Galimzyanov, B.I. Kantemirova
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

У 178 пациентов с различными клиническими формами туберкулеза легких выполнено фармакогенетическое тестирование для определения полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1). Оценена выраженность и длительность клинических проявлений синдрома интоксикации в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1). Установлено, что комбинация «нулевых» генотипов по выработке ферментов GSTM1 и GSTT1 является предиктором выраженных и длительно сохраняющихся симптомов интоксикации.

Ключевые слова: *интоксикация, полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз, туберкулез легких.*

Abstract

In 178 patients with different clinical forms of pulmonary tuberculosis carried out pharmacogenetic testing to determine gene polymorphism glutathione S-transferase system (GSTM1, GSTT1). Estimated the severity and duration of clinical manifestations of the syndrome of intoxication, depending on the gene polymorphism of glutathione S-transferase system (GSTM1, GSTT1). It was found that the combination of "zero" to develop genotypes GSTM1 and GSTT1 enzyme is a predictor of the severity and duration of symptoms of intoxication persisting.

Key words: *intoxication, glutathione S-transferase gene polymorphism, intoxication. pulmonary tuberculosis.*

Введение

Эффективной защитой от различных эндо- и экзотоксинов служит система биотрансформации, в частности, семейство ферментов глутатион-S-трансферазы (GST) [1]. Конъюгации с глутатионом подвергаются ксенобиотики с различной химической структурой, такие как эпоксиды, ареноксиды, гидроксиламины и т. д. В организме человека в основном экспрессируются GST классов μ (GSTM), θ (GSTT), ϖ (GSTP). Среди них наибольшее значение в метаболизме ксенобиотиков играют GST класса μ. На данный момент выделено 5 изоферментов GSTM (1 — 5). Ген GSTM локализован в первой хромосоме локусе 1p 13.3. GSTM1 экспрессируется в печени, почках, надпочечниках, желудке [2, 3]. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии гендерных и этнических различий в формировании генотипов ферментов метаболизма и проявлении фенотипической емкости ферментных систем, что при фармакотерапии туберкулеза является предметом дальнейших, углубленных исследований [4—9]. Физическое исследование больного туберкулёзом лёгких, позволяющее выявить отклонения от нормы, свидетельствующие о наличии изменений в лёгких при туберкулёзе, в первую очередь определяются клиническими формами и давностью заболевания, выраженностью клинической картины и степенью интоксикации [10].

Цель исследования — оценить выраженность интоксикационного синдрома больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1).

*Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по государственной поддержке молодых российских ученых докторов наук на выполнение научного исследования «Разработка алгоритмов персонализированного лечения и профилактики осложнений туберкулёза органов дыхания в Астраханском регионе». — МД — 6325.2015.7.

Материалы и методы

Обследовано 178 пациентов, страдающих туберкулёзом лёгких, лечившихся стационарно в Областном клиническом противотуберкулезном диспансере г. Астрахани в 2014—2015 гг., в возрасте от 18 до 73 лет. Мужчин — 127 (71,3%), женщин — 51 (28,7%). Пациенты, не работающие в трудоспособном возрасте, составили 138 (77,5%). Городские жители составили 44,7%, сельские — 55,3%. Контакт с больным туберкулёзом был установлен у 51 (28,7%) пациента. Выявлено по обращаемости 121 (68%) больных, флюорографически — 57 (32%). Впервые выявленных — 144 (80,9%) больных и 34 (19,1%) с рецидивом специфического процесса в легких. Распределение больных туберкулезом по клиническим формам: инфильтративный — 80 (45%), диссеминированный — 69 (38,8%), фиброзно-кавернозный — 25 (14%) кавернозный — 4 (2,2%). Чаще определялись распространенные клинические формы с распадом лёгочной ткани (r = 0,6). Полиморфизм генов системы глутатионтрансфераз (GSTM1, GSTT1) определялся методом полимеразной цепной реакцией, предварительно выделив ДНК из образцов крови в лаборатории научно-исследовательского института акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, г. Санкт-Петербург. Выраженность интоксикационного синдрома оценивали с помощью шкалы, предложенной Б.С. Кибрик, О.Г. Челноковой (2001) [11].

Полученные результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ для Windows 7 (корреляционный критерий Пирсона, M ± m). Уровень достоверности статистических гипотез составил 0,05 ($p < 0,05$) по критериям Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В ходе выполнения исследования сформировались четыре группы пациентов с полиморфными генотипами GSTM1 и GSTT1. В первую группу вошли пациенты, у которых выработка ферментов GSTM1 и GSTT1 осуществляется (n = 72). Во вторую пациенты с «нулевым» генотипом, т.е. выработка ферментов GSTM1 и GSTT1 не осуществляется (n = 16). В третью пациенты, у которых делеционный вариант гена GST (синтеза фермента GSTM1 нет), а фермента GSTT1 осуществляется (n = 70). Четвертая группа представлена пациентами, у которых синтез фермента GSTM1 осуществляется, а фермент GSTT1 функционально не активен (n = 20).

При поступлении в стационар симптомы интоксикации при различных клинических формах у больных исследуемых групп имели разную степень выраженности (табл. 1). Из таблицы 1 видно, что у пациентов с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III группы) синдром интоксикации достоверно ($r = 0,8$; $p < 0,01$) определялся у большего числа обследованных. Поскольку глутатионтрансферазы являются главенствующими ферментными системами в реализации детоксикации организма от токсинов, ксенобиотиков эндо- и экзогенного происхождения, в группе пациентов с «нулевым» генотипом по выработке ферментов GSTM1 и GSTT1 (II группа) — интоксикация имела максимальную степень клинических и лабораторных проявлений.

Таблица 1

Выраженность симптомов интоксикации

Симптомы	I (n=72(100%))		II (n=16(100%))		III (n=70(100%))		IV (n=20(100%))	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Снижение массы тела	6	8,3	9	56,3	28	40	1	5
Повышение температуры тела	19	26,4	14	87,5	39	55,7	4	20
Слабость	21	29,2	14	87,5	32	45,7	5	25
Потливость	12	16,7	10	62,5	30	42,9	0	0
Гипотония	0	0	9	56,3	21	30	0	0
Ускорение СОЭ, лейкоцитоз	26	36,1	13	81,3	47	67,1	8	40

Достоверность различий между I и II группами ($r = 0,8$; $p < 0,001$); I и III ($r = 0,9$; $p < 0,01$); I и IV ($r = 0,9$; $p > 0,05$); II и III ($r = 0,8$; $p = 0,05$); II и IV ($r = 0,7$; $p < 0,001$); III и IV ($r = 0,8$; $p < 0,01$).

Длительность проявления симптомов интоксикации до госпитализации (по данным anamnesis morbi) и на фоне проводимой дезинтоксикационной терапии в условиях стационара в группах сравнения имела разные диапазоны (табл. 2).

Таблица 2

Длительность проявления и сроки купирования симптомов интоксикации в группах сравнения (M±m)

Группы сравнения	Длительность проявления (сутки)	Сроки купирования (сутки)
I	21 ± 3	12 ± 3
II	64 ± 5	29 ± 7
III	39 ± 7	18 ± 5
IV	19 ± 5	5 ± 2

Дезинтоксикационная терапия проводилась в составе комплексного лечения согласно Приказ МЗ РФ № 951 от 29 декабря 2014 г. (инфузии раствора Рингера, гемодеза, физиологического раствора, 5% раствора глюкозы). Уменьшение клинических проявлений интоксикации оценивали по результатам термометрии (нормализация температуры тела), исчезновению слабости, утомляемости, потливости, нормализации общего анализа крови (снижение СОЭ, лейкоцитов). Длительность проявления симптомов интоксикации до госпитализации свыше 1 месяца отмечалась в группах с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III группа). Сроки купирования интоксикационного синдрома в этих же группах, достоверно ($r = 0,8$; $p < 0,01$) длиннее (29 ± 7 и 18 ± 5 против 12 ± 3 и 5 ± 2 суток).

Заключение

Таким образом, анализ клинических проявлений синдрома интоксикации среди больных туберкулёзом легких исследуемых групп показал, что в группах пациентов с «нулевым» генотипом по выработке фермента GSTM1 (II, III) симптомы интоксикации достоверно ($r = 0,9$; $p < 0,01$) более выражены и длительны, что требует усиленной дезинтоксикационной терапии, назначения индукторов и донаторов глутатиона, гепатопротекторов на всем протяжении курса специфической химиотерапии. Делеционный вариант гена GSTT1 в выраженности и длительности синдрома интоксикации у больных туберкулезом легких имеет меньшее значение, что обусловлено, по нашему мнению, отсутствием ускоренного метаболизма природного глутатиона.

Литература

1. Баранов, В.С. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину) / В.С. Баранов, Е.В. Баранова, Т.Э. Иващенко. — СПб.: Интермедика, 2000. — 272 с.

2. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В.Г. Кукес. — М.: «Реафарм», 2004. — 144 с.

3. Кукес, В.Г. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.]. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2008. — 304 с.

4. Вирина, Е.Б. Генетические предикторы формирования нежелательных побочных эффектов противотуберкулезных препаратов: фокус на полиморфизм глутатионтрансфераз / Е.Б. Вирина, Н.А. Степнова, Б.И. Кантемирова // Новая наука: от идеи к результату. — 2015. — № 2. — С. 29—31.

5. Кантемирова, Б.И. Сравнительное изучение полиморфизма гена CYP2C19 у детей, проживающих в Астраханском регионе / Б.И. Кантемирова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 136—142.

6. Кантемирова, Б.И. Изоферменты цитохрома Р 450 / Б.И. Кантемирова [и др.] //Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 3. — С. 15—18.

7. Кантемирова, Б.И. Исследование глутатиона как маркера второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у детей с различной соматической патологией на фоне проводимого лечения / Б.И. Кантемирова, Д.А. Сычев, В.Н. Карпищенко // Биомедицина. — 2013. — Т. 1, № 2. — С. 103—107.

8. Степанова, Н.А. Нежелательные побочные эффекты на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных болных туберкулезом легких / Н.А. Степанова [и др.] // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 4. — С. 66—71.

9. Тимофеева, Н.В. Изучение фенотипической активности CYP3A4 у детей с острой аллергической крапивницей / Н.В. Тимофеева, Б.И. Кантемирова, А.А. Шилова // Астраханский медицинский журнал. — 2014. — Т. 9, № 2. — С. 88—92.

10. Туберкулез. Руководство для врачей / под ред. А.Г. Хоменко. — М.: Медицина, 1996. — 496 с.

11. Кибрик, Б.С. Казеозная пневмония (эпидемиология, диагностика, лечение) / Б.С. Кибрик, О.Г. Челнокова. — Ярославль, 2001. — 276 с.

References

1. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashhenko T.Je. The human genome and genes "predisposition". (Introduction to predictive medicine). SPb .: Intermedika;2000 (in Russian).

2. Kukes V.G. The metabolism of drugs: clinical and pharmacological aspects. "Reafarm", Moscow;2004(in Russian).

3. Kukes V.G., Grachev S.V., Sychev D.A., Ramenskaja G.V. Metabolism of drugs. Scientific basis for personalized medicine: a guide for physicians.Moscow; GEOTAR — Media; 2008(in Russian).

4. Virina E.B., Stepanova N.A., Kantemirova B.I. Novaja nauka: ot idei k rezul'tatu; 2015; 2;29 — 31.

5. Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Sychev D.A., Starodubcev A.N., Griganov V.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2011; 6: 3;136 — 142.

6. Kantemirova B.I., Timofeeva N.V., Griganov V.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2011; 6: 3; 15 — 18.

7. Kantemirova B.I., Sychev D.A., Karpishhenko V.N. Biomedicina; 2013; 1:2; 103 — 107.

8. Stepanova N.A., Strel'cova E.N., Galimzjanov H.M., Kantemirova B.I. Astrahanskij medicinskij zhurnal;2014; 9: 4; 66 — 71.

9. Timofeeva N.V., Kantemirova B.I., Shilova A.A. Astrahanskij medicinskij zhurnal; 2014; 9:2; 88 — 92.

10. Homenko A.G. Tuberculosis. Medicine;Moscow;1996(in Russian).

11. Kibrik B.S., Chelnokova O.G. Caseous pneumonia (epidemiology, diagnosis, treatment), Yaroslavl;2001(in Russian).

Авторский коллектив:

Степанова Наталья Александровна — старший научный сотрудник научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-927-568-94-70, e-mail: stepaniida@ya.ru

Галимзянов Халил Мингалиевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней, ректор Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8512)52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Кантемирова Бэла Исмаиловна — директор научно-исследовательского института краевой инфекционной патологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(8512)38-50-66, e-mail: agmanauka@mail.ru.

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-17-22

ПРЕДОТВРАЩЕННЫЙ УЩЕРБ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА 3– И 4–ВАЛЕНТНЫМИ ВАКЦИНАМИ

С.М. Харит, А.В. Рудакова, А.Н. Усков, Л.Н. Коновалова, Ю.В. Лобзин
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

The averted costs due to influenza vaccination with trivalent and quadrivalent vaccines

S.M. Kharit, A.V. Rudakova, A.N. Uskov, L.N. Konovalova, Yu.V. Lobzin
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В настоящее время ВОЗ ежегодно формулирует рекомендации по составу как 3-, так и 4-валентных вакцин против гриппа, применяемых в различных странах мира.

Целью работы являлась оценка объема предотвращенных затрат при вакцинации 3- и 4-валентными противогриппозными вакцинами в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Анализ осуществляли методом моделирования с позиции общества в целом с учетом эпидемиологических данных по РФ.

Результаты исследования. В соответствии с данными по структуре выделенных вирусов гриппа в РФ за 2006—2015 гг., при охвате вакцинацией 40 % населения замена 3-валентной вакцины 4-валентной могла бы дополнительно предотвратить за сезон в среднем 604 случая заболевания гриппом в расчете на 100 тыс. детей в возрасте до 3 лет, 736 случаев в расчете на 100 тыс. детей в возрасте 3—6 лет, 613 случаев заболевания в расчете на 100 тыс. детей в возрасте от 7 до 14 лет, 106 случаев в расчете на 100 тыс. граждан в возрасте 15—64 лет, 19 случаев в расчете на 100 тыс. граждан в возрасте 65 лет и старше. В популяции в целом замена 3-валентной вакцины 4-валентной позволила бы предотвратить за сезон в среднем 181 случай заболевания гриппом в расчете на 100 тыс. граждан дополнительно.

Объем предотвращенных затрат максимален при вакцинации детей дошкольного и школьного возраста. В целом, объем предотвращенных затрат при замене 3-валентной вакцины против гриппа 4-валентной мог быть увеличен за 2006—2015 гг. в среднем не менее чем на 15,0 %, причем в отдельные сезоны это увеличение могло бы быть более значительным.

В среднем при замене 3-валентной вакцины 4-валентной прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания гриппом за сезон составило бы 265,8 тыс., а объем дополнительно предотвращенных затрат мог бы составить 2,498 млрд руб.

Выводы. Использование при вакцинации против гриппа 4-валентной вакцины повышает эффективность вакцинации и увеличивает объем предотвращенных затрат. Наиболее значимой может являться замена 3-валентной вакцины 4-валентной при вакцинации детей дошкольного и школьного возраста, а также взрослых из групп риска и старших возрастных групп. Экономические и клинические преимущества 4-валентной вакцины

Abstract

Now WHO experts annually formulates references on structure of both the 3rd, and 4 valent vaccines against influenza applied worldwide.

The purpose of work was the assessment of averted costs due to influenza vaccination with trivalent and quadrivalent vaccines in different age groups.

Material and methods. The analysis was carried out by a modeling from a societal perspective taking into account epidemiological data on the Russian Federation.

Results. According to data on structure of the allocated influenza viruses in the Russian Federation for 2006-2015, at vaccination coverage of 40 % of the population, replacement of trivalent vaccines with quadrivalent vaccines could prevent in addition during the season on average 604 cases of influenza per 100 thousand children aged up to 3 years, 736 cases per 100 thousand children at the age of 3—6 years, 613 cases per 100 thousand children aged from 7 up to 14 years, 106 cases per 100 thousand citizens at the age of 15—64 years, 19 cases per 100 thousand citizens at the age of 65 years and older. In the whole population replacement of trivalent vaccines with quadrivalent vaccines would allow to prevent during the season on average 181 cases of influenza per 100 thousand citizens in addition.

The averted cost is the greatest at vaccination of children of preschool and school age.

In general, the volume of the costs averted when replacing trivalent vaccines with quadrivalent vaccines against influenza could be increased for 2006—2015 on average by 15,0 %, and during separate seasons this increasing could be more.

Replacement of a trivalent vaccines with quadrivalent vaccines could cause decrease in number of cases of influenza during the season by 265,8 thousand, and the costs averted could make 2,498 billion rubles.

Conclusions. Influenza vaccination with quadrivalent vaccines can increase clinical effectiveness and costs averted in comparison with trivalent vaccines. Replacement of trivalent vaccines with quadrivalent vaccines can be the most significant at vaccination of children of preschool and school age, and also in adults from risk groups and elderly people. Economic and clinical advantages of quadrivalent vaccines in comparison with the trivalent vaccines depend on a share in the general structure of a case rate of the strains of influenza B which aren't relating to the line included in the trivalent vaccine.

по сравнению с 3-валентной зависят от доли в общей структуре заболеваемости штаммов гриппа В, не относящихся к линии, включенной в 3-валентную вакцину.

Ключевые слова: *грипп, трехвалентная вакцина, четырехвалентная вакцина, затраты.*

Key words: *influenza, trivalent vaccine, quadrivalent vaccine, cost.*

Введение

В соответствии с требованиями ВОЗ к трехвалентным препаратам, вакцины против гриппа должны содержать антигены трех подтипов вирусов гриппа (A/H1N1, A/H3N2 и B). Подтип вируса гриппа В при этом может быть представлен антигенами вируса линии Ямагата или Виктория. В течение долгого времени трехвалентные вакцины содержали преимущественно штаммы В Ямагатской линии. Однако результаты мониторинга эпидемиологии вирусов гриппа за последние 15 лет выявили значительное повышение частоты циркуляции штаммов В Викторианской линии. Так, в Европе в 5 из 10 сезонов доминировал вирус В, отличный от вакцинного штамма [18]. По данным Американского центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), частота диагностированных случаев гриппа, вызванных альтернативным штаммом В (не включенным в вакцину), за период с 2001/2002 по 2010/2011 (исключая пандемию сезона 2009/2010) составляла до 60% в образцах, собранных партнерскими лабораториями ВОЗ в разных регионах мира [19]. Таким образом, эффективность вакцинации, проводимой в эти сезоны, снижалась в отношении штамма В. При этом частота случаев гриппа, вызванная вирусами гриппа штаммов В, выше среди детей и подростков и чаще сопровождается такими серьезными осложнениями, как миалгия, миозит и лейкопения. Так, за период 2004/2005–2010/2011 (исключая пандемию 2009/2010) количество летальных случаев у детей от гриппа, вызванного штаммами В, достигало 44% от общего количества случаев смерти в данной группе пациентов. На основании рекомендаций ВОЗ созданы, зарегистрированы и в течение последних трех сезонов широко применяются, помимо 3-валентных, и 4-валентные вакцины, включающие антигены вирусов гриппа типа В обеих линий [1].

Цель исследования – оценка предотвращенных затрат при вакцинации 3- и 4-валентной противогриппозной вакциной в разных возрастных группах.

Материалы и методы

Анализ проводили с позиции общества в целом. Оценивали объем предотвращенных затрат на терапию гриппа в течение 1 года при вакцинации 3- и 4-валентной вакциной. При моделировании учитывали, что заболеваемость гриппом в РФ в сезон 2015/2016 составила 581,7 на 10 000, а охват вакцинацией – 29,6%.

Заболеваемость гриппом без вакцинации рассчитывали по формуле [2]:

ЧЗГБВ = ЧЗГ3ВВ/(1-(ОВ*ЭВ3ВВ)),

где ЧЗГБВ – частота заболевания гриппом без вакцинации,

ЧЗГ3ВВ – частота заболевания гриппом при вакцинации 3-валентной вакциной,

ОВ – охват вакцинацией,

ЭВ3ВВ – эффективность 3-валентной вакцины.

Заболеваемость гриппом при вакцинации 4-валентной вакциной рассчитывали по формуле [2]:

ЧЗГ4ВВ = ЧЗГБВ*(1-(ОВ*ЭВ4ВВ)),

где ЧЗГ4ВВ – частота заболевания гриппом при вакцинации 4-валентной вакциной,

ЧЗГБВ – частота заболевания гриппом без вакцинации,

ОВ – охват вакцинацией,

ЭВ4ВВ – эффективность 4-валентной вакцины.

Структура выделенных вирусов гриппа в период 2006–2015 гг. в РФ и эффективность вакцины представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антигенная структура выделенных вирусов гриппа в РФ и эффективность вакцины

Эпидемический сезон	Доля штаммов вируса гриппа В от всех выделенных штаммов, % [3, 14–17]	Антигенная структура выделенных штаммов гриппа В (линия) [3, 14–17]		Вакцинный штамм вируса гриппа В [3, 14–17]	Эффективность вакцины, % [4, 5]
		Ямагата, %	Виктория, %		
2006/2007	18,45	5,3	94,7	Виктория	52
2007/2008	40,6	99,3	0,7	Виктория	37
2008/2009	25,6	0	100	Ямагата	51
2009/2010	8	0	100	Виктория	56
2010/2011	43,8	0	100	Виктория	60
2011/2012	8,3	65,1	34,9	Виктория	47
2012/2013	27,7	76,9	23,1	Ямагата	49
2013/2014	3,4	67,6	32,4	Ямагата	51
2014/2015	25	97,7	2,3	Ямагата	23

В соответствии с опубликованными данными, учитывали, что по сравнению с заболеваемостью в общей популяции заболеваемость гриппом у детей в возрасте до 2 лет выше в 3,34 раза, в возрасте 3–6 лет – в 4,07 раза, в возрасте 7–14 лет – в 3,39 раза, а в возрасте от 15 до 64 лет и 65 лет и старше заболеваемость составляет 59% и 11% от заболеваемости в общей популяции соответственно [6].

Учитывали, что частота госпитализации пациентов с гриппом в общей популяции – 2,6%, в возрасте до 2 лет – 5,3%, в возрасте 3–6 лет – 1,9%, в возрасте 7–14 лет – 1,5%, в возрасте 15–64 года – 2,4%, в возрасте 65 лет и старше – 1,4% [6]. В соответствии с российскими эпидемиологическими данными, предполагали, что у 54,6% госпитализированных пациентов развиваются осложнения, наиболее частым из которых (88,9%) является пневмония [7].

При проведении анализа учитывали, что относительная частота осложнений у вакцинированных пациентов – 0,9 по сравнению с невакцинированными [8].

При расчете эффективности вакцины предполагали, что протективный эффект вакцины в отношении гриппа В, не совпадающего с линией, включенной в вакцинный штамм, снижается на 30% [9, 10].

Затраты на терапию госпитализированных пациентов рассчитывались на основе тарифов ОМС по г. Санкт-Петербургу на 2017 г. (грипп – 12 743,50 руб. и 24 826,20 руб. у взрослых и детей соответственно, госпитализация на 7 дней в обоих случаях; пневмония – 27 764 руб., 72 486 руб. и 74 838,40 руб. у взрослых, детей в возрасте 3 лет и старше и детей до 3 лет соответственно, госпитализация на 22, 18 и 28 дней соответственно) [11].

Затраты на терапию гриппа при оказании амбулаторно-поликлинической помощи рассчитывались с учетом спектра применяемых противовирусных препаратов, выявленных в фармакоэпидемиологическом российском исследовании [7]. Затраты на препараты соответствовали средневзвешенной оптовой цене по г. Санкт-Петербургу на 10.12.2016. В базовом варианте стоимость амбулаторной терапии гриппа составила 2,64 тыс. руб. у взрослых и 3,05 тыс. руб. у детей.

Непрямые затраты рассчитывались с учетом средней заработной платы по РФ за ноябрь 2016 г. – 36 195 руб./мес. и средней занятости в трудоспособном возрасте, равной 65,3% (www.gks.ru).

В целом, средний объем затрат, обусловленных случаем заболевания гриппом с учетом осложнений, составил при расчете 9,40 тыс. руб., в том числе прямые медицинские затраты – 3,09 тыс. руб., непрямые затраты – 6,31 тыс. руб.

Результаты и обсуждение

Средняя эффективность 3-валентной вакцины против гриппа в период с сезона 2006/2007 по сезон 2014/2015 составила 47,3%. Расчетная эффективность 4-валентной вакцины за этот период с учетом антигенной структуры выделенных в РФ штаммов вируса гриппа (см. табл. 1) составила бы 53,7%.

Количество предотвращенных случаев заболевания гриппом при вакцинации 3- и 4-валентной вакцинами за указанный период представлено в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что вакцинация 4-валентной вакциной против гриппа позволила бы дополнительно предотвратить достаточно большое количество случаев заболевания гриппом, причем абсолютное количество предотвращенных случаев максимально у детей дошкольного и школьного возраста.

Что касается взрослых пациентов, необходимо учитывать существенную гетерогенность данной группы. Исходы заболевания существенно ухудшаются при наличии таких факторов риска, как заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы, иммуносупрессивные состояния, сахарный диабет, 3-й триместр беременности, а так-

Таблица 2

Количество предотвращенных за сезон случаев гриппа при вакцинации 3- и 4-валентной вакцинами против гриппа (в расчете на 100 тыс. человек при охвате вакцинацией, равном 40%)

Возраст, лет	3-валентная вакцина	4-валентная вакцина	Различие (4-валентная вакцина vs 3-валентная вакцина)
	Всего	Всего	Всего
0–2	4601	5205	604
3–6	5604	6340	736
7–14	4667	5280	613
15–64	812	918	106
65 и старше	152	171	19
Общая популяция	1377	1558	181

же возраст старше 65 лет [12, 13]. В этих группах пациентов, несмотря на низкий уровень заболеваемости гриппом, вероятность развития осложнений и летального исхода многократно возрастают, вследствие чего преимущества вакцинации 4-валентной вакциной взрослых пациентов из групп риска будут существенно более выражены, чем в целом по данной возрастной группе.

Предотвращенные затраты, обусловленные заболеваемостью гриппом, представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что как в популяции в целом, так и во всех возрастных категориях, за исключением граждан в возрасте 65 лет и старше, предотвращенные при вакцинации как 3-, так и 4-валентной вакциной непрямые затраты (т.е. недополученный доход вследствие временной нетрудоспособности пациентов или их родителей или смерти пациентов) превышают предотвращенные прямые медицинские затраты (т.е. затраты на лечение гриппа и его осложнений).

В популяции в целом доля предотвращенных прямых медицинских затрат при замене 3-валентной вакцины 4-валентной составит в среднем 32,9%, предотвращенных непрямых затрат — 67,1% от общей величины предотвращенных затрат.

Объем предотвращенных затрат максимален при вакцинации детей дошкольного и школьного возраста. При вакцинации граждан в возрасте 15—64 лет объем предотвращенных затрат при замене 3-валентной вакцины 4-валентной (в расчете на 100 тыс. граждан данной возрастной категории при охвате вакцинацией, равном 40%) в 6,2 раза ниже, чем при вакцинации детей до 3 лет, а при вакцинации граждан в возрасте 65 лет и старше это снижение достигает 117,6 раз.

В соответствии с результатами проведенного анализа, объем предотвращенных затрат при замене 3-валентной вакцины против гриппа 4-валентной при антигенной структуре вирусов, выделенных в РФ в период 2006—2015 гг., мог быть увеличен в среднем на 15,0%, однако в отдельные сезоны это увеличение могло бы быть более значительным (например, в сезон 2007/2008 гг. — 28,7%).

С учетом того, что население РФ на 01.01.2017 г. составило 146,839 млн чел., в среднем при замене 3-валентной вакцины 4-валентной прогнозируемое количество предотвращенных случаев заболевания гриппом за сезон составило бы 265,8 тыс., а объем предотвращенных затрат мог бы составить 2,498 млрд руб.

Российские исследования показали, что отличительной особенностью вирусов гриппа В, циркулировавших в России в последнее десятилетие, являлась частая смена вирусов линии Виктория и Ямагата — примерно каждые 2—3 года. Чередование представителей двух антигенно и генетически отличных групп создает существенные трудности при выборе этого компонента для включения в состав сезонных гриппозных вакцин [3]. В ряде случаев (например, в сезоны 2011/2012, 2012/2013, 2013/2014) отмечалась циркуляция вирусов гриппа В обеих линий.

Основным ограничением проведенного исследования является использование при расчете зарубежных данных по эффективности противогриппозной вакцины на протяжении различных сезонов в связи с ограниченным объемом соответствующих данных по РФ.

Высокая экономическая эффективность вакцинации против гриппа с использованием 3-валентной вакцины была ранее продемонстрирована в ряде исследований [20, 21]. Проведенный анализ показал, что использование при вакцинации против гриппа 4-валентной вакцины повышает вероятность достижения эффекта и объем предотвращенных затрат. Замена 3-валентной вакцины 4-валентной может являться наиболее значимой

Таблица 3

Предотвращенные затраты при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентной вакциной (тыс. руб., в расчете на 100 тыс. чел. при охвате вакцинацией, равном 40%)

Возраст, лет	3-валентная вакцина			4-валентная вакцина			Различие (4-валентная вакцина vs 3-валентная вакцина)		
	Прямые медицинские затраты	Непрямые затраты	Общий объем затрат	Прямые медицинские затраты	Непрямые затраты	Общий объем затрат	Прямые медицинские затраты	Непрямые затраты	Общий объем затрат
0—2	19448,4	26915,8	46364,2	21778,7	31338,3	58117,1	2330,3	4422,6	6752,9
3—6	23354,7	31629,9	54984,7	26232,1	36605,7	62837,9	2877,4	4975,8	7853,2
7—14	18351,3	26514,8	44866,1	20636,7	30522,9	51159,6	2285,4	4008,1	6293,5
15—64	2567,2	4740,1	7307,3	2893,4	5506,6	8400,0	326,2	766,5	1092,8
65 и старше	446,0	0	446,0	503,4	0	503,4	57,4	0	57,4
Общая популяция	4413,8	6955,4	11369,1	4973,4	8096,7	13070,0	559,6	1141,3	1700,9

при вакцинации детей дошкольного и школьного возраста, а также взрослых из групп риска и старших возрастных групп. Экономические и клинические преимущества 4-валентной вакцины по сравнению с 3-валентной зависят от доли в общей структуре заболеваемости штаммов гриппа В, не относящихся к линии, включенной в 3-валентную вакцину.

Литература

1. Centers for Disease Control and Prevention: Quadrivalent Influenza Vaccine. [Text] (https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm)

2. You, J.H. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong. [Text] / J.H. You, W. Ming, P.K. Chan // BMC Infect Dis. — 2014. —14. — P. 618. doi:10.1186/s12879-014-0618-9.

3. Лобова Т.Г. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа В, циркулировавших в Российской Федерации с 2005 по 2012 г. [Текст] / Т.Г. Лобова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2012. —№57 (6). — С. 22—26.

4. Centers for Disease Control and Prevention: Adjusted vaccine effectiveness estimates for influenza seasons from 2005-2016. [Text] Assessed on 12 August 2016 (https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm)

5. Simpson, C.R. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the prevention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009 [Text] / C.R. Simpson [et al.] // Euro Surveill. — 2015. — 20 (8). — P. 21043.

6. Карпова, Л.С. Анализ эпидемии гриппа A(H1N1)/ Калифорния/07/2009 в России в сезон 2009—2010 годов [Текст] / Л.С. Карпова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2010. — № 3 (52). — С. 23—30.

7. Кинев, М.Ю. Фармакоэпидемиологический анализ лечения гриппа и его осложнений в условиях стационара [Текст] / М.Ю. Кинев, А.Ю. Петров, О.А. Мельникова // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. — 2013. — № 18 (161). — Выпуск 23. — С. 169—175.

8. Отчет по оценке эпидемиологической и экономической эффективности иммунизации взрослого работоспособного населения коммерческой гриппозной вакциной «Гриппол® плюс» производства ООО «НПО Петровакс Фарм» (в рамках выполнения НИР по совершенствованию эпидемиологического надзора при применении медицинских иммунобиологических препаратов). [Текст]. — 2011. —23 с.

9. Centers for Disease Control and Prevention: Updated adjusted estimates of 2012—2013 seasonal influenza vaccine effectiveness in the United States. [Text]. Assessed on 30 April 2014. (http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun13.pdf)

10. DiazGranados CA. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials [Text] / C.A. DiazGranados, M. Denis, S. Plotkin // Vaccine. — 2012. — 31. —P. 49—57.

11. Приложения к Генеральному тарифному соглашению по тарифам на медицинскую помощь (медицинские услуги) и условиям оплаты медицинской помощи, оказываемой в рамках действующей Территориальной программы обязательного медицинского страхования граждан Российской Федерации в Санкт-Петербурге на 2017 г. (www.spboms.ru)

12. Чучалин, А.Г. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике [Текст] / А.Г. Чучалин, Т.В. Сологуб. — СПб.: НП-Принт, 2014. — 192 с.

13. Ortqvist, A. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area [Text] / A. Ortqvist [et al.] // Eur Respir J. — 2007. — V. 30. — P. 414—422.

14. Силуянова, Э.В. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа A(H3N2) и B в период 2003-2013 гг. в РФ [Текст]: автореф. ... к.м.н. / Э.В. Силуянова. —М.: НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. — М., 2014.

15. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2013/2014. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [Текст]. — Письмо от 30 июня 2014 года N 01/7281-14-32.

16. Еженедельный электронный бюллетень ECDC—ЕРБ ВОЗ. Последние новости о гриппе в Европе. Неделя 20/2015 (11—17 мая 2015 г.) [Текст] // (www.who.int)

17. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2014/2015. — Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Владимирской области. [Текст]. — Письмо от 28.07.2015 № 1042.

18. Christopher S. Rationale for quadrivalent influenza vaccine [Text] /S. Christopher [et al.] // Human vaccines and immunotherapeutics. — 2012. —V.8. — №1. — P. 81—88.

19. Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza [Text] / R.B. Belshe // Vaccine. — 2010. —№28S. — P. D45-D53.

20. Тюрина, А.А. Фармакоэкономическое обоснование эффективности применения вакцины Ультрикс для профилактики заболеваемости гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями [Текст] / А.А. Тюрина [и др.] // Журнал инфектологии Приложение. — 2015. —Т. 7, № 4. — С. 37—42.

21. Рудакова, А.В. Анализ эффективности затрат на вакцинацию от гриппа граждан трудоспособного возраста [Текст] / А.В. Рудакова [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2016. — №2 (56). — С. 25—29.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention: Quadrivalent Influenza Vaccine. [Text] (https://www.cdc.gov/flu/protect/vaccine/quadrivalent.htm)

2. You, J.H. Cost-effectiveness analysis of quadrivalent influenza vaccine versus trivalent influenza vaccine for elderly in Hong Kong. [Text] / J.H. You, W. Ming, P.K. Chan // BMC Infect Dis. — 2014. —14. — P. 618. doi:10.1186/s12879-014-0618-9.

3. Lobova T. G. Jevoljucionnaja izmenchivost' virusov grippa B, cirkulirovavshih v Rossijskoj Federacii s 2005 po 2012 g. [Tekst] /T.G. Lobova [i dr.] // Voprosy vi-rusologii. — 2012. —№57 (6). — S. 22-26.

4. Centers for Disease Control and Prevention: Adjusted vaccine effectiveness estimates for influenza seasons from 2005-2016. [Text] Assessed on 12 August 2016 (https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm)

5. Simpson, C.R. Trivalent inactivated seasonal influenza vaccine effectiveness for the pre-vention of laboratory-confirmed influenza in a Scottish population 2000 to 2009 [Text] / C.R. Simpson [et al.] // Euro Surveill. — 2015. — 20 (8). — P. 21043.

6. Karpova L.S. Analiz jepidemii grippa A(H1N1)/Kalifornija/07/2009 v Rossii v sezon 2009 — 2010 godov [Tekst] / L.S. Karpova, I.G. Marinich, T.P. Stoljarova, N.M. Popovceva // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2010. — № 3 (52). —C. 23-30.

7. Kinev M.Ju. Farmakojepidemiologicheskij analiz lechenija grippa i ego oslozh-nenij v uslovijah stacionara [Tekst] /

M.Ju. Kinev, A.Ju. Petrov, O.A. Mel'nikova // Nauchnye vedomosti. Serija Medicina. Farmacija. — 2013. — № 18 (161). — Vypusk 23. — S. 169-175.

8. Otchet po ocenke jepidemiologicheskoj i jekonomicheskoj jeffektivnosti immuni-zacii vzroslogo rabotosposobnogo naselenija kommercheskoj grippoznoj vakcinoj «Grippol® pljus» proizvodstva OOO «NPO Petrovaks Farm» (v ramkah vypolnenija NIR po sovershenstvovaniju jepidemiologicheskogo nadzora pri primenenii medicin-skih immunobiologicheskih preparatov). [Tekst]. -2011. —23 s.

9. Centers for Disease Control and Prevention: Updated adjusted estimates of 2012—2013 seasonal influenza vaccine effectiveness in the United States. [Text]. Assessed on 30 April 2014. (http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-jun13.pdf)

10. DiazGranados CA. Seasonal influenza vaccine efficacy and its determinants in children and non-elderly adults: a systematic review with meta-analyses of controlled trials [Text] / C.A. DiazGranados, M. Denis, S. Plotkin // Vaccine. — 2012. — 31. —P. 49—57.

11. Prilozhenija k General›nomu tarifnomu soglasheniju po tarifam na medicinskuju pomoshh› (medicin¬skie uslugi) i uslovijam oplaty medicinskoj pomoshhi, okazyvaemoj v ramkah dejstvujushhej Territori¬al›noj programmy objazatel›nogo medicinskogo strahovanija grazhdan Rossijskoj Federacii v Sankt-Peterburge na 2017 g. (www.spboms.ru)

12. Chuchalin A.G. Gripp u vzroslyh: metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju, specificheskoj i nespecificheskoj profilaktike [Tekst] / A.G. Chuchalin, T.V. Sologub. — Sankt-Peterburg: NP-Print, 2014. — 192 s.

13. Ortqvist A. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area [Text] / A. Ortqvist, F. Granath, J. Askling, J. Hedlund // Eur Respir J. — 2007. — V.30. — P. 414—422.

14. Silujanova Je.V. Jevoljucionnaja izmenchivost› virusov grippa A(N3N2) i V v pe-riod 2003-2013 gg. v RF [Tekst]: avtoref. ... k.m.n./ Je.V. Silujanova. —M.: NII viruso-logii im. D.I. Ivanovskogo. — M. 2014.

15. Ob itogah jepidsezona po grippu i ORVI 2013/2014. — Federal›naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka. [Tekst]. — Pis›mo ot 30 ijunja 2014 goda N 01/7281-14-32.

16. Ezhenedel›nyj jelektronnyj bjulleten› ECDC—ERB VOZ. Poslednie novosti o grippe v Evrope. Nedelja 20/2015 (11—17 maja 2015 g.) [Tekst] // (www.who.int)

17. Ob itogah jepidsezona po grippu i ORVI 2014/2015. — Federal›naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka po Vladimirskoj oblasti. [Tekst]. — Pis›mo ot 28.07.2015 № 1042.

18. Christopher S. Rationale for quadrivalent influenza vaccine [Text] /S. Christopher [et al.] // Human vaccines and immunotherapeutics. — 2012. —V.8. — №1. — P. 81—88.

19. Belshe R.B. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza [Text] / R.B. Belshe // Vaccine. — 2010. —№28S. — P. D45-D53.

20. Tjurina A.A. Farmakojekonomicheskoe obosnovanie jeffektivnosti primenenija vakciny Ul›triks dlja profilaktiki zabolevaemosti grippom i ostrymi respirator-nymi virusnymi infekcijami [Tekst] / A.A. Tjurina, V.B. Vasiljuk, K.A. Zaharov, T.V. Veselova, A.V. Zhukov // Zhurnal infektologii Prilozhenie. — 2015. —T. 7. — №4. — S. 37-42.

21. Rudakova A.V. Analiz jeffektivnosti zatrat na vakcinaciju ot grippa grazhdan trudosposobnogo vozrasta [Tekst] / A.V. Rudakova, S.M. Harit, A.N. Uskov, Ju.V. Lobzin // Medicina jekstremal›nyh situacij. — 2016. — №2 (56). — S. 25-29.

Авторский коллектив:

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: +7-905-213-53-23, e-mail: kharit-s@mail.ru

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.фарм.н.; тел.: +7-921- 908-73-49, e-mail: rudakova_a@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, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28

ХАРАКТЕРИСТИКА МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ПО ДАННЫМ СЕКВЕНИРОВАНИЯ ГЕНА 16S РИБОСОМАЛЬНОЙ РНК

Н.В. Гончар[1,2], И.В. Бабаченко[1,3], В.В. Гостев[1], О.М. Ибрагимова[1]

[1] Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[3]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Characteristics of intestinal microbiota of infants according to data of sequencing of the 16s RRNA gene

N.V. Gonchar[1,2], I.V. Babachenko[1,3], V.V. Gostev[1], O.M. Ibragimova[1]
[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
[3]Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В работе представлены результаты однократного исследования микробиоты кишечника у здоровых детей первого года жизни. Проведено исследование 11 образцов фекалий, с последующим таргетным секвенированием амплифицированных участков гена 16S рРНК на платформе Miseq (Illumina, США), согласно стандартным протоколам. Суммарно было идентифицировано 600 уникальных OTU (operation taxonomic units), сгруппированных в 7 бактериальных фил (Phylum). На каждый образец приходилось в среднем 190±80 OTU на уровне видов и родов. Установлено доминирование грамположительных анаэробных бактерий (71±23%). Количественное распределение фил было следующим: фила Firmicutes — 43±15% (представлены Clostridium spp., Blautia spp., Lactobacillus spp., Enterococcus spp. и Veillonella spp.), фила Actinobacteria — 38±10% (из которой более 90% OTU были представлены Bifidobacterium spp.) и фила Proteobacteria — 15±8% (представленные семейством Enterobacteriaceae). Представители филы Bacteroidetes были идентифицированы (7—15%) только в трех из одиннадцати образцов. Все образцы характеризовались низким видовым разнообразием, индекс Шеннона и критерий α-разнообразия были в диапазонах 1,5—4,2 и 3—20 соответственно. У детей, находящихся на грудном вскармливании, отмечено более высокое количество представителей Proteobacteria по сравнению с детьми на искусственном вскармливании. Отмечено влияние неблагоприятных факторов течения беременности матерей (прием антибиотиков, респираторная инфекция) на состав микробиоты кишечника детей, что отражалось в доминировании Klebsiella pneumoniae в одном случае и доминировании Enterococcus durans в другом.

Ключевые слова: *микробиота, кишечник, дети, 16S рРНК секвенирование, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Bifidobacterium.*

Abstract

The article presents the results of a single study the intestinal microbiota of healthy infants. Study was performed 11 fecal samples, followed by targeted sequencing the amplified sites on the 16S rRNA gene Miseq platform (Illumina, USA), according to standard protocols. Total 600 unique OTU (operation taxonomic units), grouped into 7 bacterial phyla (Phylum) have been identified. Each sample had an average of 190±80 OTU at the species level. Established predominance of gram-positive anaerobic bacteria (71±23%). Quantitative phylum distribution was as follows: phylum Firmicutes — 43±15% (represented by Clostridium spp., Blautia spp., Lactobacillus spp., Enterococcus spp. and Veillonella spp.), The phylum Actinobacteria — 38±10% (of which more than 90% the OTU were represented *Bifidobacterium spp.) and the phylum Proteobacteria — 15±8% (*represented by *the family Enterobacteriaceae).* Representatives of *phylum Bacteroidetes been identified (7—15%) in only three of eleven samples. All samples characterized by low species diversity, Shannon index and criterion α-diversity were in the range of 1,5—4,2, and 3—20, respectively. Children who are breastfed, observed a higher number of representatives of Proteobacteria, compared with children on artificial feeding.* Noted the influence *of adverse factors of pregnancy mothers (antibiotics, respiratory infection) on the composition of the intestinal microbiota of children, which reflected in the dominance of Klebsiella pneumoniae in one case, and the dominance of Enterococcus durans otherwise.*

Key words: *microbiota, gut, children, 16S rRNA sequencing, Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Bifidobacterium.*

Введение

На сегодняшний день для изучения микробиоты кишечника человека и животных применяются культурально-независимые методы, основанные на метагеномном подходе или таргетном секвенировании амплифицированных участков гена 16S рРНК с использованием технологий высокопроизводительного секвенирования [1, 2]. Такие подходы являются более информативными и позволяют проводить идентификацию подавляющего большинства микробного состава, включая некультивируемых бактерий и архей. Результаты международного проекта по изучению микробиома человека «The Human Microbiome Project Consortium» открыли новые представления о формировании микробиоты человека, в частности микробиоты кишечника. Показано, что уже in utero происходит «заселение» плода микроорганизмами, то есть до рождения ребенка [3, 4]. Выделяют несколько стадий колонизации кишечника у детей. Для микробиоты первых нескольких месяцев жизни ребенка характерно низкое видовое микробное разнообразие и высокая межиндивидуальная вариабельность. Микробиота кишечника взрослого человека, напротив, характеризуется стабильностью и высоким видовым разнообразием. В первые дни после рождения доминируют представители Enterobacteriaceae, позднее происходит колонизация строгими анаэробами: Bifidobacterium, Clostridium и Bacteroides [5]. В первый месяц жизни доминируют преимущественно бифидобактерии, очевидно, за счет молочного питания. Однако включение в рацион питания ребенка в 4—6 месяцев прикормов — твердой пищи, содержащей неперевариваемые полисахариды, приводит к доминированию клостридиальных видов — Lachnospiracea, Clostridiaceae и Ruminococcaceae и резкому снижению бифидобактерий [6—7]. В возрасте 1—3 лет в структуре микробиоты кишечника детей доминируют Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Bacteroidaceae и Prevotellaceae [8], в этом периоде детства начинается формирование взрослого варианта энтеротипа [3]. Безусловно, на течение процессов формирования микробиоты кишечника ребенка влияют множество факторов: здоровье матери, способ рождения, характер питания, географические и экологические особенности проживания, прием антибиотиков, перенесенные инфекции и др. Отмечено, что микробиота кишечника у детей раннего возраста, в отличие от взрослых, в значительной степени подвержена выраженным изменениям под воздействием внешних факторов [4]. Вопросы «становления» микробиоты кишечника и ее изменений у детей первых месяцев и лет жизни сегодня имеют научный и практический интерес, ответы на них будут способствовать углублению нашего представления о значении микробиоты в сохранении здоровья человека.

Цель исследования — изучение состава микробиоты кишечника у здоровых детей первого года жизни с использованием таргетного секвенирования гена 16S рРНК.

Материалы и методы

Пациенты

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом. Проведено однократное исследование микробиоты кишечника 11 здоровых детей первого года жизни (средний возраст детей составил 3,8±1,6 месяцев). Все дети были рождены в Санкт-Петербурге. Грудное вскармливание получали 6 детей, смешанное — 2, искусственное — 3. Неблагоприятные факторы перинатального и постнатального анамнеза с возможным влиянием на микробиоту кишечника отмечены у 2 детей.

Секвенирование

Выделение тотальной ДНК из образцов фекалий проводили при помощи набора Genomic DNA Purification kit (Thermo Scientific, Литва). Библиотеки ДНК фрагментов генов 16S рРНК готовили по стандартному протоколу (16S Metagenomic Sequencing Library Preparation guide), рекомендованному производителем секвенатора MiSeq (Illumina, США) с использованием праймеров на V3 и V4 вариабельные регионы гена 16S рРНК.

Секвенирование библиотеки ампликонов осуществляли при помощи стандартного набора третьей версии 2x300bp (Illumina, США), согласно инструкциям производителя на приборе Miseq (Illumina, США).

Анализ данных

Первичный анализ данных секвенирования с дальнейшей сортировкой и демультиплицированием по образцам был проведен на платформе Basespace (Illumina, США). Полученные последовательности гена 16S рРНК обрабатывались с использованием биоинформационного пакета QIIME v. 1.8.0. (http://qiime.org/) в соответствии с протоколом разработчика [9]. Также для анализа полученных ридов был использован онлайн-сервис MG-RAST (http://metagenomics.anl.gov/) с использованием базы данных SSU (SILVA small subunit rrna database), содержащей нуклеотидные последовательности генов 16S рРНК [10]. Выровненные последовательности были сгруппированы в операционные таксономические единицы OTU (operation taxonomic units) с 97% сходством. Неклассифицированные или химерные OTU были исключены из анализа. Для описания биоразнообра-

зия были вычислены стандартные критерии: количественное распределение OTU, α-разнообразие, индексы Шеннона и Чао 1.

Результаты и обсуждение

Подавляющее большинство (95%) нуклеотидных последовательностей было идентифицировано до уровня вида или рода; за OTU принимали вид или род микроорганизма. Суммарно по 11 образцам было идентифицировано 600 уникальных OTU, которые можно разделить, согласно современной номенклатуре прокариот, на 7 бактериальных фил (Phylum), 26 классов (Class), 49 отделов (Order), 84 семейства (Family) и 150 родов (Genus) бактерий. На каждый образец в среднем приходилось 190±80 OTU, при этом максимальное и минимальное количество OTU составляли 300 и 90 соответственно.

Соотношение грамположительных и грамотрицательных, а также аэробных и анаэробных бактерий представлено на рисунке 1.

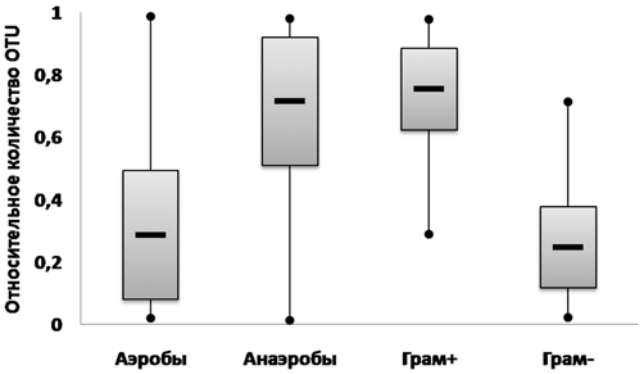


Рис. 1. Количественное соотношение аэробов/анаэробов и грамположительных/грамотрицательных микроорганизмов в исследуемых образцах фекалий здоровых детей первого года жизни. Верхняя и нижняя границы значений соответствуют максимальному и минимальному количеству OTU в исследуемых образцах, серые боксы с заливкой и горизонтальной чертой соответствуют среднему значению и 95% доверительному интервалу OTU

В целом, для детей рассматриваемой группы было характерно доминирование грамположительных анаэробных бактерий, на долю которых приходилось 71±23%. Два образца (№ 3 и № 5) отличались от такового распределения, в них превалировали грамотрицательные (30–71%) аэробные (73–98%) микроорганизмы. Анализ анамнестических данных показал наличие патологии течения беременности у матерей, а также прием антибиотиков у этих двух детей.

Детальный анализ распределения OTU на уровне таксономического ранга Phylum выявил наличие следующих бактериальных фил: Firmicutes, Actinobacteria, Bacteroidetes, Proteobacteria, Fusobacteria, Tenericutes и Lentisphaerae. Количественное распределение OTU представлено на рисунке 2.

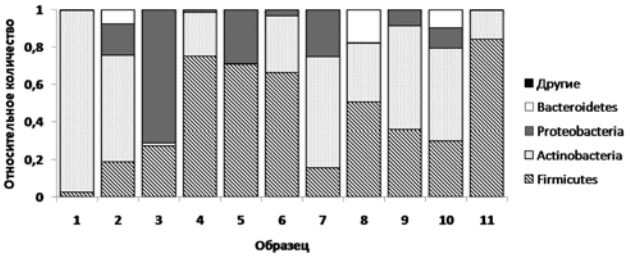


Рис. 2. Нормированное количественное распределение OTU на уровне бактериальных фил. Группа «Другие» включает Fusobacteria, Tenericutes и Lentisphaerae. По оси абсцисс – номера исследованных образцов фекалий; по оси ординат – нормированное количественное распределение OTU

По результатам анализа выявлено, что в среднем нормированном количественном отношении у детей первого года жизни доминировали Firmicutes (43±15%), Actinobacteria (38±10%) и Proteobacteria (15±8%). Стоить отметить, что бактероиды (фила Bacteroidetes) были представлены в гораздо меньшей степени, только в нескольких образцах (№ 2, № 8, № 10) их количество составляло 7–15%. Образцы (№ 3 и № 5), полученные от детей с неблагоприятными анамнестическими данными, характеризовались крайне низким количеством Actinobacteria, но, вместе с тем, высоким содержанием Proteobacteria (71 и 28% соответственно). Еще один образец (№ 1) также отличался от общего распределения фил за счет отсутствия Firmicutes и доминированием одной филы Actinobacteria (97%).

При анализе филы Firmicutes были выявлены доминирующие OTU бактерий на уровне родов. Так, в образцах превалировали Clostridium spp., Blautia spp., Lactobacillus spp., Enterococcus spp., Veillonella spp., Robiensiella spp., Faecalibacterium spp. и Ruminococcus spp. Обращало на себя внимание, что Blautia spp. в количественном отношении доминировала среди Firmicutes (35–80%), однако была не идентифицирована в нескольких образцах (№ 1, № 5, № 7, № 9). Указанные образцы характеризовались доминированием родов Clostridium spp. (в частности, C. paraputrificum) и Veillonella spp. В образце № 1 представители Firmicutes практически отсутствовали и были представлены только Veillonella dispar и различными видами стафилококков.

Образец № 5 отличался доминированием только одного представителя – Enterococcus durans (97% от числа всех Firmicutes). Интересно, что высокое количественное содержание Firmicutes часто кор-

релирует с таким неблагоприятным фактором, как ожирение [11]. Поскольку в настоящем исследовании нами не была проанализирована динамика изменения микробного сообщества, в этой связи было невозможно прогнозировать развитие каких-либо отклонений здоровья в будущем у детей.

Идентифицированные OTU в составе филы Actinobacteria включали преимущественно только Bifidobacterium spp. (97% от числа всех представителей данной филы). Например, в образце № 1 с максимальным количеством Actinobacteria были выявлены с высокой степенью идентичности последовательности рРНК нескольких видов бифидобактерий — B. breve, B. bifidum, B. longum, B. tsurumiense. В образцах с крайне низким содержанием актинобактерий (№ 3 и № 5), помимо бифидобактерий, были выявлены Actynomyces spp. и Corynebacterium spp. В гораздо меньшей степени (1%) во всех образцах были выявлены представители Rothia spp.

Среди протеобактерий, которые в значительной степени представлены только в нескольких образцах (№ 3 и № 5), доминировали представители семейства Enterobacteriaceae (98%). В образце № 3 превалировала Klebsiella pneumoniae (95% от числа всех Proteobacteria), а в образце № 5 — Acinetobacter calcoaceticus (92%). В остальных образцах среди Enterobacteriaceae были идентифицированы Enterobacter spp., Citrobacter spp. и в меньшей степени — Escherichia spp. Помимо энтеробактерий, также были выявлены семейства других представителей протеобактерий: Moraxellaceae, Shewanellaceae, Pseudomodaceae.

Нами было отмечено, что характер питания влияет на количественное содержание Proteobacteria. Так, у детей, которые получали грудное вскармливание, в среднем доля этой филы была выше (6±2%), по сравнению с детьми на искусственном вскармливании (2±1%). Многочисленные исследования показывают, что тип питания оказывает существенное влияние на состав микробиоты у детей. Так, в исследованиях [12—14] отмечается, что у детей, получавших грудное вскармливание, доминировали бифидобактерии и энтеробактерии, при искусственном вскармливании таксономическое разнообразие и количественное содержание Clostridium difficile и таких родов, как: Bacteroides spp., Prevotella spp. и Lactobacillus spp.

Наименее представлены в количественном отношении среди анаэробных микроорганизмов представители Bacteroidetes, которые состояли преимущественно из Bacteroides spp. и Parabacteroides spp. Другие филы — Fusobacteria, Lentisphaerae и Tenericutes (микоплазмы), которые составляли в количественном отношении менее 1%, были представлены родом Fusobacterium spp. и видом Victivallis vadensis соответственно. Дифференцировать микоплазмы до более высокого таксономического разрешения не удалось. Вышеперечисленные микроорганизмы колонизируют ротовую полость у взрослого человека, а также обнаруживаются в плаценте и амниотической жидкости у беременных женщин [15—16].

Оценивая таксономическое разнообразие, используя различные критерии его оценки, была обнаружена высокая вариация. Так, индексы Шеннона и Чао1 были в широких пределах: 1,5—4,2 и 150—583 соответственно. Нами было отмечено, что с увеличением возраста детей происходит увеличение таксономического разнообразия микробиоты кишечника (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, в образцах, полученных от детей в возрасте 1 месяца жизни, критерий α-разнообразия варьировал от 3 до 7, у детей в возрасте 5—7 месяцев — от 10 до 17. От общего распределения отличались два образца (№ 3 и № 5), полученные от 3-месячных детей, которые характеризовались необычно высоким содержанием грамотрицательных и аэробных микроорганизмов и крайне низким содержанием бифидобактерий. В крупных исследованиях по изучению микробиоты человека, охватывавших Северную и Южную Америку, Европу, было показано, что дети первого года жизни характеризовались низким видовым разнообразием, а общее количество OTU было около 1000, в другой возрастной группе (2—3 года) количество идентифицированных OTU уже составляло порядка 2000 [6, 17].

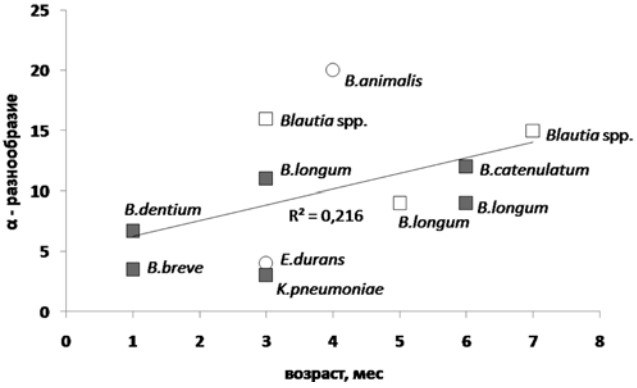


Рис. 3. Зависимость разнообразия микробиоты кишечника (критерий α-разнообразия) здоровых детей от возраста. Значения критерия α-разнообразия отражают таксономическую представленность разных микроорганизмов. В зависимости от вида вскармливания детей исследованные образцы фекалий имеют маркировку: квадрат с заливкой — грудное вскармливание, квадрат без заливки — искусственное вскармливание, круг — смешанное вскармливание. Приведенные названия микроорганизмов соответствуют доминирующим монотаксонам в образцах. Прямая линия отображает линейную аппроксимацию, представлен коэффициент корреляции (R2)

Кроме того, нами было отмечено, что микробиота детей, получавших искусственное вскармливание, характеризовались наибольшим видовым разнообразием (6,64±4), по сравнению с детьми на грудном вскармливании (13,3±3). Анализируя доминирующие OTU на уровне видов, мы установили, что практически во всех образцах в виде моновариантов преобладали различные бифидобактерии и Blautia spp. Исключением из этого были два образца (№ 3 и № 5), где преобладали E. durans и K. pneumoniae соответственно.

Проведенное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, малое количество исследуемых образцов не позволяет более детально анализировать влияние внешних факторов, прежде всего питания, на состав микробиоты. Во-вторых, анализ образцов фекалий однократного сбора и отсутствие мониторинга изменений состава микробиоты на протяжении определенного периода времени не позволяют сделать выводы о динамике состава микробиоты и о влиянии на нее негативных факторов внешней и внутренней среды организма. В-третьих, не учитывалось состояние микробиоты кишечника матери.

Заключение

Полученные результаты согласуются с современными представлениями о формировании микробиоты у человека в рассматриваемый возрастной период. В исследовании было выявлено в среднем 190±80 OTU на образец, что может характеризоваться как низкое видовое разнообразие, по сравнению со старшим возрастным периодом, когда количество OTU может составлять более 1000. В целом, микробиота характеризовалась преобладанием грамположительных анаэробов — представителей Firmicutes (в частности, род Blautia spp.) и грамотрицательных анаэробов — Veillonella spp. и Actinobacteria (представлена бифидобактериями). Другие филы, в частности Bacteroidetes, представлены в меньшем количестве. Нами было отмечено, что состав микробиоты может меняться в зависимости от характера питания, однако малое количество изучаемых образцов достоверно не позволяет выявить возможные корреляции. Несомненно, что способ рождения, применение антибиотиков, наличие патологии беременности у матери и/или плода определенным образом влияют на формирование микробиоты кишечника ребенка. Так, у детей с неблагоприятными анамнестическими данными (прием антибиотиков и респираторные инфекции у матери в период беременности) наблюдалось снижение количества в значительной степени бифидобактерий и рост числа в одном случае — K. pneumoniae, в другом — доминирование одной филы Firmicutes.

Литература

1. Turroni F, Foroni E, Pizzetti P, Giubellini V, Ribbera A, Merusi P, Cagnasso P, Bizzarri B, de›Angelis GL, Shanahan F et al: Exploring the diversity of the bifidobacterial population in the human intestinal tract. Appl Environ Microbiol 2009, 75(6):1534-1545.

2. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Nature 2012, 486(7402):207-214.

3. Arrieta MC, Stiemsma LT, Amenyogbe N, Brown EM, Finlay B: The intestinal microbiome in early life: health and disease. Front Immunol 2014, 5:427.

4. Gritz EC, Bhandari V: The human neonatal gut microbiome: a brief review. Front Pediatr 2015, 3:17.

5. Matamoros S, Gras-Leguen C, Le Vacon F, Potel G, de La Cochetiere MF: Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health. Trends Microbiol 2013, 21(4):167-173.

6. Koenig JE, Spor A, Scalfone N, Fricker AD, Stombaugh J, Knight R, Angenent LT, Ley RE: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. Proc Natl Acad Sci U S A 2011, 108 Suppl 1:4578-4585.

7. Fallani M, Amarri S, Uusijarvi A, Adam R, Khanna S, Aguilera M, Gil A, Vieites JM, Norin E, Young D et al: Determinants of the human infant intestinal microbiota after the introduction of first complementary foods in infant samples from five European centres. Microbiology 2011, 157(Pt 5):1385-1392.

8. Lozupone CA, Stombaugh J, Gonzalez A, Ackermann G, Wendel D, Vazquez-Baeza Y, Jansson JK, Gordon JI, Knight R: Meta-analyses of studies of the human microbiota. Genome Res 2013, 23(10):1704-1714.

9. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Pena AG, Goodrich JK, Gordon JI et al: QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. Nat Methods 2010, 7(5):335-336.

10. Keegan KP, Glass EM, Meyer F: MG-RAST, a Metagenomics Service for Analysis of Microbial Community Structure and Function. Methods Mol Biol 2016, 1399:207-233.

11. Million M, Lagier JC, Yahav D, Paul M: Gut bacterial microbiota and obesity. Clin Microbiol Infect 2013, 19(4):305-313.

12. Jain N, Walker WA: Diet and host-microbial crosstalk in postnatal intestinal immune homeostasis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015, 12(1):14-25.

13. Power SE, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, Fitzgerald GF: Intestinal microbiota, diet and health. Br J Nutr 2014, 111(3):387-402.

14. Gomez-Llorente C, Plaza-Diaz J, Aguilera M, Munoz-Quezada S, Bermudez-Brito M, Peso-Echarri P, Martinez-Silla R, Vasallo-Morillas MI, Campana-Martin L, Vives-Pinera I et al: Three main factors define changes in fecal microbiota associated with feeding modality in infants. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013, 57(4):461-466.

15. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J: The placenta harbors a unique microbiome. Sci Transl Med 2014, 6(237):237ra265.

16. Ardissone AN, de la Cruz DM, Davis-Richardson AG, Rechcigl KT, Li N, Drew JC, Murgas-Torrazza R, Sharma R, Hudak ML, Triplett EW et al: Meconium microbiome analysis identifies bacteria correlated with premature birth. PLoS One 2014, 9(3):e90784.

17. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP et al: Human gut microbiome viewed across age and geography. Nature 2012, 486(7402):222-227.

Авторский коллектив:

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций, ведущий научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Гостев Владимир Валерьевич — научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: +7-905-220-97-41, e-mail: guestvv11@gmail.com

Ибрагимова Олеся Мунировна — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-911-149-04-03, e-mail: ole_sya_ibr@bk.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-29-36

ПОВРЕЖДЕНИЯ ДНК ЛИМФОЦИТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТАХ В, С

А.О. Михайлов, А.Ф. Попов, Н.С. Иванова, А.И. Симакова
Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

Dna damage in lymphocytes in chronic viral hepatitis B, C

A.O. Mikhailov, A.F. Popov, N.S. Ivanova, A.I. Simakova
Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

Резюме

Цель. Установить степень повреждения ДНК лимфоцитов и определить уровень содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) и 8-нитрогуанина (8-NO2G), общей антиоксидантной активности (ОАА) в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами С (ХВГС), В (ХВГВ).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 100 человек с ХВГС, 50 с ХВГВ и 43 добровольца. Повреждения ДНК оценивали методом ДНК-комет. Уровень 8-NO2G и 8-OHdG определяли в образцах сыворотки крови с помощью наборов для ИФА. ОАА определяли по стандартной методике с ABTS. Статистическую обработку проводили с использованием пакета STATISTICA 10.0.

Результаты. Отмечалась тенденция к увеличению уровня повреждений ДНК с прогрессированием стадии фиброза печени при ХВГВ и ХВГС. Обнаружены значимые отличия от показателя нормы 8-NO2G в группах F1, F2, F3 при ХВГС и в группах F2, F3, F4 (ρ<0,05) при ХВГВ. Во вех группах при ХВГС и в F2 и F4 при ХВГВ уровень 8-OHdG выше по сравнению с образцами контрольной группы (ρ=0,0001). Показаны корреляции между стадией фиброза печени и уровнем 8-NO2G и 8-OHdG соответственно (r=0,786620 и r=0,625844; ρ<0,05) при ХВГС и ХВГВ (r=0,573933 и r=0,478849; ρ<0,05). При исследовании ОАА у пациентов отмечалась тенденция к её истощению с развитием фибротических изменений, однако достоверные различия в сравнении с контролем были только на стадии фиброза F3 и F4 при ХВГС и F2, F4 (ρ<0,05) при ХВГВ.

Заключение. Выявлен генотоксический эффект влияния вирусов гепатита В и С на ДНК лимфоцитов. Отмечено увеличение степени фрагментации ДНК с прогрессированием фиброза печени. Выявлена корреляция между стадией фиброза и биохимическими маркерами повреждения ДНК, а также показано декомпенсаторное снижение ОАА сыворотки на продвинутых стадиях фиброза печени.

Ключевые слова: *гепатит, цирроз, повреждения ДНК, метод ДНК-комет, окислительный стресс.*

Abstract

Objective: determine grade of DNA damage in lymphocytes and the levels of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) and 8-nitroguanine (8-NO2G), total antioxidant activity (TAA) in the blood serum of patients with chronic viral hepatitis C (HCV), B (HBV).

Materials and methods. The study included 100 people with HCV, 50 with HBV and 43 volunteers. DNA damage was evaluated by comet assay. Level 8-NO2G and 8-OHdG were determined in serum samples using ELISA kits. TAA determined according to the standard ABTS method. All statisticalcalculations were performed and the graphs were plotted using STATISTICA 10.0 software.

Results. There was a tendency to increase the level of DNA damage with progression of the liver fibrosis stage in HCV and HBV. Significant differences from the norm of 8-NO2G in the F1, F2, F3 groups with HCV and in the groups F2, F3, F4 (ρ <0,05) with HBV were found. In the groups with HCV and in F2 and F4 with HBV, the level of 8-OHdG is higher in comparison with the control group (ρ = 0,0001). Correlations are shown between the stage of hepatic fibrosis and the level of 8-NO2G and 8-OHdG, respectively (r = 0,786620 and r = 0,625844; ρ <0,05) with CVHC and CVHB (r = 0,573933 and r = 0, 478849; ρ <0,05). In the study of OAA, the tendency towards its depletion with the development of fibrotic changes was noted in patients, however, significant differences in comparison with the control were only at the stage of F3 and F4 fibrosis in CVHC, and F2, F4 (ρ <0,05) with CHBV.

Conclusion. Revealed the genotoxic effect of hepatitis B and C on the DNA of lymphocytes. An increasing degree of DNA fragmentation with the progression of liver fibrosis. The correlation between fibrosis and biochemical markers of DNA damage and decrease shown decompensated TAA serum in advanced stages of liver fibrosis.

Key words: *hepatitis, chirrosis, DNA damage, comet assay, oxidative stress.*

Введение

За последнее десятилетие количество работ, посвященных изучению окислительного стресса при вирусном гепатите, увеличилось многократно, преимущественно по пероксидному окислению липидов, что позволило сделать это направ-

ление одним из ведущих в изучении патогенеза любого заболевания [6, 7]. Однако роль пероксидного окисления белков, нуклеиновых кислот, а также вопросы, связанные с нитрооксидэргическими механизмами формирования повреждений функционально-активных молекул, недооценены [8]. В связи с этим в последнее время исследователями стало уделяться больше внимания механизмам эпигенетических изменений в ДНК и их влиянию на течение фиброгенеза при хронических вирусных гепатитах и трансформацию в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК) [12]. К настоящему времени до конца не определена зависимость между степенью деструкции ДНК гепатоцитов, лимфоцитов в группах пациентов с ГЦК и без нее. Также остается нерешенным вопрос о разнице между пациентами с циррозом печени в исходе хронических вирусных гепатитов и с ГЦК [2, 13]. Исследования в этой области могут решить важную проблему — выделение специфических биохимических маркеров-предикторов злокачественной трансформации.

С другой стороны, важной остается и оценка непосредственной генотоксичности вирусов гепатита В и С. В этом направлении разрабатываются теории апоптоза, что является важным фактором в патогенезе вирусных гепатитов [9, 13]. Однако работ, в которых оценивались бы количественные характеристики степени деструкции ДНК клеток при гепатите, не так много.

Цель исследования — установить степень повреждения ДНК лимфоцитов и определить уровень содержания маркеров повреждения ДНК: 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и 8-нитрогуанина, общей антиоксидантной активности в сыворотке крови больных хроническими вирусными гепатитами В и С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты инфекционного отделения Краевой клинической больницы № 2 и Краевой клинической инфекционной больницы — 150 человек за период 2012—2016 гг. Критериями включения пациентов в исследование были наличие подтверждённого методом ИФА гепатита В, С с давностью заболевания более 6 месяцев, идентифицированной методом ПЦР ДНК вируса гепатита В (HBV), РНК вируса гепатита С (HCV) с чувствительностью не менее 20 МЕ/мл. Степень выраженности фиброза печени определяли на аппарате FibroScan по классификации METAVIR. Биохимическую активность при гепатите устанавливали на основании лабораторных синдромов мезенхимального воспаления, цитолиза, холестаза. Критериями исключения служили: признаки хронической артериальной недостаточности, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, сахарный диабет, другие инфекционные и сопутствующие заболевания внутренних органов в стадии обострения, беременность, психические расстройства. Все больные получали стандартную патогенетическую терапию ХВГВ, ХВГС.

В контрольную группу включены 43 добровольца без сопутствующих аутоиммунных, острых и хронических заболеваний органов кровообращения, почек, поджелудочной железы, печени, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группой. В крови добровольцев маркеры вирусных гепатитов и ВИЧ были неопределяемыми.

Возраст больных колебался от 25 до 60 лет, средний возраст составил 39,7±12,3; количество мужчин — 81, женщин — 69. Все исследуемые были разделены на 5 групп по две подгруппы в каждой — С (больные ХВГС) и В (больные ХВГВ): F0 — пациенты со степенью фиброза F0 (n=29), F1 — пациенты со степенью фиброза F1 (n=31), F2 — пациенты со степенью фиброза F2 (n=30), F3 — пациенты со степенью фиброза F3 (n=27), F4 — пациенты со степенью фиброза F4 (n=33) и контрольную группу (n=43) (табл. 1).

Таблица 1

Половозрастная характеристика исследуемого контингента

Показатель	Группа										
	F0		F1		F2		F3		F4		Контроль
	С	В	С	В	С	В	С	В	С	В	
Количество человек	19	10	21	10	20	10	17	10	23	10	43
Средний возраст	48±17	31±12,7	47±14	37±11,8	43±15	38,7±15,3	38±12	36,3±10,8	47±12	35,5±12	39±12
Количество мужчин/женщин в группе	9/10	5/5	10/11	7/3	12/8	8/2	10/7	4/6	11/12	5/5	25/18

Исследование проб крови проводили однократно — при поступлении у пациентов забирали 2 мл цельной крови в пробирки, содержащие антикоагулянт. Выделение лимфоцитов проводили поэтапным методом с использованием градиента фиколл-урографина ($\rho = 1{,}077$ г/см^3) в стерильных условиях. Цельную кровь, разведенную питательной средой 199 (1:2), наслаивали на раствор фиколл-урографина и центрифугировали при комнатной температуре в центрифуге с горизонтальным ротором при 2000 об/мин в течение 30 мин. Выделенные клетки трижды отмывали средой 199, центрифугируя по 10 мин при 1000 об/мин.

Оценку степени повреждения ДНК проводили методом ДНК-комет в щелочной среде (P. Olive) [3, 11]. Отмытые лимфоциты (50 мкл) смешивали с 500 мкл 1% раствора легкоплавкой агарозы («Sigma»), приготовленной на фосфатно-солевом буфере при температуре 37° С до финальной концентрации 10^4 клеток/мл. Затем 60 мкл клеточной суспензии наносили на слайды, предварительно покрытые нормоплавкой агарозой («Sigma»), и накрывали покровными стёклами. Слайды для застывания агарозы хранили 5 мин при температуре 4° С. После затвердевания агарозы снимали покровные стекла и помещали препараты в холодный (4°С) лизирующий буфер (10 мМ Tris-HCl, pH 10,0, 2,5 мМ NaCl, 100 мМ EDTA-Na2, 1% Triton X-100, 10% ДМСО) на 1 ч при 4°С. По окончании лизиса препараты помещали в камеру для электрофореза, содержащую щелочной буфер (300 мМ NaOH, 1мМ EDTA-Na2), на 40 мин. Далее проводили электрофорез при напряжении 20 В и силе тока 300 мА в течение 25 мин. Слайды после электрофореза трижды по 5 мин обрабатывали нейтральным буфером (0,4 М Tris-HCl pH 7,5), затем дегидратировали метанолом и красили раствором бромида этидия (2 мкг/мл). Препараты ДНК просматривали на флюоресцентном микроскопе Zeiss при увеличении в 200 раз. Полученные изображения анализировали с помощью программы Comet Score. Анализу подвергались не менее 100 клеток каждого препарата. Данная модификация метода позволяет оценить количество одно- и двунитевых разрывов ДНК ядросодержащих клеток. Используя её, представляется возможным классифицировать и визуально подсчитать клетки, погибшие путём апоптоза и некроза.

Для оценки степени повреждения ДНК использовали показатель содержания ДНК в хвосте комет (% DNA t,%), так же регистрировали количество комет с повреждениями ДНК более 50%, известные в литературе под названием «апоптотические ДНК-кометы». Некротические клетки определяли как широкие рыхлодиффузные ДНК-кометы неправильной формы.

Определение уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) проводили в образцах сыворотки крови с помощью коммерческого набора для ИФА (Highly Sensitive 8-OHdG Check ELISA; Fukuroi, Shizuoka, Japan) согласно инструкции производителя.

Определение уровня 8-нитрогуанина (8-NO2G) проводили в образцах сыворотки крови с помощью коммерческого набора для ИФА (OxiSelect™ Nitrosative DNA/RNA Damage ELISA Kit (8-Nitroguanine Quantitation); CELL BIOLABS, INC.) согласно инструкции производителя.

Для определения уровня общей антиоксидантной активности (ОАА) в предварительно нагретую и заполненную фосфатным буфером (0,1М; pH = 7,0; 37 °С) кварцевую кювету вносили 90 мкл раствора, содержащего 5 ммоль 2,2′-азинобис-3-этилбензотиазолин-6-сульфоната (ABTS, «Sigma») и 10 мкл исследуемого образца [4]. После этого в кювету быстро добавляли 300 мкл раствора, содержащего 200 ммоль 2,2′-азо-бис(2-амидинпропана) (ABAP) и, быстро встряхнув содержимое, ставили кювету в спектрофотометр (Shimadzu AA-6800) с термостатом (37 °С). Измеряли время, в течение которого оптическая плотность оставалась в пределах ±10 (lag-time) в режиме абсорбции при длине волны 414 нм. Результаты выражали в перерасчете на единицы общей антиоксидантной активности (ОАА), идентичные параметрам для тролокса, в ммоль/л.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета STATISTICA 6.4, Microsoft Office Excel 2007. Проверку нормальности распределения количественных параметров проводили с помощью критериев Колмогорова — Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро — Уилка. Описание совокупности и разработка референтных интервалов уровня поврежденности ДНК мононуклеарных клеток крови проводились методом персентилей, с использованием показателей медианы (P50), верхних и нижних децилей (P10 и P90), квартилей (P25 и P75), минимума (P0) и максимума (P100). За верхнюю границу нормы изучаемого признака взят показатель P75. Для сравнения количественных показателей групп между собой использовали метод Тьюки для неравных групп и критерий Ньюмана — Кеулса. В исследовании результаты считались значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты и обсуждение

Во всех исследуемых группах пациентов были зафиксированы отличные от контрольной группы показатели % ДНК в хвосте комет (табл. 2). Так, отмечается тенденция к увеличению уровня повреждений с прогрессированием стадии фиброза печени от 5,1±1,34 на стадии F0 до 14,49±1,63 на стадии F4 при ХВГВ, при ХВГС — от 12,66±4,53 на стадии F0 до 24,41±9,02 на стадии F4 (рис. 1).

Таблица 2

Характеристика повреждений ДНК лимфоцитов

Группа		% ДНК в хвосте (Median [Q25%;Q75%])	% апоптотических клеток	% некротических клеток
Здоровые		3,75±1,44 [2,69; 4,48]	0	0
F0	B	5,1±1,34 [4,56; 6,24]	0	0
	C	12,66±4,53 [10,83; 15,44]***	0,8	0
F1	B	7,39±0,79 [6,32; 7,67]	0	0
	C	13,13±5,17 [10,54; 17,73]***	1	0
F2	B	8,1±2,21 [7,94;10,49]*	0	0
	C	20,52±7,31 [14,07; 25,44]***	1	0
F3	B	14,68±1,99 [14,31; 15,48]**	1	0
	C	20,63±10,19 [16,81; 31,16]***	3	0
F4	B	14,49±1,63 [13,14; 16,04]**	0,88	0
	C	24,41±9,02 [12,81; 30,81]***	5	0

* — $\rho<0,05$; ** — $\rho<0,01$; *** — $\rho<0,001$.

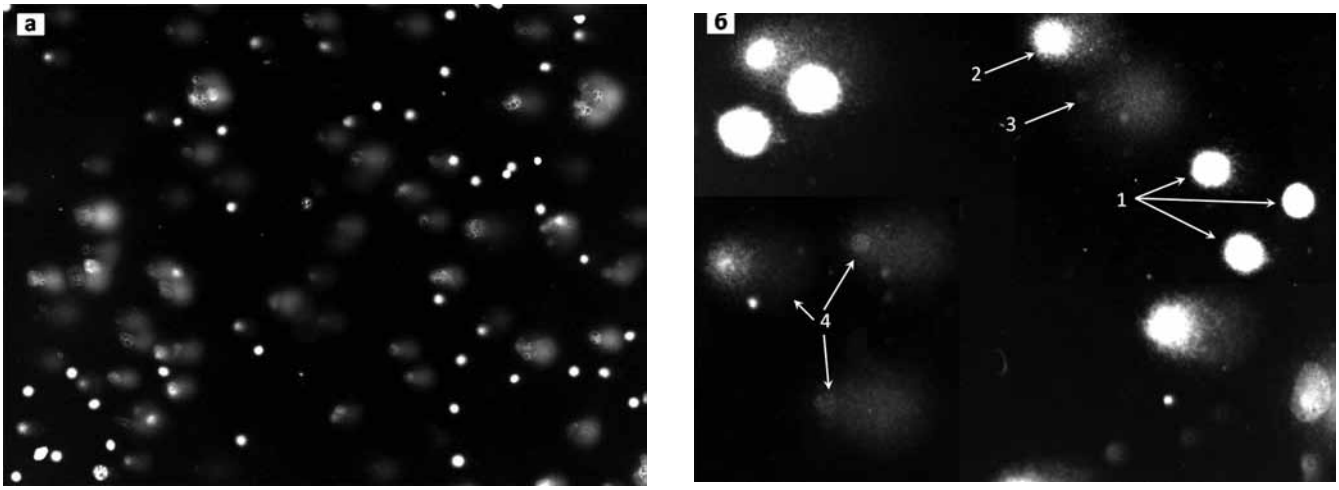


Рис. 1. Микрофотографии ДНК комет: а — популяция ДНК-комет у пациентов на продвинутой стадии фиброза печени F4, окраска — этидий бромид, ув. ×50; б — ДНК кометы: 1 — здоровые клетки, 2 — повреждения средней силы (20—30%), 3 — апоптотическая клетка, 4 — выраженные повреждения (30—50%), окраска — этидий бромид, ув. ×100

Отличия между пациентами с ХВГС И ХВГВ характеризуются (см. табл. 2), во-первых, тем, что при гепатите С изначально даже при отсутствии фибротических изменений уровень повреждений ДНК лимфоцитов выше, чем в аналогичной группе ($\rho=0,004$) и на стадии фиброза F1 ($\rho=0,03$) при гепатите В (рис. 2). Также отмечено достоверное различие внутригрупповых показателей на стадиях фиброза F0 ($\rho=0,004$), F1 ($\rho=0,001$), F2 ($\rho=0,00006$), F3 ($\rho=0,001$), F4 ($\rho=0,001$) при сравнении больных ХВГВ и ХВГС.

Во-вторых, в группе пациентов с гепатитом С наблюдалось большее количество апоптотических клеток на продвинутых стадиях фиброза по сравнению с тем же показателем пациентов с гепатитом В (см. табл. 2). Следует отметить, что клетки, погибшие путем некроза, зафиксированы не были.

Кроме того, в исследуемых группах были выявлены отличные от контрольной показатели окисления ДНК. Так, уровень 8-OHdG в сыворотке у больных ХВГС достоверно выше на всех стадиях фиброза ($\rho=0,0001$). При гепатите В были зафиксированы значимые различия (табл. 3) только на продвинутых стадиях фиброза F2 ($\rho=0,013$) и F4 ($\rho=0,01$). Внутригрупповые отличия на различных стадиях фиброза F0 ($\rho=0,002$), F1 ($\rho=0,00002$), F2 ($\rho=0,007$), F3 ($\rho=0,006$), F4 ($\rho=0,01$) оказались статистически значимыми и для пациентов с ХВГС и с ХВГВ (рис. 3).

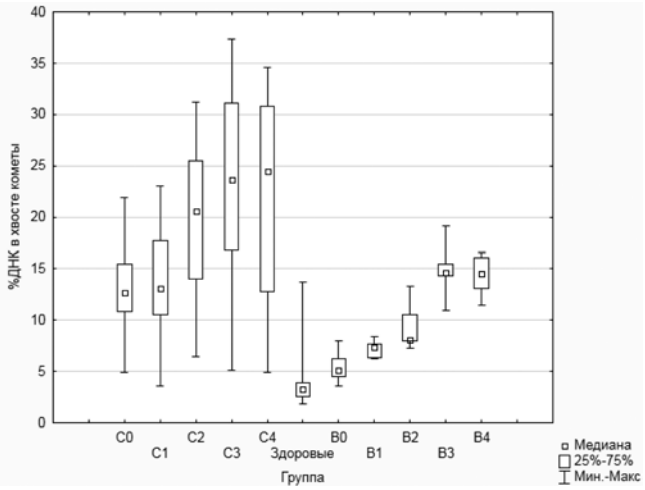


Рис. 2. Степень деструкции ДНК лимфоцитов в зависимости от стадии фиброза и этиологического фактора, % ДНК в хвосте кометы

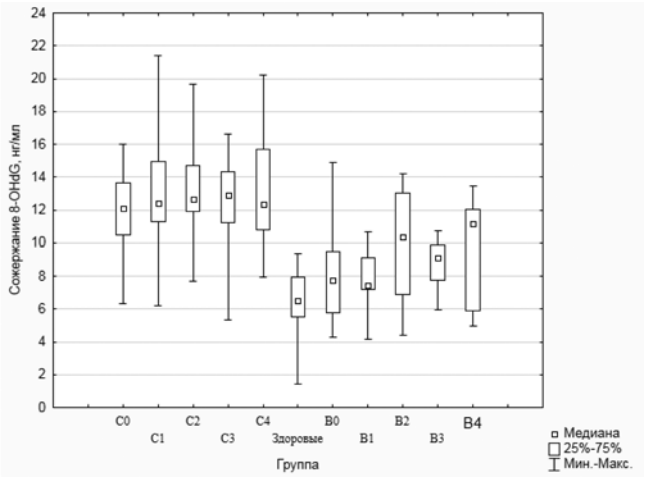


Рис. 3. Содержание 8-OHdG в сыворотке пациентов исследуемых групп

Таблица 3

Основные биохимические маркеры повреждения ДНК и антиоксидантной активности

Группа		8-OHdG, нг/мл	8-NO2G, нг/мл	ОАА, ммоль тролокса/л
		(Медиана ± ст. отклонение [Q25%;Q75%])		
		6,49±1,72 [5,51; 7,92]	0,09±0,06 [0,04; 0,13]	2,0±0,6 [1,8; 2,4]
F0	B	7,78±3,12 [5,79; 9,46]	0,21±0,12 [0,13; 0,36]	1,7±0,3 [1,4; 1,8]
	C	12,12±2,37 [10,51; 13,65]***	0,21±0,16 [0,12; 0,40]	1,6±0,7 [1,4; 2,3]
F1	B	7,46±1,97 [7,18; 9,11]	0,20±0,12 [0,13; 0,35]	1,7±0,4 [1,4; 1,8]
	C	12,41±3,51 [11,32; 14,69]***	0,20±0,14 [0,12; 0,27]*	1,7±0,2 [1,6; 1,9]
F2	B	10,37±3,36 [6,87; 13,04]**	0,34±0,16 [0,18; 0,43]*	1,5±0,5 [0,9; 1,6]
	C	12,68±2,97 [11,94; 14,69]***	0,61±0,27 [0,41; 0,80]***	1,7±0,3 [1,4; 1,9]*
F3	B	9,09±1,45 [7,79; 9,84]	0,40±0,21 [0,13; 0,50]**	1,8±0,4 [1,3; 1,9]
	C	12,92±2,79 [11,21; 14,32]***	0,61±0,27 [0,41; 0,80]***	1,4±0,4 [1,1; 1,8]*
F4	B	11,17±3,29 [5,92; 12,07]**	0,29±0,14 [0,15; 0,40]*	1,5±0,5 [1,2; 1,7]**
	C	12,36±3,48 [10,81; 15,69]***	0,70±0,21 [0,47; 0,75]***	1,0±0,6 [0,5; 1,5]***

* – $\rho<0,05$; ** – $\rho<0,01$; *** – $\rho<0,001$.

Самый высокий уровень 8-NO2G был зафиксирован в группе F4 при ХВГС и составил 0,70±0,21 нг/мл ($\rho=0,0015$). Обнаружены статистически значимые отличия (см. табл. 3) от показателя нормы в группах F1 ($\rho=0,04$), F2 ($\rho=0,00012$), F3 ($\rho=0,0001$), F4 при ХВГС и в группах F2 ($\rho=0,018$), F3 ($\rho=0,0013$), F4 ($\rho=0,04$) при ХВГВ. Внутригрупповые различия зафиксированы между идентичными группами F2 ($\rho=0,0001$), F3 ($\rho=0,0004$), F4 ($\rho=0,0002$) больных ХВГС и ХВГВ (рис. 4).

При исследовании общей антиоксидантной активности у пациентов отмечалась тенденция к её истощению с развитием фибротических изменений (рис. 5), однако достоверные различия в сравнении с группой контроля были зафиксированы только на стадии фиброза F3 ($\rho=0,03$) и F4 ($\rho=0,00019$) при ХВГС и F2 ($\rho=0,02$), F4 ($\rho=0,01$) при ХВГВ (см. табл. 3). Статистически значимых различий внутри групп не установлено.

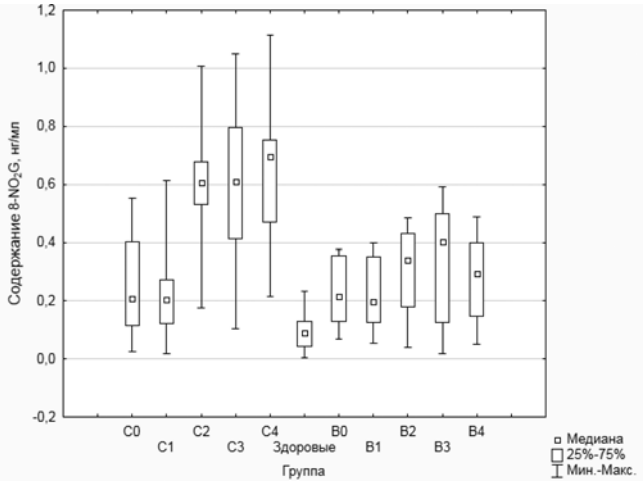


Рис. 4. Содержание 8-NO_2G в сыворотке пациентов исследуемых групп

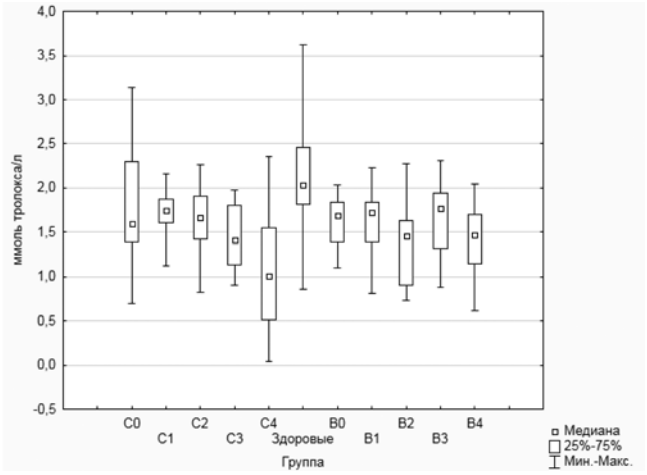


Рис. 5. Общая антиоксидантная активность сыворотки в исследуемых группах

У пациентов с ХВГС показаны статистически значимые корреляции между стадией фиброза печени по METAVIR, степенью деструкции ДНК лимфоцитов и уровнем 8-NO2G (табл. 4). Корреляция между стадией фиброза и уровнем 8-OHdG была средней силы, а с ОАА она обратная.

При ХВГВ также отмечаются сильная корреляция между стадией фиброза и % ДНК в хвосте кометы, средней силы — с уровнем 8-NO2G и 8-OHdG и отрицательная с ОАА.

В ходе работы изучен уровень метаболитов повреждений ДНК, протекающих за счет окисления ОН·-радикалов и NO·-радикалов. Оба пути активно реализуются во всех эукариотических клетках и могут изменять эпигеном [10]. Как известно, эпигенетические изменения могут носить положительный характер, например при видовой изменчивости признаков в целях адаптации, но могут быть и губительными, являясь пусковым механизмом к злокачественной трансформации клетки [8]. Последний вариант, к сожалению, встречается чаще. Нами было установлено, что с возрастанием стадии фиброза возрастает и уровень продуктов повреждения — 8-NO2G и 8-OHdG. При гепатите С уровень окислительного стресса выше в связи с патофизиологическими особенностями [5]. Неструктурный протеин 3 вируса гепатита С (NS3) активирует фермент NO-синтазу (iNOS), которая активно продуцирует NO·-радикал, являющийся причиной двунитевых разрывов ДНК и мутаций. При гепатите В механизм NO-зависимого повреждения несколько другой. На трансгендерных мышах, экспрессирующих протеин X вируса гепатита В, выполняющий многочисленные регуляторные функции, отмечены делеции в гене, кодирующем iNOS, что может способствовать увеличению количества данного фермента [7].

Таблица 4

Коэффициент корреляции между исследуемыми параметрами в группах больных ХВГС и ХВГВ

Исследуемый контингент больных	Изучаемый параметр					Изучаемый параметр
	Стадия фиброза	% ДНК в хвосте кометы	8-NO2G	8-OHdG	ОАА	
Гепатит С	1	0,7682*	0,7866*	0,6258*	-0,5171*	Стадия фиброза
	0,7682*	1	0,6161*	0,5550*	-0,3619*	% ДНК в хвосте кометы
	0,7866*	0,6161*	1	0,4722*	-0,3251*	8-NO2G
	0,6258*	0,5550*	0,4722*	1	-0,3004*	8-OHdG
	-0,5171*	-0,3619*	-0,3251*	-0,3004*	1	ОАА
Гепатит В	1	0,853	0,5739*	0,4788*	-0,4604*	Стадия фиброза
	0,8530*	1	0,3997*	0,3860*	-0,3172*	% ДНК в хвосте кометы
	0,5739*	0,3997*	1	0,2305*	-0,3243*	8-NO2G
	0,4788*	0,3860*	0,2305*	1	-0,139	8-OHdG
	-0,4604*	-0,3172*	-0,3243*	-0,139	1	ОАА

* — $\rho<0,05$.

Известна роль антиоксидантов в предотвращении окислительного стресса и его снижения [1]. В качестве таких молекул с антиоксидантной активностью могут выступать как высокомолекулярные вещества, например белки, так и низкомолекулярные — витамины, аминокислоты и т.п. [4] Данные проведенного исследования показали, что количество низкомолекулярных антиоксидантов, которые составляют основной пул в организме, — довольно стабильная величина в сыворотке крови. Хотя даже она несколько уменьшается на продвинутых стадиях фиброза, что, по-видимому, можно объяснить ее расходованием при интенсификации окислительного стресса.

Настоящее исследование показало корреляцию между повреждениями ДНК в лимфоцитах периферической крови и клинической стадией фиброза печени, оцениваемого по шкале METAVIR как у пациентов с ХВГС, так и с ХВГВ. При гепатите С повреждения ДНК значительны и стремительно увеличиваются даже на начальных стадиях фиброза [2], а при гепатите В они плавно нарастают с развитием фибротического процесса в печени. Это можно объяснить и большими количествами биохимических маркеров окислительного стресса — 8-NO2G и 8-OHdG, и уменьшением ОАА на стадии цирроза печени в исходе ХВГС по сравнению с ХВГВ.

Выводы

1. Выявлен генотоксический эффект влияния вирусов гепатита В и С на ДНК лимфоцитов. Отмечено увеличение степени фрагментации ДНК с прогрессированием фиброза печени в обеих группах. Выявлена корреляция между стадией фиброза и биохимическими маркерами повреждения ДНК, а также показано декомпенсаторное снижение ОАА сыворотки на продвинутых стадиях фиброза печени.

2. Весьма перспективно продолжить дальнейшее изучение патоген-ассоциированных молекулярных паттернов и ассоциированных с повреждающими факторами молекулярных паттернов в патогенезе фиброобразования при хронических вирусных гепатитах, что представляется весьма перспективным в качестве прогностических моделей для оценки риска развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Литература

1. Оценка генотоксичности тетрахлорметана и защитного действия силибинина и хаурантина с помощью метода ДНК-комет в печени крыс / А.В. Кропотов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2013. — № 2. — С. 63—66.

2. Попов, А.Ф. Метод ДНК-комет в диагностике фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С / А.Ф. Попов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 2. — С. 29—33.

3. Чернигина, И.А. Новая версия метода ДНК-комет / И.А. Чернигина, Т.Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. — 2016. — № 1. — С. 20—27.

4. Bartosz G., Janaszewska A., Ertel D., Bartosz M. Simple determination of peroxyl radical-trapping capacity / G. Bartosz, A. Janaszewska, D. Ertel, M. Bartosz // Biochemistry and molecular biology international. — 1998. — №3. — с.519-528.

5. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses / S. Grossi, A. Sumberaz, M. Gosmar, F. Mattioli, G. Testino, A. Martelli // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2008. —№1. — с.22-25.

6. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. Clinical and molecular hepatology. — 2015. — №4. — с.319-325.

7. Iwakiri Y., Kim M.Y. Nitric oxide in liver diseases / Y. Iwakiri, M.Y. Kim // Trends pharmacological science. — 2015. — №8. — с.524-536.

8. Li P., Ramm G.A., Macdonald G.A. Value of the 8-oxodG/dG ratio in chronic liver inflammation of patients with hepatocellular carcinoma / P. Li, G.A. Ramm, G.A. Macdonald // Redox Biology. 2016. — doi: 10.1016/j.redox.2016.02.003.

9. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis / L. Cao, X.B. Quan, W.J. Zeng, X.O. Yang, M.J. Wang // Journal of cell death. — 2016. — №9. — с.19-29.

10. Nitrative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells / S. Kawanishi, S. Ohnishi, N. Ma, Y. Hiraku, S. Oikawa, M. Murata // Genes and environment. 2016. — doi: 10.1186/s41021-016-0070-8

11. Olive P.L., Banath J.P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells / P.L. Olive, J.P. Banath // Nature protocols. — 2006. — №1. — с.23-29

12. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis / A.I. Ivanov, V.T. Valuev-Elisston, D.A. Tyurina, O.N. Ivanova, S.N. Kochetkov, B. Bartosch, M.G. Isaguliants // Oncotarget. — 2017. — №3. — с.3895-3932.

13. Relationship between levels of DNA damage in lymphocytes and histopathological severity of chronic hepatitis C and various clinical forms of hepatitis B / C. Bolukbas, F.F. Bolukbas, A. Kocyigit, M. Aslan, S. Selek, M. Bitiren, M. Ulukanligil // Journal of gastroenterology and hepatology. — 2006. — №3. — с.610-616.

References

1. Estimating carbon tetrachloride toxicity and protective action of silibinin and haurantin using DNA-comet assay in rat liver / A.V. Kropotov, V.P. Chelomin, V.V. Slobodskova, E.E. Solodova, A.O. Mikhailov // Pacific medical journal (Russian journal — Tihookeansky medicinskiy jurnal). — 2013. — №2. — с.63-66.

2. Popov A.F., Mikhailov A.O., Ivanova N.S., Simakova A.I. Method of DNA comet-assay in the diagnosis of liver in patients with chronic wiral hepatitis C / A.F. Popov, A.O. Mikhailov, N.S. Ivanova, A.I. Simakova // Epidemiology and infectious diseases (Russian journal -Epidemiologiya I infectsionnye bolezni). — 2015. — №2. — с.29-33.

3. Chernigina I.A., Schherbatyuk T.G. A new version of comet assay / I.A. Chernigina, T.G. Schherbatyuk // Modern technology in medicine (Russian journal — Sovremennye tehnologii v medicine). — 2016. — №1. — с.20-27.

4. Bartosz G., Janaszewska A., Ertel D., Bartosz M. Simple determination of peroxyl radical-trapping capacity / G. Bartosz, A. Janaszewska, D. Ertel, M. Bartosz // Biochemistry and molecular biology international. — 1998. — №3. — с.519-528.

5. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C

viruses / S. Grossi, A. Sumberaz, M. Gosmar, F. Mattioli, G. Testino, A. Martelli // European Journal of Gastroenterology & Hepatology. — 2008. —№1. — с.22-25.

6. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. Clinical and molecular hepatology. — 2015. — №4. — с.319-325.

7. Iwakiri Y., Kim M.Y. Nitric oxide in liver diseases / Y. Iwakiri, M.Y. Kim // Trends pharmacological science. — 2015. — №8. — с.524-536.

8. Li P., Ramm G.A., Macdonald G.A. Value of the 8-oxodG/dG ratio in chronic liver inflammation of patients with hepatocellular carcinoma / P. Li, G.A. Ramm, G.A. Macdonald // Redox Biology. 2016. — doi: 10.1016/j.redox.2016.02.003.

9. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis / L. Cao, X.B. Quan, W.J. Zeng, X.O. Yang, M.J. Wang // Journal of cell death. — 2016. — №9. — с.19-29.

10. Nitrative and oxidative DNA damage in infection-related carcinogenesis in relation to cancer stem cells / S. Kawanishi, S. Ohnishi, N. Ma, Y. Hiraku, S. Oikawa, M. Murata // Genes and environment. 2016. — doi: 10.1186/s41021-016-0070-8

11. Olive P.L., Banath J.P. The comet assay: a method to measure DNA damage in individual cells / P.L. Olive, J.P. Banath // Nature protocols. — 2006. — №1. — с.23-29

12. Oxidative stress, a trigger of hepatitis C and B virus-induced liver carcinogenesis / A.I. Ivanov, V.T. Valuev-Elisston, D.A. Tyurina, O.N. Ivanova, S.N. Kochetkov, B. Bartosch, M.G. Isaguliants // Oncotarget. — 2017. — №3. — с.3895-3932.

13. Relationship between levels of DNA damage in lymphocytes and histopathological severity of chronic hepatitis C and various clinical forms of hepatitis B / C. Bolukbas, F.F. Bolukbas, A. Kocyigit, M. Aslan, S. Selek, M. Bitiren, M. Ulukanligil // Journal of gastroenterology and hepatology. — 2006. — №3. — с.610-616.

Авторский коллектив:

Михайлов Александр Олегович — аспирант кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета; тел.: +7-981-778-68-74, e-mail: mao1991@mail.ru

Попов Александр Федорович — профессор кафедры инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-704-56-20, e-mail: doctor.popov@mail.ru

Иванова Надежда Семеновна — заведующая кафедрой общей и биологической химии Тихоокеанского государственного университета, к.х.н., доцент; тел.: +7-924-432-73-97, e-mail: ivanova306@rambler.ru

Симакова Анна Ивановна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Тихоокеанского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-902-557-19-58, e-mail: anna-inf@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-37-41

ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НАЗНАЧЕНИЕ СУПРЕССИВНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТАМ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ГЕРПЕСОМ

И.С. Колова[1], И.О. Смирнова[2], И.Н. Теличко[1], Я.Г. Петунова[2]
[1]*Кожно-венерологический диспансер № 4, Санкт-Петербург, Россия*
[2]*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия*

Factors affecting the purpose suppressive antiviral therapy for patients with recurrent genital herpes

I.S. Kolova[1], I.O. Smirnova[2], I.N. Telichko[1], Ya.G. Petunova[2]
[1]Dermatovenerologic dispensary № 4, Saint-Petersburg, Russia
[2]Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить факторы, которые влияют на назначение супрессивной противовирусной терапии пациентам с рецидивирующим генитальным герпесом врачами разных специальностей.

Материалы и методы: исследование проводилось на основании анонимного анкетирования специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с генитальным герпесом. В анкетировании участвовали 67 специалистов — 44 дерматовенеролога, 13 акушеров-гинекологов и 10 урологов, работающих в кожно-венерологических диспансерах, женских консультациях и поликлиниках Санкт-Петербурга.

Результаты: большинство респондентов указали, что среди пациентов с генитальным герпесом, обращающихся к врачу, преобладают больные с рецидивирующим характером течения заболевания. Супрессивную противовирусную терапию рекомендуют 68,7% специалистов, в том числе 61,3% дерматовенерологов, 84,6% акушеров-гинекологов и 80% урологов. Основными показаниями для нее специалисты считают высокую частоту рецидивов, склонность пациента к промискуитету, желание самого пациента при меньшем количестве рецидивов, а также эмоциональную реакцию пациента на наличие самого заболевания. Не назначают супрессивную терапию при рецидивирующем генитальном герпесе 31,4% опрошенных врачей. В структуре причин, по которым не назначается данный вид лечения, доминирует отказ пациента от данного вида лечения, отсутствие опыта назначения супрессивной терапии, а также неуверенность специалистов в ее эффективности.

Заключение: супрессивную противовирусную терапию рекомендуют 68,7% специалистов. Не назначают данный вид лечения при рецидивирующем генитальном герпесе 31,4% опрошенных врачей. Удельный вес специалистов, которые отказываются от назначения супрессивной противовирусной терапии, наиболее высокий среди дерматовенерологов (38,7% по сравнению с 15,4% среди акушеров-гинекологов и 20% среди урологов). При этом наиболее частым основанием для отказа от данного вида лечения является отсутствие уверенности в его эффективности.

Ключевые слова: *генитальный герпес, супрессивная терапия, анонимное анкетирование, ациклические нуклеозиды, экспертиза качества медицинской помощи.*

Abstract

Objective: To study the factors that influence the destination of suppressive antiviral therapy in patients with recurrent genital herpes doctors of different specialties.

Material and Methods: The study was conducted based on an anonymous survey of professionals providing medical care to patients with genital herpes. The survey involved 67 experts — 44 dermatologist, 13 obstetricians and 10 urologists working in Skin and Venereal Diseases, Women's consuitation post and Saint Petersburg clinics.

Results: Most respondents indicated that among patients with genital herpes, seeking an appointment, dominated by patients with relapsing nature of the disease. Suppressive antiviral therapy is recommended 68,7% of specialists, including dermatologists 61,3%, 84,6% of obstetricians and gynecologists, and 80% of urologists. The main indications for its experts consider high frequency of relapses, the patient's tendency to promiscuity, the desire of the patient with fewer relapses, and the emotional response of the patient for the presence of the disease. Do not prescribe suppressive therapy for recurrent genital herpes 31,4% of the doctors surveyed. Among the reasons for which are not appointed by the type of treatment, the patient is dominated by the rejection of this type of treatment, the lack of experience of the destination suppressive therapy, as well as the uncertainty of specialists in its effectiveness.

Conclusion: Suppressive antiviral therapy is recommended 68,7% of specialists. Do not prescribe this type of treatment for recurrent genital herpes 31,4% of the doctors surveyed. The proportion of professionals who refuse the appointment of suppressive antiviral therapy, the highest among dermatologists (38,7% compared with 15,4% among obstetricians and 20% of urologists). The most frequent grounds for refusal from this type of treatment is the lack of confidence in its effectiveness.

Key words: *genital herpes, suppressive therapy, anonymous survey, acyclic nucleosides, examination of quality of care.*

Введение

Генитальный герпес (ГГ) — распространенное эрозивно-язвенное заболевание гениталий, наиболее часто вызываемое вирусом простого герпеса второго типа (ВПГ-2), реже — вирусом простого герпеса первого типа (ВПГ-1). Ежегодно ГГ заболевают около 500 000 человек [1]. В 80% случаев ГГ протекает с рецидивами, причем у 20% инфицированных рецидивы имеют типичную, а у 60% — атипичную симптоматику [2, 3]. Последний, так называемый «нераспознанный симптоматический герпес», имитирует целый ряд инфекций, передающихся половым путем (ИППП), кандидоз и другие заболевания мочеполовой системы. Средняя частота рецидивов ГГ у подавляющего большинства больных составляет 4—5 эпизодов в год, а период бессимптомного выделения вируса достигает 20% дней в году [4, 5]. Ослабление клинических проявлений заболевания, предупреждение рецидивов, сокращение периода бессимптомного выделения вируса и риска передачи инфекции половому партнеру являются основными задачами противовирусной терапии [6—8]. При этом при рецидивирующем течении ГГ пациентам показана эпизодическая, а при частых рецидивах — длительная, на протяжении не менее 4—6 месяцев, супрессивная противовирусная терапия [9,10].

В 2013 г. Координационным советом по управлению качеством медицинской помощи пациентам дерматовенерологического профиля была проведена экспертиза качества медицинской помощи (ЭКМП), оказываемой пациентам с аногенитальной герпетической инфекцией (Коды МКБ А60.0 и А60.1), которые получали лечение в 13 районных кожно-венерологических диспансерах (КВД) Санкт-Петербурга. В ходе анализа 190 карт амбулаторного наблюдения пациентов с ГГ было установлено, что врачи не указывают, впервые ли возник процесс или он носит рецидивирующий характер, частота рецидивов четко была указана в 7,4% амбулаторных карт, а супрессивная терапия не была назначена ни в одном случае, в том числе при рецидивах ГГ 6 раз и более в год [11]. Следует отметить, что пациенты с ГГ обращаются за медицинской помощью к врачам разных специальностей — не только к дерматовенерологам, но и к акушерам-гинекологам, урологам и инфекционистам, которые используют различные подходы к ведению данных пациентов. Особенности лечения пациентов с ГГ разными специалистами, в том числе выбор тактики противовирусной терапии, не изучались.

Цель исследования — изучение факторов, влияющих на назначение супрессивной противовирусной терапии пациентам с рецидивирующим ГГ врачами разных специальностей.

Задачи исследования:

1. Оценить объем назначаемой терапии пациентам с частыми рецидивами ГГ врачами разного профиля.
2. Уточнить факторы, способствующие назначению супрессивной противовирусной терапии пациентам с рецидивирующим ГГ.
3. Выяснить основные причины, по которым специалисты не назначают супрессивную терапию пациентам с ГГ.

Материалы и методы

В ходе исследования было проведено анонимное анкетирование специалистов, оказывающих медицинскую помощь пациентам с ГГ. В анкетировании участвовали 67 врачей — 44 дерматовенеролога, 13 акушеров-гинекологов и 10 урологов, работающих в КВД, женских консультациях и поликлиниках Санкт-Петербурга. Медицинский стаж работы по специальности составил от 1 до 45 лет, в среднем 19±2 года.

В ходе анкетирования врачам разного профиля были заданы вопросы о частоте обращения к ним пациентов с ГГ, в том числе с частыми рецидивами, объеме рекомендуемого лечения, назначении супрессивной терапии и причинах, по которым она не назначается.

Результаты и обсуждение

Подавляющее число специалистов (65%) указали, что ежемесячно на прием обращаются 2 и более пациента с ГГ. Среди них преобладают больные с рецидивирующим характером заболевания. Рецидивы 6 и более раз в год встречаются в практике половины опрошенных врачей — 47,7% дерматовенерологов, 46% акушеров-гинекологов и 60% урологов.

Все респонденты, независимо от специальности, считают ГГ социально значимым заболеванием, требующим тщательной диагностики и эффективного лечения. Ациклические нуклеозиды назначают большинство опрошенных врачей (62,7%). Более половины (68,8%) респондентов рекомендуют пациентам препараты валацикловира, 31% — ацикловира. Препараты фамцикловира назначают преимущественно акушеры-гинекологи (23%) и урологи (40%).

При рецидивирующем ГГ большинство опрошенных врачей (63%) рекомендуют пациентам эпизодическую противовирусную терапию. Половина (52,2%) респондентов предпочитают при этом сочетать системные и наружные противовирусные средства, а меньшая часть (13,5%) — использовать в комплексном лечении иммуномодулирующие препараты.

Супрессивную противовирусную терапию назначают 68,7% специалистов разного профи-

ля. В качестве основного показания для данного вида лечения указывали высокую частоту рецидивов — 5—6 и более эпизодов в год (49,3% респондентов) и 3—6 эпизодов в год (25,4% респондентов). Среди других показаний для супрессивной терапии указывали склонность пациентов к промискуитету (19,4%), желание пациента получать данный вид лечения даже при меньшем числе рецидивов (7,5%) и выраженную эмоциональную реакцию пациентов на наличие заболевания (3%).

При дополнительном ранжировании установлено, что представители разных специальностей назначают супрессивную противовирусную терапию с разной частотой. Ее рекомендуют своим пациентам 80% урологов, 69,3% акушеров-гинекологов и 61,3% дерматовенерологов (рис. 1).

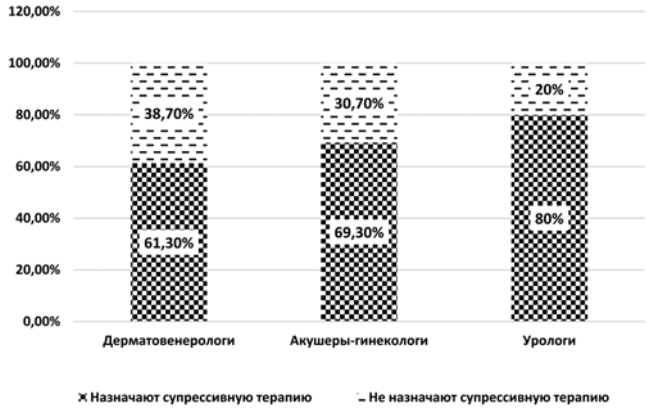


Рис. 1. Назначение супрессивной противовирусной терапии пациентам с ГГ разными специалистами

Не назначают супрессивную терапию при рецидивирующем ГГ 31,4% опрошенных врачей, причем среди дерматовенерологов удельный вес таких специалистов наиболее высокий (см. рис. 1). В структуре причин, по которым не назначается данный вид лечения, доминирует отказ пациента (от 7,7% до 40%, рис. 2) и отсутствие опыта назначения супрессивной терапии (10% дерматовенерологов и 9% урологов). Ни один из респондентов не указал риск нежелательных явлений и возможные отклонения лабораторных показателей. Особую группу специалистов составили 25% опрошенных дерматовенерологов, которые не верят в эффективность супрессивной терапии.

Рекомендации по предупреждению трансмиссии вируса герпеса дают 100% респондентов. При этом супрессивную терапию рекомендуют 20,5% специалистов, а сочетание супрессивной терапии с использованием презерватива — 62%. 15% опрошенных врачей предпочитают назначать противовирусные препараты здоровому половому партнеру. При дополнительном ранжировании установлено, что супрессивную терапию для предупреждения трансмиссии вируса герпеса рекомендуют 20,5% дерматовенерологов, 7,7% акушеров-гинекологов и 80% урологов (рис. 3).

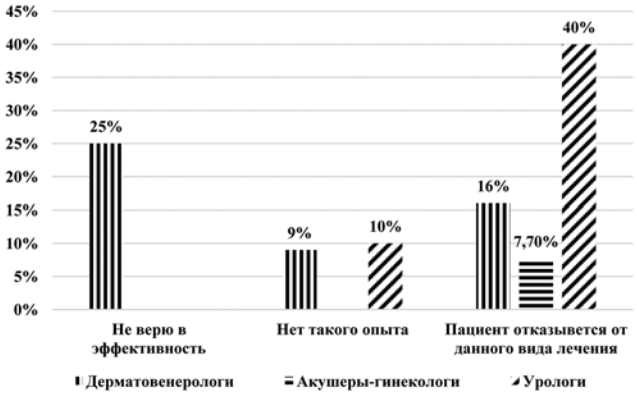


Рис. 2. Причины, по которым супрессивная противовирусная терапия не назначается пациентам с рецидивирующем ГГ

Рис. 3. Рекомендации по предупреждению трансмиссии вируса герпеса врачами разного профиля

Трудности при лечении больных рецидивирующим ГГ в большинстве случаев связаны с разнообразием герпес-вирусов (ГВ) и их пантропизмом, сложностью механизмов развития и течения заболевания, формированием резистентных к базовым препаратам штаммов ГВ [12]. Современная комплексная терапия рецидивов ГГ не всегда позволяет избежать обострения заболевания. В связи с этим при частых обострениях необходимо продолжать лечение в межрецидивный период с целью закрепления полученного терапевтического эффекта [10]. В настоящее время существуют два варианта терапии рецидивирующего генитального герпеса с использованием аналогов нуклеозидов: эпизодическая и превентивная (супрессивная) терапия. Наиболее реальные

перспективы контроля герпес-вирусных инфекций связывают с использованием ациклических нуклеозидов для лечения больных. Эти препараты способны не только купировать острые симптомы болезни, но и предупреждать рецидивы инфекции, уменьшая их частоту и тяжесть клинического течения, предупреждать передачу вируса половым партнерам, что в целом улучшает качество жизни пациентов с рецидивирующим ГГ [13—15].

В ходе первого этапа нашей работы при проведении ЭКМП было установлено, что врачи не указывают характер течения ГГ, не назначают супрессивную противовирусную терапию при частых рецидивах (6 и более раз в год) [11]. Это послужило предпосылкой для уточнения причин, по которым при частых рецидивах ГГ не назначается супрессивная терапия, а также для уточнения основных представлений о показаниях, по которым врачи рекомендуют супрессивную противовирусную терапию пациентам с рецидивирующим ГГ.

Нами в ходе опроса специалистов разного профиля было выявлено, что супрессивную противовирусную терапию рекомендуют 68,7% респондентов. Основными показаниями для нее они считают высокую частоту рецидивов, склонность пациента к промискуитету, желание самого пациента при меньшем количестве рецидивов, а также выраженную эмоциональную реакцию пациентов на наличие самого заболевания.

Таким образом формируются противоречия между результатами анкетирования и результатами ЭКМП. Согласно данным анкетирования, врачи расценивают ГГ как социально значимую инфекцию, в большинстве случаев рекомендуют и назначают системную противовирусную терапию для купирования обострения, а также для профилактики рецидивов ГГ и предупреждения инфицирования половых партнеров. В то же время, согласно экспертизе КМП, врачи не назначают супрессивную противовирусную терапию пациентам с частыми рецидивами ГГ, причины при этом не отражаются в амбулаторных картах наблюдений.

При анкетировании врачей разного профиля выявлено, что основными причинами, по которым супрессивное лечение не назначается пациентам, являются сомнения в ее эффективности и отсутствие опыта. Удельный вес специалистов, которые отказываются от назначения супрессивной противовирусной терапии, наиболее высокий среди дерматовенерологов (38,7% по сравнению с 15,4% среди акушеров-гинекологов и 20% среди урологов). При этом наиболее частым основанием для отказа от данного вида лечения является отсутствие уверенности в ее эффективности. Среди представителей других специальностей такая причина не была упомянута ни в одном случае. В ходе дальнейшего исследования необходимо установить причины, по которым в сообществе дерматовенерологов сформировалось представление о неэффективности супрессивной терапии у пациентов с рецидивирующим ГГ.

По данным авторов [16—19], предпосылками для неназначения супрессивного лечения ГГ с частыми рецидивами является тот факт, что врачи рассматривают генитальный герпес как тривиальную болезнь, имеющую незначительное влияние на качество жизни пациентов, и не придают должного внимания вопросам контроля над рецидивами и предупреждения трансмиссии вируса. В свою очередь, пациенты, страдающие ГГ, нередко испытывают стыд, дискомфорт, злость и депрессию во время рецидивов, они желают их полного предотвращения, хотят получать достоверную информацию о болезни и считают необходимой терапию для предотвращения заражения половых партнеров [16—19]. Эта задача (профилактика инфицирования генитальным герпесом здорового полового партнера) может быть обеспечена супрессивной противовирусной терапией.

Заключение

Таким образом, в ходе проведенного исследования установлено, что, несмотря на то, что все специалисты воспринимают ГГ как социально значимое заболевание, требующее тщательной диагностики и адекватного лечения, более 30% врачей не назначают супрессивную терапию пациентам с частыми рецидивами ГГ. В то же время хорошо известно, что эффективным методом контроля частоты рецидивов и снижения риска трансмиссии генитального герпеса половому партнеру является назначение супрессивной противовирусной терапии на протяжении не менее 4—6 месяцев, основными задачами которой являются ослабление клинических проявлений заболевания, предупреждение рецидивов, сокращение периода бессимптомного выделения вируса и риска передачи инфекции половому партнеру.

Литература

1. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных генитальным герпесом. — Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2015.

2. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L., et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. Sex Transm Dis 1985;12:33-9.

3. Wald A., Warren T., Ни H., et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep 24-27; San Diego (CA)

4. Corey, L. Sex. Transm. Dis. 1994; 21(Suppl. 2):S38-S44

5. Wald A., Zeh J., Barnum G., et al. Suppression of sub-clinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. Ann Intern Med 1996;124:8-15

6. Barton SA, et al. Guide to the diagnosis and management of Genital Herpes. UK: Prs Wosby-Wolf 1998.

7. Corey L. The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.

8. Herpesvirus Infections: New Paradigms for a New Millenium. In: Focus. Adis International. Australia 2000.

9. Waddell R. Genital HSV infection: long-term approaches for a lifelong disease. Herpesvirus infections: new paradigms for a new millennium. P. 10-17

10. Исаков, В.А. Герпес-вирусные инфекции человека / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков ; под ред. В.А. Исакова. — СПб.: Спец Лит, 2013. — 670 с.

11. Колова, И.С. Состояние медицинской помощи при генитальном герпесе и простом пузырьковом лишае / И.С. Колова [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. — 2014. — № 5. — С. 98—104.

12. Исаков, В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — № 23 (1). — С. 7—13.

13. Бутов, Ю.С. Герпетическая инфекция: патогенетическое обоснование терапии. Материалы конференции, посвященной 60-летию кафедры кожвенболезней МГСМУ / Ю.С. Бутов, В.В. Малиновская, К.В. Полеско. — М., 1999. — С. 87—88.

14. Leung D.T., Sacks S.L. Current recommendation for the treatment of Genital Herpes. Drugs, 2000;60:1329-52.

15. Владимирова, Е.В. Эффективность фамцикловира в лечении рецидивирующего генитального герпеса : дисс. ... канд. мед. наук / Е.В. Владимирова. — М.,1998. — С. 20.

16. Gilbert LK, Schultz SL, Ebel CW. Genital herpes education and counseling: what are providers providing? Int J STD AIDS 2001; 12: 150—1

17. Patel R, Boselli F, Cairo G, Price M, Wulf HC. Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes. Int J STD AIDS 2001; 12: 640—5.

18. Marchant J, Roe A. Genital herpes: recognizing and addressing patients' needs. Herpes 1997; (4): 36—41.

19. Alexander L. Optimizing the management of genital herpes — patient's perspective In: Whitley RJ, ed. Optimizing the management of genital herpes. Round Table Series. London: RSM Press 2000:53—8.

References

1. Federal'nye klinicheskie rekomendacii po vedeniju bol'nyh genital'nym gerpesom. Rossijskoe obshhestvo dermatovenerologov i kosmetologov, 2015.

2. Mertz G.J., Schmidt D., Jourden J.L., et al. Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. Sex Transm Dis 1985;12:33-9.

3. Wald A., Warren T., Ни H., et al. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 in the genital tract with valaciclovir [abstract no. H-82]. The 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy: 1998 Sep 24-27; San Diego (CA)

4. Corey, L. Sex. Transm. Dis. 1994; 21(Suppl. 2):S38-S44

5. Wald A., Zeh J., Barnum G., et al. Suppression of sub-clinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. Ann Intern Med 1996;124:8-15

6. Barton SA, et al. Guide to the diagnosis and management of Genital Herpes. UK: Prs Wosby-Wolf 1998.

7. Corey L. The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. France 1997.

8. Herpesvirus Infections: New Paradigms for a New Millenium. In: Focus. Adis International. Australia 2000.

9. Waddell R. Genital HSV infection: long-term approaches for a lifelong disease. Herpesvirus infections: new paradigms for a new millennium. P. 10-17

10. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V., (Herpesvirus infections of human), rukovodstvo dlja vrachej / pod red. V.A. Isakova. — SPb. : SpecLit, 2013, - 2-e izd., pererab. i dop. — 670 p. : p. 340

11. Kolova I.S., Smirnova I.O. i dr. (The state of medical care for genital herpes and simple blistering), Klinicheskaja dermatologija i venerologija, 2014; 12(5): pp. 98-104

12. Isakov V.A., Isakov D.V. Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpes and papillomavirus infection) // Klinicheskaja farmakologija i terapija, 2014; 23(1): pp. 7-13

13. Butov Ju.S., Malinovskaja V.V., Polesko K.V. (Herpetic infection: pathogenetic rationale for therapy), Materialy konferencii, posvjashhennoj 60-le-tiju kafedry kozhvenboleznej MGSMU. Moskva; 1999. pp. 87-89.

14. Leung D.T., Sacks S.L. Current recommendation for the treatment of Genital Herpes. Drugs, 2000;60:1329-52.

15. Vladimirova E.V., (The effectiveness of valaciclovir in the treatment of recurrent genital herpes): Kliniko-laboratornoe issledovanie: avtoreferat dissertacii kandidata medicinskih nauk: 14.00.11 / Centr. nauchno-issled. kozhno-venerolog. in-t. - Moskva, 1998, p.20.

16. Gilbert LK, Schultz SL, Ebel CW. Genital herpes education and counseling: what are providers providing? Int J STD AIDS 2001; 12: 150—1

17. Patel R, Boselli F, Cairo G, Price M, Wulf HC. Patients' perspectives on the burden of recurrent genital herpes. Int J STD AIDS 2001; 12: 640—5.

18. Marchant J, Roe A. Genital herpes: recognizing and addressing patients' needs. Herpes 1997; (4): 36—41.

19. Alexander L. Optimizing the management of genital herpes - patient's perspective In: Whitley RJ, ed. Optimizing the management of genital herpes. Round Table Series. London: RSM Press 2000:53—8.

Авторский коллектив:

Колова Ирина Сергеевна — врач-дерматовенеролог Кожно-венерологического диспансера № 4;
тел.: 8(812)432-74-02, e-mail: kolovais@gmail.com

Смирнова Ирина Олеговна — профессор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н.;
тел.: 8(812)326-03-26, e-mail: driosmirnova@yandex.ru

Теличко Игорь Николаевич — главный врач Кожно-венерологического диспансера № 4, д.м.н., профессор;
тел.: 8(812)432-74-02, e-mail: telichko@kvd4.ru

Петунова Янина Георгиевна — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.;
тел. 8(812)326-03-26,e-mail: yaninapetunova@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-42-47

ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПОСЛЕ НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

К.Д. Ермоленко[1,2], Н.В. Гончар[1,3], Ю.В. Лобзин[1,3,4], С.Г. Григорьев[1,4]

[1]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2]Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия
[3]Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия
[4]Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Predictors of formation of functional disorders of gastrointestinal tract after norovirus infection IN CHILDREN

K.D. Ermolenko[1,2], N.V. Gonchar[1,3], Yu.V. Lobzin[1,3,4], S.G. Grigoriev[1,4]

[1]Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2]Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia
[3]North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia
[4]Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Petersburg, Russia

Резюме

Цель работы — разработка информационно значимой математико-статистической модели прогноза развития функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших норовирусную инфекцию.

На основании данных наблюдения 55 детей с норовирусной инфекцией (НВИ) в возрасте от 1 года до 7 лет (средний возраст 2,8 ± 0,2 лет; мальчиков — 25, девочек — 30) в условиях стационара и динамического диспансерного наблюдения реконвалесцентов в катамнезе в течение 12 мес. предложена математическая дискриминантная модель прогноза формирования постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) с целью последующей их профилактики. Статистически достоверные различия прогноза «наличие вероятности развития ФРЖКТ» и «отсутствие вероятности развития ФРЖКТ» были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ (p=0,056), обнаружение высокого содержания УПМ (в титрах не менее 5 lg КОЕ/г) в составе микробиоты кишечника (p=0,02), выявление синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке (p=0,001). Указанные признаки можно рассматривать в качестве детерминант вероятности развития ФРЖКТ. Созданная модель основана на доступных для определения, информативных клинико-лабораторных признаках, характеризующих тяжесть заболевания и состояние микробиоты кишечника больных НВИ. Информационная способность статистически значимой модели (p<0,01) составляет 86,8 %.

Ключевые слова*: норовирусная инфекция, дети, прогнозирование, функциональные расстройства желудочно-кишечного тракта.*

Abstract

The purpose of the work is the development of an informationally significant mathematical and statistical model for predicting the development of functional disorders of the gastrointestinal tract in children after a norovirus infection.

55 children with norovirus infection aged 1 to 7 years (mean age 2,8 ± 0,2 years, boys — 25, girls — 30) in a hospital and within 12 months after acute infection were observed due to development of a mathematical discriminant model of the prognosis for the formation of functional disorders of the gastrointestinal tract (FDGIT) with the purpose of their subsequent prevention. Statistically significant differences in the prognosis «probability of development of FDGIT» and «the lack of probability of FDGIT» were found on the following grounds: duration of preservation of norovirus infection symptoms (p=0,056), detection of opportunistic microorganisms in the intestinal microbiota in titles not less than 5 lg CFU/g (p=0,02), detection of bacterial overgrowth syndrome in the small intestine (p=0,001). These signs can be considered as a determinant of the probability of development of FDGIT. This model based on the available definition of informative clinical and laboratory signs characterizing the severity of the disease and the state of the intestinal microbiota of patients with norovirus infection. The information capacity of a statistically significant model (p<0.01) is 86,8 %.

Key words*: norovirus infection, children, prognosis, functional disorders of the gastrointestinal tract.*

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется более 1 млрд диарейных заболеваний. Во всех регионах мира основной причиной острых кишечных инфекций в 49—67% случаев являются возбудители вирусной природы [1]. Перед здравоохранением развивающихся и развитых стран стоит задача по совершенствованию профилактики, снижению заболеваемости, смертности и неблагоприятных последствий кишечных инфекций [2—4].

В условиях широкого внедрения вакцинации от ротавирусной инфекции лидирующей причиной инфекционных диарей становится норовирусная инфекция (НВИ), на долю которой даже в развитых странах приходится не менее 20% острых гастроэнтеритов у детей. В этиологической структуре летальности от кишечных инфекций норовирусы занимают третье место, уступая только ротавирусам и шигеллам. По сведениям ВОЗ, в 2013 г. от норовирусных гастроэнтеритов погибло более 71 тыс. детей [5]. Установлено, что напряженность постинфекционного иммунитета у реконвалесцентов НВИ, вызванной отдельными генотипами возбудителя, недостаточно высокая, что может способствовать повторному инфицированию [6]. Повышенное внимание к проблеме вирусных диарей у детей, в частности к НВИ, объясняется не только сохранением высокой заболеваемости, но также повсеместным ростом функциональной гастроэнтерологической патологии у реконвалесцентов [7].

Поэтому решение задачи по созданию методов прогнозирования развития постинфекционных функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ) у детей дошкольного возраста — основного контингента больных вирусными диарейными заболеваниями представляет практическую и теоретическую значимость.

Цель исследования — разработка информационно значимой математико-статистической модели прогноза развития функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта у детей, перенесших норовирусную инфекцию.

Материалы и методы

Проведено проспективное контролируемое клиническое исследование по типу «случай — контроль». В период 2015—2016 гг. в отделении кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней наблюдали 55 детей с норовирусной инфекцией (НВИ) в возрасте от 1 года до 7 лет (средний возраст 2,8±0,2 лет), из них мальчиков — 25 (45,5%), девочек — 30 (54,5%) ($p>0,05$).

Подтверждение диагноза НВИ, исключения сочетанных инфекций другой этиологии осуществляли по данным ПЦР исследования фекалий. Оценку тяжести инфекционного процесса осуществляли с применением интегральной шкалы Кларка, основанной на определении степени выраженности и длительности сохранения диспептических симптомов, признаков интоксикации и дегидратации в балльном эквиваленте. Оценивали показатели клинического и биохимического анализа крови. Исследование микробиоты кишечника производили в острый период заболевания (4—7-е сутки болезни) методом ПЦР в реальном времени с применением набора реактивов Колонофлор-16 с количественным (lg КОЕ/г) определением общей бактериальной массы, Lactobacillus spp., Bifidobacterium spp., Bacteroides fragilis group, Bacteroides thetaiataomicron, Faecalibacterium prausnitzii, Escherichia coli spp., Clostridium difficile, Klebsiella spp., Staphylococcus aureus. Оценивали данные копрограмм, выявляя воспалительные изменения и учитывая их сочетание с избыточным ростом (титр не менее 5 lg КОЕ/г) условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). С целью выявления синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке на третьей неделе заболевания пациентам проводили водородный дыхательный тест с помощью газоанализатора Gastrolyzer (Bedfont Scientific Ltd, Великобритания).

Критерии исключения пациентов из исследования: заболевания органов пищеварения в анамнезе, белково-энергетическая недостаточность 2—3 степени; клинически значимые отклонения лабораторных параметров, указывающих на неизвестное заболевание или требующих дополнительного клинического обследования; клинически значимые аллергические реакции в анамнезе; клинически тяжелые неврологические, сердечно-сосудистые, почечные, иммунные и прочие заболевания в анамнезе.

В остром периоде НВИ пациенты находились в круглосуточном стационаре, проходили обследование и получали комплексную терапию, включающую регидратацию, сорбенты, пробиотики, ферментные препараты, симптоматические средства (антипиретики, прокинетики и др.). В периоде ранней реконвалесценции пациенты продолжали лечение и обследование в дневном стационаре.

После клинического выздоровления и выписки из стационара проводили наблюдение реконвалесцентов в течение 12 мес. в клинико-диагностическом центре Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. В процессе наблюдения детей выявляли постинфекционные ФРЖКТ. Оценку результатов наблюдения осуществляли с учетом Римских критериев IV [8, 9]. При анализе материалов исследования диагностированные клинические варианты ФРЖКТ

отдельно не рассматривали, они были объединены в одну рубрику в соответствии с подходом, применяемым в международных публикациях. Детей, сформировавших и не сформировавших ФРЖКТ в катамнезе, выделили соответственно в группы «ФРЖКТ+» и «ФРЖКТ−».

Создание прогноза формирования ФРЖКТ у детей, перенесших НВИ, основывалось на статистической обработке данных анамнеза и клинико-лабораторных показателей. Формирование машиночитаемой матрицы данных результатов исследования осуществлялось в табличном редакторе Excel. Для статистической обработки данных и расчета прогностической модели использовали специализированный пакет прикладных программ Statistica for Windows. Формат представления средних значений — M±m. Для определения факторов, детерминирующих формирование постинфекционных ФРЖКТ у реконвалесцентов НВИ, был использован дискриминантный анализ [10]. Данный метод многомерной статистики, в частности вариант пошагового отбора, обеспечил расчет линейных дискриминантных функций: $ЛДФ_1$ — отсутствие развития ФРЖКТ в катамнезе («ФРЖКТ−») и $ЛДФ_2$ — наличие развития ФРЖКТ («ФРЖКТ+») на основе наиболее информативных признаков.

Результаты и обсуждение

Анализ данных эпидемиологического анамнеза наблюдаемых пациентов показал, что контакт с больными в детском коллективе имел место у 11 детей (20%), контакт с больными из семейных очагов — у 6 (9,2%), развитие инфекции вскоре после приема пищи в местах общественного питания было отмечено у 12 (21,8%). Выезд за пределы Санкт-Петербурга и Ленинградской области непосредственно перед заболеванием был выявлен у 7 (12,7%) детей. У 15 (23,7%) пациентов развитию НВИ предшествовало посещение торговых центров, у 4 (7,2%) — плановое посещение поликлиник и медицинских центров.

Оценка особенностей преморбидного фона выявила отягощенный перинатальный анамнез у 3 (5,5%) детей, раннее искусственное вскармливание — у 5 (9,1%), частые респираторные инфекции — у 7 (12,7%), отягощенную наследственность по заболеваниям органов пищеварения — у 3 (5,5%), низкий социальный статус — у 5 (9,1%).

Большинство пациентов (n=47; 85,5%) поступали в стационар в первые 12−36 ч болезни (в среднем через 1,1±0,3 сут). У 45 (81,8%) детей общее состояние при поступлении было расценено как среднетяжелое, у 1 (0,4%) ребенка — как тяжелое, у 9 (16,4%) — как легкое. Средний показатель тяжести НВИ по интегральной шкале Кларка у наблюдаемых больных составил 10,9±0,7 балла.

В клинической картине НВИ отмечали лихорадку у 52 (94,5%) больных в течение 3,0±1,3 сут, тошноту — у 52 (94,5%,), рвоту — у 49 (89,1%) с частотой 6,1±1,2 раз/сут, диарею — у 29 (52,7%) с частотой 5,3±1,2 раз/сут в течение 2,1±1,1 сут, боли в животе — у 46 (83,6%).

При оценке результатов гемограмм у пациентов НВИ обращало на себя внимание частое выявление повышенного общего уровня лейкоцитов, относительного и абсолютного уровня нейтрофилов (n=21;38,2%), а также повышение уровня СОЭ (n=16; 29,1%). В биохимическом анализе крови у трети пациентов (n=17; 30,9%) отмечали снижение уровня глюкозы сыворотки крови. Повышение значений печеночных трансаминаз, СРБ, мочевины и креатинина наблюдали у единичных пациентов, и эти изменения были незначительными.

По данным копрологического исследования, у 32 (58,2%) больных признаки нарушения переваривания пищи в виде умеренной стеатореи отмечали у 23 (41,8%) и креатореи у 17 (30,9%) детей. Лейкоциты в кале (более 10 клеток в поле зрения) были обнаружены у 6 (10,9%) детей. Эритроциты в копрограмме и визуальные признаки патологических примесей геморрагического характера в стуле не выявляли.

У 9 (16,4%) пациентов с абдоминальным болевым синдромом было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости, по данным которого признаки избыточного газообразования в кишечнике выявляли у 7 (12,7%) детей и признаки дискинезии желчевыводящих путей — у 4 (7,3%).

Динамическое наблюдение реконвалесцентов НВИ в катамнезе позволило диагностировать ФРЖКТ у 9 (16,4%) из них.

Для создания модели прогнозирования формирования постинфекционных ФРЖКТ по результатам анализа клинико-лабораторных показателей, характеризующих течение НВИ, у 55 детей, разделенных на группы «ФРЖКТ+» (n=9) и «ФРЖКТ−» (n=46), были сформированы таблицы частоты и выраженности изучаемых признаков (табл. 1).

Сравниваемые группы были сопоставимы по полу (p=0,94) и возрасту (p=0,41). Высокие уровни различий групп «ФРЖКТ+» и «ФРЖКТ−» (в пользу «ФРЖКТ−») были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ (p=0,056), выявление избыточного содержания УПМ (титр не менее 5 lg КОЕ/г) в составе микробиоты кишечника (p=0,001), частота выявления СИБР (p=0,02), что свидетельствовало о значимости тяжести НВИ и нарушений микробиоты кишечника в формировании постинфекционной функциональной гастроэнтерологической патологии.

Таблица 1

Клинико-лабораторные особенности НВИ у детей в зависимости от формирования в катамнезе ФРЖКТ

Изучаемые признаки	ФРЖКТ + (n = 9)	ФРЖКТ – (n = 46)	Достоверность различий, p
Возраст, лет	3,1±0,7	2,8±0,4	0,41
Доля девочек,%	55,6%	54,3%	0,94
Тяжесть НВИ (индекс Кларка), баллы	12,1±1,5	10,8±0,7	0,15
Длительность сохранения симптомов НВИ, сут	8,3±1,6	5,3±0,5	0,056
Частота развития диареи, %	55,5%	32,6%	0,25
Частота применения антибактериальных препаратов на догоспитальном этапе , %	21,7%	35,7%	0,31
Уровень Bifidobacterium spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	6,7±1,3	7,9±1,1	0,12
Уровень E. coli spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	6,3±1,1	7,7±0,9	0,19
Частота выявления УПМ в составе микробиоты кишечника в титрах не менее 5 lg КОЕ/г, %	63,6%	36,4	0,02
Частота выявления СИБР, %	77,7%	14,1%	0,001

В результате проведенного математико-статистического анализа в полученную дискриминантную модель прогноза развития постинфекционных ФРЖКТ по данным обследования 55 детей, реконвалесцентов НВИ, вошли признаки, указанные в таблице 2.

Все признаки созданной модели имели достаточный уровень значимости, три признака характеризовали состояние микробиоты кишечника в остром периоде НВИ, одной из наиболее распространённых кишечных инфекции у детей [11]. Высокая прогностическая информативность уровня Bifidobacterium spp. и E.coli spp. в составе микробиоты кишечника свидетельствует о протективной роли оптимального количества симбиотических микроорганизмов в остром периоде НВИ в предупреждении запуска серии патогенетических процессов формирования ФРЖКТ. И напротив, увеличение содержания УПМ в составе микробиоты кишечника в остром периоде НВИ, так же, как и наличие СИБР в периоде реконвалесценции, создавали условия, способствующие моторным нарушениям, развитию и поддержанию гиперсенситивности слизистой оболочки кишечника, а также минимальным воспалительным изменениям последней [12]. Среди клинических показателей, оказывающих влияние на прогноз формирования ФРЖКТ, наибольшее значение имела длительность сохранения симптоматики НВИ, в частности интоксикационного синдрома и рвоты.

Таблица 2

Признаки, вошедшие в модель прогноза развития постинфекционных ФРЖКТ у реконвалесцентов НВИ, их коэффициенты и уровни значимости

Наименование признаков и степень их выраженности	Коды признаков	Коэффициенты модели		Уровень значимости, p
		$ЛДФ_1$	$ЛДФ_2$	
Длительность сохранения симптомов НВИ, сут	X_1	1,69	1,01	0,03
Уровень E. coli spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	X_2	6,65	5,18	0,006
Уровень Bifidobacterium spp. в составе микробиоты кишечника, lg КОЕ/г	X_3	7,72	5,92	0,01
Выявление УПМ в составе микробиоты кишечника в титрах не менее 5 lg КОЕ/г: есть – 1, нет – 2	X_4	-8,74	2,57	0,001
Константы		-67,29	-43,67	

Таким образом, было получено подтверждение практической значимости исследования микробиоты кишечника в остром периоде НВИ, в том числе диагностики СИБР в периоде реконвалесценции, для построения прогноза развития постинфекционных ФРЖКТ с целью их профилактики на основе последовательного проведения комплекса лечебно-оздоровительных мероприятий.

Прогноз формирования постинфекционных ФРЖКТ у реконвалесцентов НВИ определяли по следующим формулам:

$$ЛДФ_1 = -67{,}29 + 1{,}69X_1 + 6{,}65X_2 + 7{,}72X_3 - 8{,}74X_4,$$

$ЛДФ_2 = -43{,}67 + 1{,}01X_1 + 5{,}18X_2 + 5{,}92X_3 + 2{,}57X_4$,

где значения переменных $X_1 - X_4$ соответствуют числовым значениям выраженности признаков (см. табл. 2).

По результатам расчета линейных дискриминантных функций определяют более вероятный вариант прогноза: при $ЛДФ_1 > ЛДФ_2$ более вероятным считают отсутствие формирования ФРЖКТ у больных НВИ в катамнезе; в случае $ЛДФ_1 < ЛДФ_2$ делается противоположный вывод [10].

Оценка качества созданной модели показала, что классификационная способность составила 86,8% (95,7% для положительного результата, 77,7% – для отрицательного). Безошибочность модели составляет 86,8%. При этом более высокую чувствительность модель демонстрирует в отношении группы «ФРЖКТ–» и несколько меньшую, но вполне достаточную, в отношении группы «ФРЖКТ+». Статистическая значимость модели оказалась более 99% ($p<0{,}01$) (табл. 3).

Заключение

В результате многофакторного метематико-статистического анализа получена математико-статистическая модель, которая может служить существенной помощью в прогнозировании развития постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей дошкольного возраста с целью последующей их профилактики. Статистически достоверные различия прогноза «наличие вероятности развития ФРЖКТ» и «отсутствие вероятности развития ФРЖКТ» были обнаружены по следующим признакам: длительность сохранения симптомов НВИ ($p=0{,}056$), выявление высоких титров УПМ в составе микробиоты кишечника ($p=0{,}02$), диагностика СИБР ($p=0{,}001$). Указанные признаки можно рассматривать в качестве детерминант вероятности развития ФРЖКТ. Созданная модель прогноза основана на доступных для определения информативных клинико-лабораторных признаках, характеризующих тяжесть заболевания и состояние микробиоты кишечника больных НВИ. Информационная способность статистически значимой модели ($p<0{,}01$) составляет 86,8%.

Литература

1. WHO. World health statistics 2010. – WHO, 2010.

2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(9): e72788.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013; 380(9859): 2095-128.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. MMWR. 2008; 57(46): 1255.

5. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 725-30.

6. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. Emerg Infects Dis. 2001; 7(1): 82.

7. Nataro JP. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. Springer: New York. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.

8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. J Gastrointestin. Liver Dis. 2006; 15(3):237–41.

9. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1456-68.e2.

10. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data, 3-rd ed., add. SPb.: VMedA, 2011. 318 p.

11. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, №. 3. – С. 22–32.

12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndr ome. Gastroenterology. 2009; 136:1979-88.

References

1. WHO. World health statistics 2010. – WHO, 2010.

2. Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013; 8(9): e72788.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2013; 380(9859): 2095-128.

4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Rotavirus surveillance-worldwide, 2001-2008. MMWR. 2008; 57(46): 1255.

5. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2014; 14(8): 725-30.

Таблица 3

Классификация детей, перенесших НВИ, по признаку «отсутствие развития ФРЖКТ» и «наличие развития ФРЖКТ» в катамнезе с помощью модели прогноза и наблюдавшиеся исходы

Исходы	Прогнозируемые			Прогнозируемая вероятность исходов,%
Наблюдавшиеся	Отсутствие развития ФРЖКТ	Наличие развития ФРЖКТ	Всего детей	
Отсутствие развития ФРЖКТ	44	2	46	95,7%
Наличие развития ФРЖКТ	2	7	9	77,8%
Всего в прогнозе	46	9	55	86,8%

6. De Wit MA, Koopmans MP, Kortbeek LM, et al. Gastroenteritis in sentinel general practices, The Netherlands. Emerg Infects Dis. 2001; 7(1): 82.

7. Nataro JP. Hot Topics in Infection and Immunity in Children. Springer: New York. 2013; IX: Diarrhea among children in developing countries: 73-80.

8. Drossman D.A., Dumitrascu D.L. Rome III: New standard for functional gastrointestinal disorders. J Gastrointestin. Liver Dis. 2006; 15(3):237–41.

9. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M., et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Child/Adolescent. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1456-68.e2.

10. Junkerov V.I., Grigoriev S.G., Rezvantsev M.V. Mathematical and statistical processing of medical research data, 3-rd ed., add. SPb.: VMedA, 2011. 318 p.

11. Ermolenko K.D., Lobzin YU. V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention // Journal of infectology. — 2015. — T. 7. — №. 3. — S. 22-32.

12. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2009; 136:1979-88.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — очный аспирант Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; научный сотрудник отдела идентификации патогенов Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

Гончар Наталья Васильевна — и.о. руководителя отдела кишечных инфекций, старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры педиатрии и неонатологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: +7-921-369-32-97, e-mail: nvgonchar@yandex.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН; тел.: 8(812)234-18-62, e-mail: niidi@niidi.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, старший научный сотрудник кафедры автоматизации управления и военной медицинской статистики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-48-55

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БЕРЕМЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ–СТАТУСОМ

А.В. Нестеренко[1], В.Н. Зимина[2]

[1] Красноярский краевой противотуберкулезный диспансер № 1, Красноярск, Россия
[2] Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

Features of the course and effectiveness of treatment of tuberculosis in pregnant women with different HIV status

A.V. Nesterenko[1], V.N. Zimina[2]

[1] Krasnoyarsk Regional Anti-tuberculosis Clinik № 1, Krasnoyarsk, Russia
[2] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Представлены результаты сравнения социального статуса и эффективности лечения туберкулеза у беременных в зависимости от ВИЧ-статуса, находившихся под наблюдением в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере в период с 2010 по 2014 г. Проведен ретроспективный анализ медицинских документов 133 беременных, больных туберкулезом: 1 группа (ТБ) n= 109; 2 группа (ВИЧ-и/ТБ) n=24. Лечение по поводу впервые выявленного туберкулеза получали более половины женщин обеих групп (51,3% и 54,1%), остальные были ранее леченные. У беременных с коинфекцией чаще регистрировали умеренный иммунодефицит (медиана CD4+лимфоцитов – 387 клеток/мкл), однако у 4 женщин количество CD4 клеток не превышало 200. Бактериовыделение из мокроты и распад легочной ткани выявляли практически с одинаковой частотой (в 57,7 и 58,3%; 53,2 и 54,1% случаев соответственно), МЛУ МБТ регистрировали в 51,1% и 60,0% случаев соответственно.

Результаты: социальное неблагополучие демонстрировали больные обеих групп, однако у женщин с коинфекцией в качестве наиболее отягощающего медико-социального фактора отмечено активное наркопотребление в период беременности (у 37,5%). Выявлено, что клиническое течение туберкулезного процесса у пациенток с ВИЧ-инфекцией было более тяжелое, чаще регистрировались остропрогрессирующие формы. Преждевременные роды чаще случались у женщин с ВИЧ-инфекцией (46,1% против 12,3%, p<0,01). Дети, рожденные от матерей с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ), чаще имели признаки недоношенности и ЗВУР, чем младенцы от матерей без ВИЧ-инфекции (50,0% против 12,3%, p<0,01). Эффективность курса лечения туберкулеза была достоверно ниже у больных коинфекцией (33,4% против 58,7%, p<0,01). Рецидив туберкулеза чаще регистрировали среди женщин с ВИЧ-инфекцией (25,0% против 3,1%, p<0,01). По переносимости химиотерапии, приверженности к лечению и уровню летальности достоверных различий в группах сравнения не выявлено.

Ключевые слова: *туберкулез, беременность, коинфекция (ВИЧ-и/ТБ).*

Abstract

The study presents the results of comparing the social status and the efficiency of TB treatment in pregnant women with or without HIV treated in Krasnoyarsk Regional TB Clinic № 1 in the years 2010—2014. It is based on a retrospective analysis of health cards of 133 pregnant TB patients divided into groups: Group 1 (TB), n=109; Group 2 (TB and HIV), n=24. More than a half of the women (51,3% and 54,1% accordingly) were new TB patients, the others had been previously treated for TB. A moderate immunodeficiency was more often detected in co-infected pregnant women (mean CD4+ lymphocyte count being 387 cells/ml), although in 4 patients the CD4 count was lower than 200 cells/ml. The registered rates of bacterioexcretion and lung disintegration were practically the same (57,7% and 58,3% versus 53,2% and 54,1% accordingly); MDR TB was diagnosed in 51,1% in Group 1 and in 60,0% in Group 2.

Results: Patients of both groups had various social problems. However, the most aggravating medico-social factor among the co-infected women was active drug abuse during pregnancy (proved in 37,5%). The clinical course of TB in patients with HIV was severer, they more often developed acute forms of the disease. Preterm delivery was more frequent in TB/HIV cases (46,1% vs. 12,3%, p<0,01). Children born by the women with HIV co-infection showed signs of prematurity and intrauterine growth retardation more often than those born by HIV-negative patients (50,0% vs. 12,3%, p<0,01). Treatment efficiency for TB was authentically less in co-infected cases (33,4% vs. 58,7%, p<0,01). TB recurrence was more often registered in HIV-positive patients (25,0% vs. 3,1%, p<0,01). As for chemotherapy tolerance, treatment adherence or lethality rate, no authentic differences between the groups have been revealed.

Key words: *tuberculosis, pregnancy, co-infection (HIV/TB).*

Введение

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом, является сложной междисциплинарной проблемой. Действующая национальная нормативная база определяет абсолютные противопоказания для вынашивания беременности и рождения ребенка у российских женщин с активным туберкулезом, относительным противопоказанием к прерыванию является милиарный туберкулез и туберкулезный менингит из-за высокого риска летального исхода [1]. При детальном анализе публикаций по проблеме туберкулеза у беременных нам не удалось найти научного обоснования такой позиции [2]. В настоящее время во всех международных рекомендациях по диагностике и лечению туберкулеза не обсуждается строгая необходимость прерывать желанную беременность у женщины, больной туберкулезом, так как накоплен уже достаточно большой опыт лечения туберкулеза, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) МБТ, в период беременности [3, 4]. Однако практически все авторы публикаций отмечают, что благоприятный исход беременности возможен только при согласованном ведении беременной, больной туберкулезом, всеми специалистами, принимающими участие в лечении, с учетом знания особенностей течения беременности, туберкулеза и других сопутствующих заболеваний [5, 6, 7]. Безусловно, огромное значение имеет готовность женщины выполнять все рекомендации врачей.

Все чаще женщины, больные туберкулезом, в том числе и ВИЧ-инфицированные, принимают решение сохранять беременность, несмотря на информированность о возможных рисках для здоровья матери и ребенка, связанных с необходимостью проведения химиотерапии. Это связано с феминизацией эпидемии ВИЧ-инфекции и туберкулеза в стране, что влечет за собой увеличение доли заболевших туберкулезом ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста.

Цель исследования — сравнить социальный статус и результаты лечения туберкулеза у беременных в зависимости от наличия ВИЧ-инфекции, наблюдавшихся в Красноярском краевом противотуберкулезном диспансере № 1 в период с 2010 по 2014 г.

Материалы и методы

За анализируемый период под наблюдением Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1 находилось 133 беременных, больных туберкулезом, в том числе 24 (18,0%) с ВИЧ-инфекцией. Пациентки были разделены на две группы: 1 группа (ТБ) — беременные, больные туберкулезом без ВИЧ-инфекции (n = 109), 2 группа (ВИЧ-и/ТБ) — беременные с коинфекцией (ВИЧ-инфекция/туберкулез) (n = 24).

Тип исследования: ретроспективное, когортное.

Данные о результатах наблюдения каждой женщины вносились в специально разработанную базу данных электронной таблицы Microsoft Excel 2007. Из медицинской документации вносились все сведения о пациентках, которые можно получить при сборе анамнеза, обследовании и динамическом наблюдении.

Противотуберкулезная терапия проводилась согласно действующему на тот период приказу МЗ РФ от 21 марта 2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» с учетом спектра лекарственной устойчивости (ЛУ) и критериям Food and Drug Administration (FDA, США) по использованию препаратов у беременных. Мониторинг за лечением осуществлялся согласно приказу МЗ РФ от 13.02.2004 г. № 50 «О введении в действие учетной и отчетной документации мониторинга туберкулеза». Статистический анализ проводили с помощью программы Statistica v.6, также использовали вычислительные и графические возможности электронной таблицы Excel. Для оценки различий значений в группах сравнения использовали для качественных показателей критерий хи-квадрат и для количественных — дисперсионный анализ. При $p < 0,05$ статистические различия считали достоверными.

Результаты и обсуждение

Социально-демографическая характеристика беременных с туберкулезом

В таблице 1 представлена демографическая и социальная характеристика женщин в группах сравнения.

Таблица 1

Социально-демографическая характеристика женщин групп сравнения

Показатели	1 группа (ТБ) N (%) 109 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) N (%) 24 (100%)	
	n	%	n	%
Средний возраст, годы M±SD	26,9±4,8	—	27,8±5,3	—
Официальный брак	32	29,4*	2	8,4*
Наличие детей в семье	61	55,9*	19	79,1*
Место и условия проживания				
Город	56	51,4*	22	91,0*
Общежитие	5	4,6	3	12,5
Благоустроенное	49	44,9	15	62,5

Окончание таблицы 1

Показатели	1 группа (ТБ) N (%) 109 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) N (%) 24 (100%)	
	n	%	n	%
Неблагоустроенное	55	50,5*	6	25,0*
Собственное	97	88,9	19	79,2
Съемное	12	11,1	5	20,8
Образование				
Высшее	1	0,9	–	–
Среднее	92	84,4	24	100,0
Неоконченное среднее	16	14,7	–	–
Трудоспособность				
Не работают	82	75,2*	23	95,8*
Инвалиды по ТБ	16	14,6	1	4,1
Вредные привычки				
Отсутствуют	35	32,2*	4	16,6*
Никотиновая зависимость	74	67,8	20	83,3
Алкогольная зависимость	35	32,1	7	29,1
Наркотическая зависимость	3	2,7*	21	87,5*
Продолжали прием ПАВ в период беременности	1	0,9*	9	37,5*
Контакт с больным ТБ				
Бытовой	36	33,0	10	41,6
В учреждениях ФСИН	10	9,1	4	16,6
Сопутствующие заболевания				
Хронический вирусный гепатит С	12	11,0*	14	58,3*

M – среднее значение, SD – стандартное отклонение, * – p <0,05 между группами.

Средний возраст пациенток обеих групп существенно не различался. Подавляющее большинство женщин с ВИЧ-инфекцией были городскими жителями (91,0%), тогда как пациентки без ВИЧ-инфекции только в половине случаев (51,4%). Как следствие этого, неблагоустроенное жилье имели преимущественно беременные женщины с ВИЧ-негативным статусом (50,5% и 25,0%, p<0,01). Однако практически треть ВИЧ-инфицированных женщин снимали жилье в городе либо проживали в общежитии. Только две ВИЧ-инфицированные женщины состояли в официальном браке (8,4%) (в группе ТБ – 29,4%). При этом большинство женщин с ВИЧ-инфекцией уже имели детей (79,1% против 55,9% в группе ТБ, p<0,01). Наркопотребление в анамнезе отмечали 2,7% женщин без ВИЧ-инфекции и 87,5% ВИЧ-инфицированных (p<0,01). Среди последних 37,5% сохраняли активное потребление наркотиков в период беременности. Хронический вирусный гепатит С регистрировали у 11,0% женщин в группе ТБ и у 58,3% в группе ВИЧ-и/ТБ, p <0,01. Практически ⅔ беременных обеих групп имели отягощенный акушерский анамнез (63,3% и 66,6%, p>0,05).

Особенности течения туберкулеза у беременных

Лечение по поводу впервые выявленного туберкулеза получали 51,3% (n=56) и 54,1% (n=13) женщин в группах сравнения, остальные были повторно леченные. У 27,5% (n=30) в группе ТБ и 25,0% (n=6) в группе ВИЧ-и/ТБ пациенток туберкулез был диагностирован во время беременности. В таблице 2 представлены данные о периоде и сроке беременности на момент диагностики туберкулеза.

У беременных с коинфекцией чаще регистрировали умеренный иммунодефицит (медиана CD4+лимфоцитов – 387 клеток/мкл), однако у четырех женщин количество CD4 клеток не превышало 200 (59, 106, 120 и 135 клеток/мкл). Анализ на РНК ВИЧ в момент госпитализации был выполнен 17 из 23 женщин, медиана – 6540 копий/мл.

Даже несмотря на отсутствие у большинства ВИЧ-инфицированных женщин глубокого иммунодефицита, в 58,5% случаев на момент госпитализации общее состояние пациенток было расценено как средней степени тяжести или тяжелое (в группе сравнения только у 19,2%, p<0,01) (рис.).

Таблица 2

Период беременности на момент диагностики туберкулеза

Показатели	1 группа (ТБ) 30 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) 6 (100%)	
	n	%	n	%
В I триместре беременности	18	60,0	2	33,3
Во II триместре беременности	8	26,7	1	16,7
В III триместре беременности	4	13,3*	3	50,0*
Срок беременности при выявлении ТБ, недель (медиана)	10	–	21,5	–
Срок беременности при выявлении ТБ, недель (M±SD)	14,3±9,7*	–	20,6±15,0*	–

* – p <0,05 между группами.

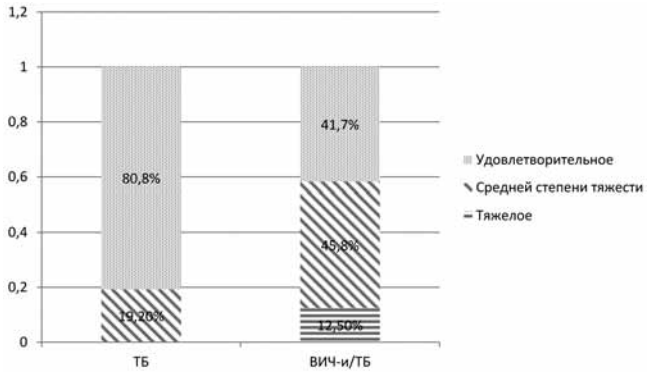


Рис. Общее состояние пациенток на момент госпитализации

В таблице 3 представлена характеристика туберкулезного процесса у женщин анализируемых групп. Наиболее частой клинической формой у ВИЧ-инфицированных был диссеминированный туберкулез (в одном случае — милиарный), а у беременных без ВИЧ-инфекции — инфильтративный. Бактериовыделение из мокроты и распад легочной ткани выявляли практически с одинаковой частотой (в 57,7 и 58,3%; 53,2 и 54,1% случаев соответственно, p>0,05). Уровень МЛУ МБТ оказался колоссально высоким (более 50%) в обеих группах, но значительно чаще МЛУ-ТБ регистрировали у больных ВИЧ-инфекцией (в 60,0% случаев).

Лечение туберкулеза и ВИЧ-инфекции во время беременности

У большинства женщин в группах сравнения (у 72,5% в группе ТБ и у 75,0% в группе ВИЧ-и/ТБ, p>0,05) беременность наступила в период лечения туберкулеза. У остальных туберкулез выявлен во время беременности. Начало противотуберкулезной терапии пришлось на срок беременности 13,1±11,0 недель (медиана — 10 недель) для больных в группе ТБ и 16±12,0 недель (медиана — 18 недель) в группе ВИЧ-и/ТБ. Большинство беременных обеих групп в стартовой терапии получали только препараты основного ряда (55% в группе ТБ и 37,5% в группе ВИЧ-и/ТБ, p>0,05). Препараты резерва в комбинации с основными получали 33,3% и 22,1% женщин, p>0,05; лечение по поводу туберкулеза с МЛУ МБТ 22,9% и 29,2%, p>0,05 соответственно (табл. 4). После получения результатов теста на лекарственную устойчивость МБТ происходила коррекция противотуберкулезной терапии. Из лечения по поводу МЛУ-ТБ исключались аминогликозиды и гликопептид ввиду потенциального тератогенного действия.

АРВТ до беременности получали только три женщины, во время беременности — 9 (2 начали терапию в I, 4 — во II и 3 — в III триместре), остальные (n=12) от терапии уклонялись. Однако из 13 женщин, беременность у которых закончилась родами, 12 получали АРВТ минимум в течение 2 недель перед родоразрешением.

Переносимость противотуберкулезной терапии была удовлетворительной у большинства женщин. Несмотря на то, что ВИЧ-инфицированные пациентки, помимо противотуберкулезной терапии, получали и антиретровирусную, нежелательные явления, повлекшие замену или отмену химиотерапии, чаще регистрировали у женщин без ВИЧ-инфекции (9,2% и 4,2%, p>0,05), однако значимых различий по этому критерию не выявлено.

Таблица 3

Характеристика туберкулезного процесса у женщин в группах сравнения

Показатели	1 группа (ТБ) 109 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) 24 (100%)	
Клинические формы ТБ				
	n	%	n	%
Милиарный	—	—	1	4,1
Диссеминированный	36	33,0*	13	54,2*
Очаговый	1	0,92	1	4,16
Инфильтративный	56	51,4*	7	29,2*
Туберкулема	2	1,88*	—	—
Фиброзно-кавернозный	14	12,8	2	8,34
Эпидемиологическая характеристика туберкулезного процесса				
МБТ(+)	63	57,7	14	58,3
ТЛЧ**	45	71,4 (100)	10	71,4 (100)
МЛУ МБТ	23	51,1	6	60,0
CV(+)	58	53,2	13	54,1

* — p <0,05 между группами;
** — ТЛЧ — тест лекарственной устойчивости.

Таблица 4

Противотуберкулезная терапия в период беременности

Показатели	1 группа (ТБ) 109 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) 24 (100%)	
	n	%	n	%
Получали ХТ до беременности	79	72,5	18	75,0
Препараты основного ряда	60	55,0	9	37,5
Комбинация препаратов основного и резервного ряда	24	22,1	8	33,3
Препараты резервного ряда	25	22,9	7	29,2
Нежелательные явления	10	9,2	1	4,2

M — среднее значение, SD — стандартное отклонение, * — p <0,05 между группами.

Исходы беременности у больных туберкулезом

Беременность закончилась родами у 73 (66,9%) и 13 (54,2%) женщин в анализируемых группах. Остальным пациенткам проведено искусственное прерывание беременности (табл. 5). Преждевременные роды, в срок от 26 до 37 недель, чаще случались у ВИЧ-инфицированных женщин (у 46,1% против 12,3%, p<0,01).

Таблица 5

Исходы беременности у женщин с туберкулезом

Показатели	1 группа (ТБ) 109 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) 24 (100%)	
	n	%	n	%
Роды	73	66,9	13	54,2
Из них: преждевременные роды (от 22 до 37 недель)	9	12,3*	6	46,1*
Искусственное прерывание беременности	36	33,1 (100)	11	45,8 (100)
Медицинский аборт (до 12 недель)	25	22,9 (69,4*)	4	16,7 (36,4*)
Малое кесарево сечение (от 12 до 22 недель)	11	10,1 (30,6*)	7	29,2 (63,6*)

* — p <0,05 между группами.

В одном случае произошла антенатальная гибель плода, рожденного матерью с коинфекцией. Плод извлечен после оперативного родоразрешения в срок беременности 26 недель у матери с прогрессированием коинфекционного процесса (CD4 перед родами — 134 клетки/мм^3, ВН — 206 тыс. копий/мл). Туберкулез у женщины впервые диагностирован в 16 недель беременности, назначена АРВТ и противотуберкулезная химиотерапия, из-за прогрессирования туберкулезного процесса консилиумом врачей принято решение о преждевременном родоразрешении. После аутопсии плода установлено внутриутробное инфицирование (ВУИ): серозно-гнойная пневмония, менингоэнцефалит, респираторный дистресс-синдром (РДС). Мать умерла на 5-е сутки после родоразрешения от прогрессирования коинфекционного процесса на фоне хронической интоксикации психоактивными веществами опиоидной группы.

Характеристика новорожденных от матерей с туберкулезом

Все беременности были одноплодные. Всего родилось 73 и 12 живых детей в группах сравнения. Доля недоношенных и новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР), рожденных от матерей с коинфекцией, была значительно больше (табл. 6). Порок митрального клапана (врожденная аномалия) диагностирован у одного ребенка, рожденного матерью без ВИЧ-инфекции.

Таблица 6

Характеристика новорожденных от матерей с туберкулезом

Показатели	1 группа (ТБ) N (%) 73 (100%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) N (%) 12(100%)	
	n	%	n	%
Врожденные аномалии	1	1,3*	—	—
Недоношенные дети	5	6,8*	6	50,0*
ЗВУР	9	12,3*	6	50,0*
ВИЧ-инфекция	—	—	1	8,3
Туберкулез	3	4,1	1	8,3

* — p <0,05 между группами.

Все дети были разобщены с матерью, больной туберкулезом. Один ребенок с перинатальной ВИЧ-инфекцией умер от туберкулеза в возрасте 6 месяцев. В настоящее время остальные дети развиваются в соответствии с возрастом, в психическом развитии не отстают (период наблюдения за детьми от 8 до 36 месяцев).

Эффективность лечения туберкулеза у женщин, часть курса которого пришлось на беременность

Период наблюдения за пациентками обеих групп после родоразрешения составил от 8 до 36 месяцев.

Прогрессирование туберкулезного процесса в послеродовом периоде (42 сут после родов) наблюдалось у 31,5% и 38,4% женщин в группах сравнения, p>0,05.

Длительность курса лечения туберкулеза составила 11,6±4,9 месяцев у женщин без ВИЧ-инфекции и 13,0±8,0 месяцев у ВИЧ-инфицированных. На период беременности пришлась четверть основного курса лечения в обеих группах (3,8±3,1 и 4,3±3,6 месяца соответственно).

В таблице 7 представлены результаты лечения туберкулеза, часть курса которого пришлось на беременность. Крайне низкую эффективность лечения продемонстрировали ВИЧ-инфицированные женщины — 33,4%. В свою очередь, эффективность лечения женщин без ВИЧ-инфекции (58,7%, p<0,05) практически не отличалась от показателя в общей когорте больных туберкулезом (по данным отчетной формы № 8-ТБ «Сведения о результатах курсов химиотерапии больных туберкулезом легких»: 2010 г. — 53,8%, 2015 г.— 62,9%). Не выявлено достоверных различий по уровню летальности от причин, связанных с инфекционным процессом, в группах сравнения (5,5 и 8,3% соответственно). Одна ВИЧ-инфицированная женщина умерла от причин, не связанных с ВИЧ и туберкулезом (передозировки психоактивных веществ) через 20 месяцев после родов.

Таблица 7

Результаты лечения туберкулеза у женщин в группах сравнения

Показатели	1 группа (ТБ) N (%) 109 (82%)		2 группа (ВИЧ-и/ТБ) N (%) 24 (18%)	
	n	%	n	%
Курс лечения закончен эффективно	64	58,7*	8	33,4*
Курс лечения неэффективный	33	30,3	11	45,8
Курс лечения прерван	6	5,5	2	8,3
Умерли	6	5,5	3	12,5
от прогрессирования инфекционного процесса (ТБ; ВИЧ; ВИЧ/ТБ)	6	5,5	2	8,3
от причин, не связанных с ТБ и ВИЧ	—	—	1	4,1

* — p <0,05 между группами.

Рецидивы туберкулеза у женщин в группах сравнения

За период наблюдения рецидив туберкулеза развился у 2 из 64 женщин без ВИЧ-инфекции и у 2 из 8 ВИЧ-инфицированных женщин, закончивших основной курс лечения эффективно (3,1% и 25,0% соответственно, p<0,05).

Рецидив у пациенток с ВИЧ-негативным статусом развился через 11 и 13 месяцев после перевода в III группу диспансерного учета, а у ВИЧ-инфицированных женщин через 6 и 8 месяцев. При регистрации рецидива бактериовыделение было установлено только у одной женщины в группе ТБ. В период лечения впервые выявленного туберкулеза у нее была зарегистрирована МЛУ МБТ к изониазиду, рифампицину, стрептомицину, канамицину этамбутолу (HRSKE), при рецидиве туберкулеза выявлена амплификация ЛУ МБТ к офлоксацину и этионамиду (Ofl, Et), с формированием широкой лекарственной устойчивости (ШЛУ) МБТ. В группе ВИЧ-и/ТБ бактериовыделение у пациенток с рецидивом туберкулеза не определялось.

Результаты исследования выявили, что, несмотря на развитие обострений туберкулезного процесса в раннем послеродовом периоде практически у каждой третьей женщины в группах сравнения (31,5% и 38,4%, p>0,05), эффективность основного курса лечения туберкулеза у женщин без ВИЧ-инфекции несущественно отличалась от эффективности лечения туберкулеза в общей когорте больных в Красноярском крае (58,7% и 62,9% соответственно). У ВИЧ-инфицированных пациенток эффективность курсового лечения была существенно ниже (33,4%). Кроме того, даже при непродолжительном периоде наблюдения пациенток (от 8 до 36 месяцев), у 25% (n=2) женщин с коинфекцией регистрировали рецидив туберкулезного процесса. Однако мы не имеем сведений о эффективности лечения когорты больных коинфекцией, поэтому пока сложно ответить на вопрос, влияла ли беременность на снижение эффективности лечения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных женщин или такая низкая эффективность терапии в целом характерна для этой сложной группы пациентов (ВИЧ-и/ТБ).

Преждевременные роды значительно чаще случались у пациенток с коинфекцией (46,1%), чем в общей когорте беременных (по данным Росстата, 2015 г. — 4,2%) и ВИЧ-инфицированных беременных, которые начали прием АРВТ после зачатия (14,3%)[12,13]. Как следствие, половина детей, рожденных от матерей с коинфекцией, имели признаки недоношенности и ЗВУР (50,0%). В свою очередь, по нашим данным, среди детей, рожденных от матерей без ВИЧ-инфекции, доля недоно-

шенных детей оказалась даже ниже (6,8%), чем в общей национальной когорте детей, рожденных живыми (по данным Росстата, 2015 г. — 10,5%) [12].

Таким образом, при выявлении туберкулеза и коинфекции (ВИЧ-и/ТБ) у беременной женщины ей необходимо провести консультирование с разъяснением врачебной тактики, необходимости приема АРВТ и противотуберкулезных препаратов, возможности развития нежелательных явлений на фоне лечения, возможных рисках для плода. Решение о сохранении или прерывании беременности при активном туберкулезе должна принять сама женщина. Прежде всего это касается беременных, больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции, так как полученные данные не демонстрировали значимых различий ни по исходам беременности ни для матери, ни для ребенка, ни по эффективности лечения туберкулеза. В отношении коинфицированных беременных требуется продолжать накапливать и обобщать имеющийся опыт. Однако очевидно, что период лечения туберкулеза — не самое лучшее время для планирования беременности, поэтому женщинам репродуктивного возраста с активным туберкулезом настоятельно рекомендована контрацепция.

Выводы

1. Социальное неблагополучие демонстрировали больные туберкулезом обеих групп, однако у женщин с коинфекцией наиболее отягощающим медико-социальным фактором отмечено активное наркопотребление в период беременности (у 37,5%).

2. Несмотря на отсутствие выраженного иммунодефицита, клиническое течение туберкулезного процесса у пациенток с ВИЧ-инфекцией было более тяжелое, чаще регистрировались остропрогрессирующие формы.

3. Диагностика и начало лечения впервые выявленного туберкулеза у больных с коинфекцией происходило на более поздних сроках беременности (в 16±12,0 недель) в сравнении с женщинами без ВИЧ-инфекции (в 13,1±11,0 недель).

4. Преждевременные роды чаще случались у женщин с ВИЧ-инфекцией (46,1% против 12,3%, $p<0,01$).

5. Дети, рожденные от матерей с коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ), чаще имели признаки недоношенности и ЗВУР, чем младенцы от матерей без ВИЧ-инфекции (50,0% против 12,3%, $p<0,01$).

6. Эффективность лечения туберкулеза была достоверно ниже у больных коинфекцией (33,4% против 58,7%, $p<0,01$).

7. Рецидив туберкулеза чаще регистрировали среди женщин с ВИЧ-инфекцией (25,0% против 3,1%, $p<0,05$).

8. По переносимости химиотерапии, приверженности к лечению и уровню летальности достоверных различий в группах сравнения не выявлено.

9. Исследование выявило ряд аспектов, требующих дальнейшего изучения: пролонгировать или прерывать беременность на поздних сроках беременности при прогрессировании инфекционного процесса; каковы причины и особенности прогрессирования туберкулеза после прерывания беременности, их влияние на эффективность лечения туберкулеза и др.

Литература

1. Приказ МЗ РФ № 736 от 03 декабря 2007 г. «Об утверждении перечня показаний для медицинского прерывания беременности». — Консультант Плюс: справочная правовая система. — Режим доступа: Available at: http://www.consultant.ru. Ссылка активна на 20.11.2016г.

2. Викторова, И.Б. Коинфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин / И.Б. Викторова, А.В. Нестеренко, В.Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 12. — С. 8—18.

3. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. // Clin. Infect. Dis. — 2003. — №36. — P. 996—1003.

4. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. //Drug Saf. — 2001. — № 24. — P. 553—565.

5. Tripaty S.N., Tripaty S.N. Tuberculosis and pregnancy. // Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2003. — №80. — P. 247-253.

6. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. //Am. J. Perinat. — 1998. — №15. — P. 303—306.

7. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. //Chest. — 1984. — № 86. — P. 10S-13S.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis //MMWR. — 2003. — Vol. 52. — № RR-11. — P. 1—77.

9. Мордык, А.В. Особенности течения туберкулеза на фоне беременности / А.В. Мордык [и др.] //Кубанский научный медицинский вестник. — 2014. — № 2. — С. 87—91.

10. Palacios E., Dallman R., Mu oz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru.// Clin Infect. Dis. — 2009. — №15. — 48(10). — P. 1413-1419.

11. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. //Chest. — 2003. — №123. — P. 953—956.

12. Федеральная служба государственной статистики. — Режим доступа: http:www.gks.ru. Ссылка активна на 29.11.2016г.

13. Перри, М.Е.О. Применение препаратов LPV/r и ATV/r во время беременности / М.Е.О. Перри, Г.П. Тейлер, С.А. Сабин // hiv.12277 HIV Medicine. — 2015. — DOL:10.1111

References

1. Prikaz MZ RF № 736 ot 03 dekabrya 2007g. «Ob utverzhdenii perechnya pokazanij dlya medicinskogo preryvaniya beremennosti». Konsul›tant Plyus: spravochnaya pravovaya sistema. [cited 2016 Nov 29]. Available at: http://www.consultant.ru.

2. Viktorova I.B., Nesterenko A.V., Zimina V.N. //Tuberkulez i bolezni legkih. — 2015. — №12. — S. 8-18 (in Russian).

3. Shin S., Guerra D., Rich M. et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. // Clin. Infect. Dis. — 2003. — №36. — P. 996—1003 (Boston, Massachusetts, USA).

4. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. //Drug Saf. — 2001. — № 24. — P. 553—565 (in England).

5. Tripaty S.N., Tripaty S.N. Tuberculosis and pregnancy. //Int. J. Gynaecol. Obstet. — 2003. — №80. — P. 247-253 (in India).

6. Figueroa-Damian R., Arredondo-Garcia J.L. Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome. //Am. J. Perinat. — 1998. — №15. — P. 303—306 (in Mexico).

7. Snider D. Pregnancy and tuberculosis. //Chest. — 1984. — № 86. — P. 10S-13S.

8. Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of tuberculosis //MMWR. — 2003. — Vol. 52. — № RR-11. — P. 1—77.

9. Mordyk A.V. Kravchenko E.N., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. //Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. — 2014. — №2. — S. 87-91(in Russian).

10. 10. Palacios E., Dallman R., Mu oz M. et al. Drug-resistant tuberculosis and pregnancy: treatment outcomes of 38 cases in Lima, Peru.// Clin Infect. Dis. — 2009. — №15. — 48(10). — P. 1413-1419.

11. 11. Lessnau K.D., Qarah S. Multidrug-resistant tuberculosis in pregnancy: case report and review of the literature. // Chest. — 2003. — №123. — P. 953—956.

12. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. [cited 2016 Nov 29]. Available at: http:www.gks.ru.

13. Perri M.E.O., Tejler G.P., SabinS.A. Application of preparations of LPV/r and ATV/r during pregnancy //ofhiv.12277 HIV Medicine — 2015 — DOL: 10.111

Авторский коллектив:

Нестеренко Анна Викторовна — заместитель главного врача по медицинской части Красноярского краевого противотуберкулезного диспансера № 1; тел.: 8(391)261-76-65, e-mail: nesterenko.a@list.ru

Зимина Вера Николаевна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, д.м.н.; тел.: +7-919-721-45-99, e-mail: vera-zim@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-56-64

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВИРУСА ГЕПАТИТА С СРЕДИ УСЛОВНО ЗДОРОВОГО НАСЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Н.В. Соболева [1], А.А. Карлсен [2,3], Т.В. Кожанова [1,4], В.С. Кичатова [2,3], В.В. Клушкина [5], О.В. Исаева [2,3], М.Е. Игнатьева [6], В.В. Романенко [7], Н.Д. Ооржак [8], Е.Ю. Малинникова [2,3], К.К. Кюрегян [2,3], М.И. Михайлов [2,3]

[1] Федеральный научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, Москва, Россия
[2] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия
[3] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия
[4] Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, Москва, Россия
[5] Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия
[6] Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия
[7] Центр гигиены и эпидемиологии Свердловской области, Екатеринбург, Россия
[8] Инфекционная больница, Кызыл, Россия

The prevalence of the hepatitis C virus among the conditionally healthy population of the Russian Federation

N.V. Soboleva[1], A.A. Karlsen[2,3], T.V. Kozhanova[1,4], V.S. Kichatova[2,3], V.V. Klushkina[5], O.V. Isaeva[2,3], M.E. Ignatieva[6], V.V. Romanenko[7], N.D. Oorzhak[8], E.Yu. Malinnikova[2,3], K.K. Kuregyan[2,3], M.I. Mikhailov[2,3]

[1] Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and- Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russia
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia
[3] Science Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia
[4] Scientific-practical center of medical care for children with developmental disabilities, craniofacial and congenital diseases of the nervous system, Moscow, Russia
[5] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia
[6] Department of Rospotrebnadzor in the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia
[7]Center for Hygiene and Epidemiology of the Sverdlovsk Region, Ekaterinburg, Russia
[8] Infectious Hospital, Kyzyl, Russia

Резюме

Цель. Определить долю инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) лиц в различных возрастных группах условно здорового населения России.

Материалы и методы. Исследованы 4764 образца сыворотки крови от условно здорового населения пяти регионов РФ: Свердловской, Ростовской, Московской областей, Республики Тыва и Республики Саха (Якутия). В исследование были включены лица 10 возрастных групп: меньше 1 года, 1–4 года, 5–9 лет, 10–14 лет, 15–19 лет, 20–29 лет, 30–39 лет, 40–49 лет, 50–59 лет, старше 60 лет. Анти-ВГС определяли в ИФА с коммерческими тест-системами. В положительных по анти-ВГС образцах определяли РНК ВГС методом ОТ-ПЦР. Генотип ВГС определяли на основании анализа нуклеотидных последовательностей участков core и NS5B вирусного генома.

Результаты. Общая распространенность анти-ВГС в 5 регионах РФ составила 2,6 % (126/4764), доля лиц с РНК ВГС – 1,1 % (50/4764). Наибольшая распространенность анти-ВГС выявлена в Республиках Тыва и Якутия

Abstract

Aim. To determine the prevalence of hepatitis C virus (HCV) in different age groups of the conditionally healthy population of Russia.

Materials and methods. Total 4764 serum samples from a conditionally healthy population of five regions of Russia (Moscow, Rostov, Sverdlovsk regions, Tyva Republic, and Sakha Republic (Yakutia) were tested. The study included persons of 10 age groups: < 1 year, 1–4 years, 5–9 years, 10–14 years, 15–19 years, 20–29 years, 30–39 years, 40–49 years, 50–59 years old, ≥ 60 years. Anti-HCV was determined in ELISA with commercial test systems. Anti-HCV positive samples were tested for HCV RNA by RT-PCR. The genotype of HCV was determined based on the analysis of the nucleotide sequences of the core and NS5B regions of the viral genome.

Results. The overall prevalence of anti-HCV in 5 regions of Russia was 2,6 % (126/4764), and the proportion of people with HCV RNA was 1,1 % (50/4764). The highest anti-HCV positivity rate was observed in Tyva and Yakutia (3,3 % in

(3,3 %), в остальных регионах данный показатель варьировал от 1,7 % (Московская область) до 3,0 % (Свердловская область). Наибольшая частота выявления РНК ВГС отмечена в Республике Тыва и Ростовской области (1,3 % в обоих регионах). Среди лиц в возрасте от 0 до 19 лет РНК ВГС не была выявлена ни в одном регионе, за исключением Республики Тыва (1 % (1/98) в группе 15—19 лет). Пиковые показатели выявления РНК ВГС были выявлены в возрастных группах 20—29 лет и 30—39 лет в Ростовской области (3,9 % и 3,0 % соответственно); в Якутии — в группе 30—39 лет (3,7 %), в Тыве — в группе 40—49 лет (3,6 %), в Московской области — в группах 20—29 лет и 30—39 лет (2,9 % и 2,5 % соответственно).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой степени пораженности ВГС практически всех возрастных групп в интервале от 20 лет до ≥ 60 лет. В каждом из обследованных регионов выявлены возрастные когорты, для которых целесообразно включение в региональные скрининговые программы.

Ключевые слова: *вирус гепатита С (ВГС), анти-ВГС, РНК ВГС, возрастные когорты, популяционные исследования.*

both regions), in other regions its prevalence varied from 1,7 % (Moscow region) to 3,0 % (Sverdlovsk region). The highest frequency of HCV RNA detection was observerd in Tyva Republic and Rostov region (1.3 % in both regions). No positive for HCV RNA cases was detected among persons aged 0—19 years in any region, except for Tyva Republic (1,0 % (1/98) in age group 15—19 years). Peak positivity rates of HCV RNA were detected in the age groups 20—29 years and 30—39 years in the Rostov Region (3,9 % and 3,0 %, respectively); in Yakutia — in the group of 30—39 years (3,7 %), in Tyva — in the group of 40—49 years (3,6 %), in the Moscow region — in the groups of 20—29 and 30—39 years (2,9 % and 2,5 %, respectively).

Conclusion. The results obtained indicate a high degree of HCV infection in virtually all age groups in the interval from 20 years to ≥60 years. Specific age cohorts that might benefit from inclusion in regional HCV screening programs were identified in each region.

Key words: *hepatitis C virus (HCV), anti-HCV, HCV RNA, age cohorts, population based survey.*

Введение

Гепатит С (ГС) является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения во многих странах мира, в том числе и в Российской Федерации (РФ), что обусловлено значимым социально-экономическим ущербом, повсеместным распространением, тяжестью течения и активным вовлечением в эпидемический процесс лиц репродуктивного и трудоспособного возраста [1, 2]. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на данный момент количество инфицированных вирусом гепатита С (ВГС) достигает 130—200 млн человек. Около 350 000 человек ежегодно умирают от последствий гепатита С [3]. Внедрение современных противовирусных препаратов позволяет излечить примерно 90% лиц с ВГС-инфекцией и таким образом снизить риск смерти от рака и цирроза печени, а также число новых случаев заражения [4]. Таким образом, ранняя диагностика и своевременная терапия хронического гепатита С (ХГС) являются наиболее перспективными мерами в борьбе с эпидемией данной инфекции [5, 6]. ВГС является распространенной вирусной инфекцией в РФ. По материалам Государственного статистического наблюдения, в 2015 г. заболеваемость ХГС составила 38,0 на 100 тыс., в 2016 г. — 36,2 на 100 тыс. В то же время показатели регистрируемой заболеваемости не полностью отражают нагрузку ВГС на популяцию. ВГС-инфекция может протекать бессимптомно на протяжении десятилетий [7]. В результате этого во многих странах мира, по разным оценкам, от 40% до 80% инфицированных ВГС лиц в настоящее время не выявлены и не знают о своем статусе [8]. Для оценки истинной распространенности ВГС и понимания эпидемиологических особенностей инфекции на разных территориях необходимы сероэпидемиологические популяционные исследования. В зависимости от особенностей эпидемиологии в каждом регионе ВГС-инфекция может быть сосредоточена в определенных группах риска (например, среди лиц, употребляющих инъекционные наркотики) и/или возрастных группах [9]. Распределение генотипов ВГС в разных группах риска и возрастных когортах также может варьировать [10].

Цель исследования — определение распространенности маркеров инфицирования ВГС среди условно здорового населения пяти регионов РФ и изучение генетических вариантов вируса, циркулирующих на территории РФ.

Материалы и методы

В исследование были включены образцы сыворотки крови, полученные от условно здорового населения РФ из пяти географически удаленных регионов с разным уровнем заболеваемости ГС: Свердловской, Ростовской, Московской областей, Республики Тыва и Республики Саха (Якутия).

Всего были исследованы 4764 образца сыворотки крови: 1047 — из Московской области, 954 — из Ростовской области, 871 — из Свердловской области, 910 — из Республики Тыва, 982 — из Республики Саха (Якутия). От всех участников исследования было получено информированное согласие на проведение исследования, а также данные анкеты о факторах риска инфицирования ВГС (наличие татуировок, переливаний крови и хирурги-

ческих вмешательств в анамнезе). Все участники исследования были разделены на 10 возрастных групп: меньше 1 года, 1—4 года, 5—9 лет, 10—14 лет, 15—19 лет, 20—29 лет, 30—39 лет, 40—49 лет, 50—59 лет, старше 60 лет; каждая группа составила около 100 человек. Соотношение мужчин и женщин составило 1:1,4 (42,5%, 2023/4764 и 57,5%, 2741/4764 соответственно).

Анти-ВГС определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «ИФА-АНТИ-HCV» (НПО «Диагностические системы»). Все анти-ВГС позитивные образцы были подтверждены методом ИФА на наличие антител к структурным и неструктурным белкам ВГС с использованием тест-системы «ДС-ИФА-АНТИ-HCV-СПЕКТР-GM» (НПО «Диагностические системы»). Также все образцы, реактивные в первом тесте на анти-ВГС, повторно тестировали в тесте на анти-ВГС другого производителя («MONOLISA Anti-HCV PLUS Assay Version 2», BioRad). Положительными признавали образцы, реактивные в двух тестах на анти-ВГС и в подтверждающем тесте на антитела к структурным и неструктурным белкам ВГС.

Во всех образцах сывороток крови, положительных по анти-ВГС, определяли РНК ВГС в полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием праймеров к 5′-нетранслируемой области (5′-НТО). Праймеры для детекции представлены в таблице. Выделение нуклеиновых кислот проводили с помощью набора «QIAamp Viral RNA Mini Kit (производитель QIAgen GmbH)» по протоколу производителя из образцов сыворотки крови объемом 140 мкл. Условия первого раунда ПЦР, совмещенного с обратной транскрипцией, были следующими: 42°С — 60 мин, 94°С — 2 мин, затем 35 циклов ПЦР: денатурация при 94° —30 с, отжиг при 55°С —30 с и удлинение цепи при 72°С —45 с; финальная элонгация — 72°С —7 мин. Условия второго раунда ПЦР были теми же. Детекцию продукта второй ПЦР величиной 207 п.н. проводили методом электрофореза в 2% агарозном геле.

Для определения генотипа ВГС амплифицировали и секвенировали два участка вирусного генома — core и фрагмент участка NS5B с праймерами, приведенными в таблице. Обратную транскрипцию и амплификацию участков генома core и NS5B проводили с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche) соответственно, согласно протоколам производителя. Для амплификации участка core условия обоих раундов ПЦР были следующими: 94°С — 5 мин, затем 35 циклов денатурации при 94°С — 45 мин, отжига при 55°С — 45 с и удлинение цепи при 72°С — 90 с, финальная элонгация — 72°С — 7 мин. Размер полученного фрагмента — 1043 нт. Условия одностадийной ПЦР для амплификации области NS5B генома ВГС были следующие: 94°С — 5 мин, затем 40 циклов денатурации 94°С — 30 с, отжига при 55°С — 30 с и удлинение цепи при 72°С — 45 с, финальная элонгация при 72°С — 7 мин. Размер полученного фрагмента 398 нт.

Продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIAquick Gel Extraction kit (QIAGEN), согласно протоколу производителя, и определяли первичную нуклеотидную последовательность на автоматическом секвенаторе 3130 Genetic Analyzer (ABI) с использованием набора BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit по протоколу производителя. Анализ нуклеотидных последовательностей выполняли с помощью программы MEGA (версии 5.2). Фило-

Таблица

Праймеры, использованные для амплификации фрагментов генома ВГС

Участок генома ВГС	Последовательности	Положение	Направление	Положение в геноме*
5′-НТО	5′- ctg tga gga act act gtc tt — 3′	Внешний	Прямой	45—64
	5′- tat cag gca gta cca caa gg — 3′	Внешний	Обратный	275—298
	5′- ttc acg cag aaa gcg tct ag -3′	Внутренний	Прямой	63—82
	5′- acc caa cac tac tcg gct ag — 3′	Внутренний	Обратный	250—269
core	5′ — gct agc cga gta gtg ttg gg — 3′	Внешний	Прямой	249—268
	5′ — acc agt tca tca tca tat ycc — 3′	Внешний	Обратный	1300—1320
	5′ — gaa agg cct tgt ggt act gc -3′	Внутренний	Прямой	273—292
	5′ — ttc atc atc ata ttc cat gcca — 3′	Внутренний	Обратный	1294—1315
NS5B	5′ — ttc tcr tat gay acc cgc tgy ttt ga —3′	—	Прямой	8250—8275
	5′ — tac ctv gtv ata gcc tcc gtg aa— 3′	—	Обратный	8616—8638

* — нумерация нуклеотидных позиций приведена по прототипному изоляту ВГС, штамм H77, генотип 1a (номер в базе данных GenBank AF011753).

генетические деревья для фрагментов core и NS5B строили по алгоритму объединения ближайших соседей (neighbour-joining, NJ) при помощи программы Clustal W. Для получения показателей достоверности филогенетического группирования проанализировали по 1000 случайных выборок (bootstrap pseudoreplicates). Согласно общепринятым нормам, показатели достоверности филогенетического группирования более 70% считались достоверными.

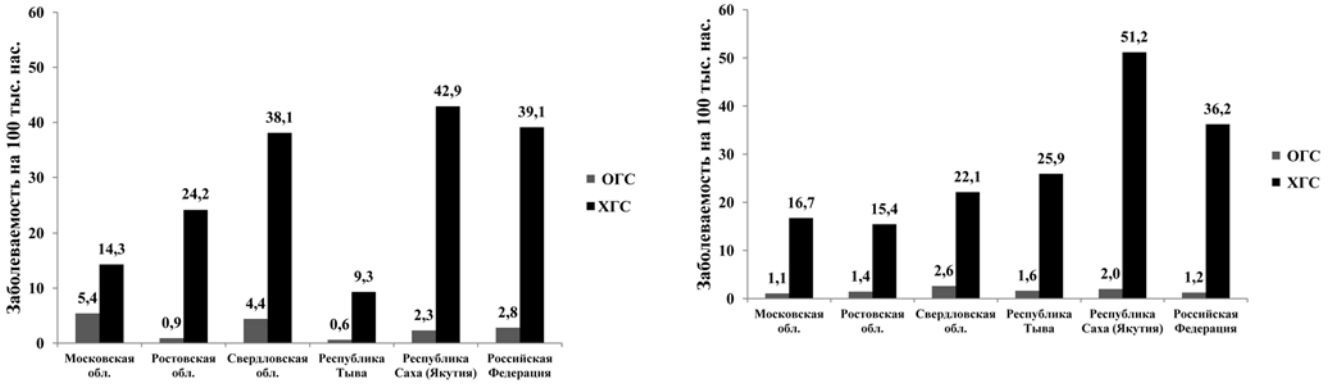
Статистическая обработка данных, включившая выявление достоверности различий средних значений показателей в сравниваемых группах с использованием критерия Хи-квадрат (различия оценивались как достоверные при вероятности 95% — $p<0,05$), проведена с использованием вариационной статистики с помощью стандартной программы EXCEL 2010 и программы статистической обработки данных GraphPadPism 4.

Результаты и обсуждение

Показатели заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) и ХГС в выбранных для популяционного исследования регионах РФ приведены на рисунке 1. На момент сбора образцов сыворотки крови от условно здорового населения (2008 г.) наибольшие показатели заболеваемости ОГС (выше среднего показателя по РФ) отмечены в Московской области — 5,4 на 100 тыс. населения и Свердловской области — 4,4 на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХГС в регионах в 10—20 раз превышала показатели заболеваемости ОГС. Заболеваемость ХГС в Республике Саха (Якутия) превышала среднероссийскую и составила 42,9 на 100 тыс. населения. Также высокий показатель был отмечен в Свердловской области (38,1 на 100 тыс. населения). В Республике Тыва был зарегистрирован самый низкий показатель заболеваемости ХГС (9,3 на 100 тыс. населения) (см. рис. 1а). В 2016 г. заболеваемость ОГС снизилась в среднем по РФ в 2 раза (2,8 и 1,4 на 100 тыс. населения в 2008 и 2016 гг. соответственно). В 5 раз уменьшилась заболеваемость ОГС в Московской области (5,4 и 1,06 на 100 тыс. населения в 2008 и 2016 гг. соответственно). При этом возросли показатели в Ростовской области и в Республике Тыва, составив 1,44 и 1,6 на 100 тыс. населения соответственно. В Московской, Ростовской, Свердловской областях и Республике Тыва заболеваемость ХГС была ниже среднего показателя по РФ, в Республике Саха (Якутия) значительно превышала среднероссийский показатель (см. рис. 1б). Необходимо отметить возросшую в 2,8 раза заболеваемость ХГС в Республике Тыва по сравнению с 2008 г.

Проведенное серологическое исследование продемонстрировало, что частота выявления анти-ВГС среди условно здорового населения в 5 регионах РФ составила в среднем 2,6% (126/4764), распространение текущей ВГС-инфекции, подтвержденной выявлением РНК ВГС, — 1,1% (50/4764). В образцах сыворотки крови с наличием антител к ВГС доля содержащих вирусную РНК образцов составила 45,5%.

Средние показатели частоты выявления анти-ВГС и РНК ВГС в каждом из обследованных регионов приведены рисунке 2. Максимальная частота выявления анти-ВГС составила в Республике Тыва и Республике Саха (Якутия) 3,3% (30/910) и 3,3% (32/982) соответственно. Самый низкий показатель — в Московской области (1,7%; 18/1047, $p<0,05$ при сравнении с показателями в республиках Тыва и Якутия). Анализ частоты выявления РНК ВГС в различных регионах показал относительно невысокие цифры: максимально — 1,3% (Ростовская область и Республика Тыва, 12/954 и 12/910 соответственно), минимально — 0,6% в Свердловской области (5/871). Все различия не являются статистически достоверными ($p=0,71$).



А Б

Рис. 1. Заболеваемость ОГС и ХГС в 2008 и 2016 гг. в регионах РФ (по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека): А — 2008 г.; Б — 2016 г.

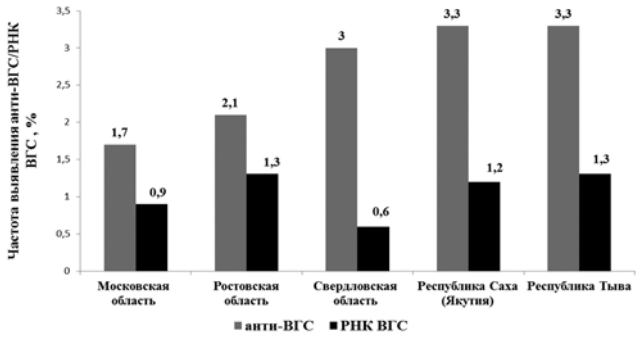


Рис. 2. Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС среди условно здорового населения РФ

Распределение показателей частоты выявления анти-ВГС и РНК ВГС в различных возрастных группах среди условно здорового населения пяти обследованных регионов РФ представлено на рисунке 3. Среди детей и подростков до 14 лет не были выявлены случаи текущей ВГС-инфекции, т.е. случаи выявления вирусной РНК. Среди детей были выявлены только антитела с максимумом 2,1% среди детей в возрасте 1 — 4 лет при снижении до значений 0,4% к возрасту 10 — 14 лет, что свидетельствует о сохранившихся материнских антителах и/или перенесенной инфекции. Рост инфицированности ВГС в популяции начинаются среди подростков в возрасте 15 — 19 лет, что подтверждается выявлением в этой возрастной группе РНК ВГС среди 0,2% обследованных лиц. В более старших возрастных группах наблюдается достоверный рост показателей выявления антител и вирусной РНК, начиная с возрастной группы 20 — 29 лет ($p<0,05$). Наибольших значений достигают показатели выявления как анти-ВГС, так и РНК ВГС в двух возрастных группах: 30 — 39 лет и старше 60 лет (4,9% и 5,2% для анти-ВГС и 2,4% и 2,6% для РНК ВГС соответственно).

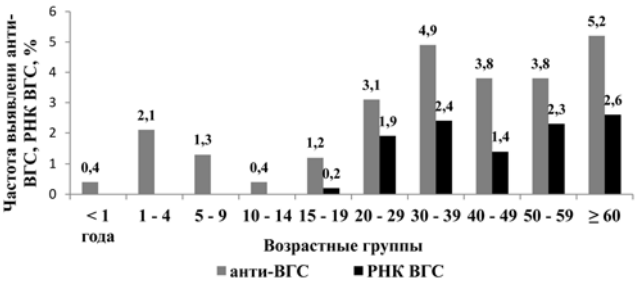


Рис. 3. Частота выявления анти-ВГС и РНК ВГС в различных возрастных группах среди условно здорового населения РФ

Распределение случаев текущей ВГС-инфекции (положительный результат выявления РНК ВГС) в различных возрастных группах условно здорового населения для каждого из обследованных регионов представлено на рисунке 4. Среди детей и подростков в возрасте от 0 до 19 лет РНК ВГС не была выявлена в Московской, Свердловской, Ростовской областях и Республике Саха (Якутия). Исключение составила Республика Тыва, где в группе 15 — 19 лет доля лиц с текущей инфекцией составила 1% (1/98). Пиковые показатели выявления РНК ВГС в Ростовской области выявлены в возрастных группах 20 — 29 лет (3,9%); в Республике Саха (Якутия) — в возрастной группе 30 — 39 лет (3,7%), с достижением максимальных показателей в возрасте обследованных старше 60 лет (6,3%). В Московской области наибольшие уровни инфицированности выявлены в возрастных группах 20 — 29, 30 — 39 и 50 — 59 лет (2,9%, 2,5%, 2,6% соответственно).

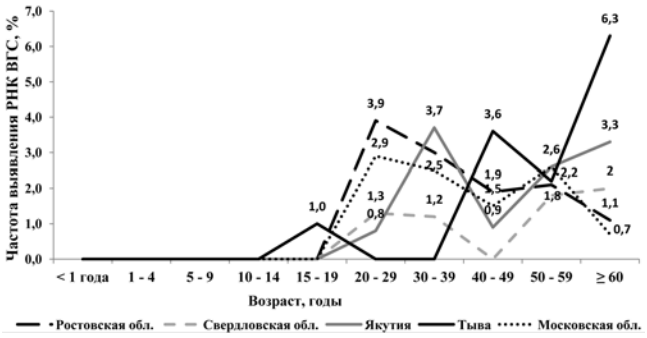


Рис. 4. Частота выявления РНК ВГС в разных возрастных группах среди условно здорового населения пяти регионов РФ

В возрастной группе 20 — 29 лет наибольшая доля лиц с РНК ВГС выявлена в Ростовской области по сравнению с остальными регионами (3,9%, $p<0,05$). Значительное снижение доли лиц с РНК ВГС происходит в группе 40 — 49 лет во всех регионах, кроме Республики Тыва (3,6%). В группе 50 — 59 лет частота выявления РНК ВГС во всех регионах находится приблизительно на одном уровне и варьирует от 1,8% до 2,6%. Самая старшая возрастная группа (≥60 лет) населения демонстрирует очень разную степень вовлеченности в эпидемический процесс. Частота выявления выявления РНК в этой возрастной группе колеблется от 0,7% в Московской области до 6,3% в Республике Тыва ($p<0,05$). В целом, профиль распределения текущей ВГС-инфекции в Республике Тыва отличался от остальных регионов: среди наиболее пораженных в других регионах групп населения (20 — 29 и 30 — 39 лет) в Тыве не выявлено ни одного случая наличия виремии среди обследованных лиц. Все случаи виремии ВГС среди взрослого населения Тывы выявлены у лиц старше 40 лет.

Распределение генотипов ВГС в разных возрастных группах взрослого населения регионов РФ представлено на рисунке 5. Анализ генотипического разнообразия выявленных изолятов ВГС демонстрирует доминирование во всех регионах

генотипа 1b (58%, 29/50). Доля субтипа 3a составила 34% (17/50). Генотип 3a не был выявлен среди лиц 50—59 лет, тогда как генотип 1b был не представлен в возрастной группе 15—19 лет. Два изолята были единичными представителями генотипов 1c, RF_2k/1b. Рекомбинантный вариант RF_2k/1b выявлен в Московской области в возрастной группе старше 60 лет. Доля субтипа 2a составила 4% (2/50). Средний возраст лиц с субтипом 1b составил 50,2±3,2 лет, лица с субтипом 3a были значительно моложе — 38,8±3,6 лет ($p < 0,05$).

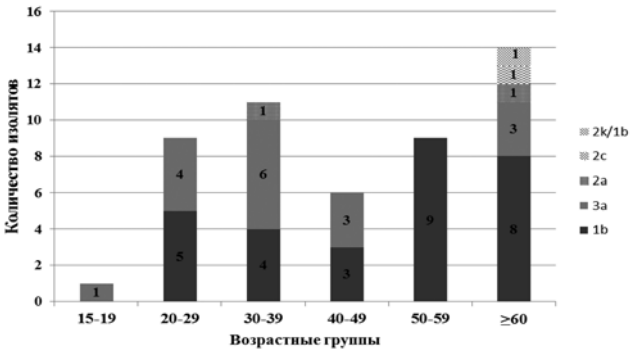


Рис. 5. Распределение генотипов ВГС в зависимости от возраста инфицированных лиц

Основной задачей исследования являлось определение нагрузки ВГС-инфекции на общую популяцию и выявление наиболее пораженных возрастных групп. Данная информация необходима для уточнения когорт, в которых целесообразно сосредоточить скрининговые программы, направленные на наиболее полное выявление инфицированных ВГС лиц. Аналогичные исследования, проведенные в США, продемонстрировали наиболее высокую частоту выявления анти-ВГС (до 4,3%, что в 5 раз превышает показатель в общей популяции), в группе лиц, рожденных между 1945 и 1965 гг. [11]. Это в итоге привело к появлению рекомендаций по скринингу на анти-ВГС для данного поколения и смещению ориентированности скрининговых программ от групп риска к возрастным когортам [12, 13].

По данным официальной регистрации заболеваемости, наиболее высокий показатель заболеваемости ОГС, отражающий число новых случаев заражения ВГС, в РФ регистрируется в возрастной группе 20—29 лет, на долю которой приходится 39—45% всех состоящих на учете больных ГС. По показателю заболеваемости ХГС в большей части округов занимают лица в возрасте 30—39 лет, на долю которых приходится около 33—38% от всех больных ХГС [14].

Результаты данного популяционного исследования указывают на наибольшие значения показателей выявления анти-ВГС и РНК ВГС в двух группах обследованных: 30—39 лет и лица старше 60 лет. Такое распределение маркеров инфицирования позволяет предполагать существование в РФ двух моделей передачи ВГС. Всего выделяют три модели передачи ВГС на основании данных по сероэпидемиологии. В странах, для которых характерна первая модель (США, Австралия), большинство случаев инфекции выявляют среди лиц в возрасте 30—49 лет, заразившихся в относительно недавнем прошлом (10—30 лет назад). В странах, для которых характерна вторая модель передачи ВГС (Япония, Италия), большинство случаев заражения регистрируют среди пожилых лиц, инфицированных, по-видимому, в отдаленном прошлом. В странах с третьей моделью распространения ВГС (например, Египет) высокие показатели инфицированности наблюдаются во всех возрастных группах, что указывает на сохраняющийся риск передачи ВГС. В странах с первой моделью передачи вируса инъекционная наркомания является доминирующим фактором риска, тогда как при второй и третьей моделях передачи ВГС основную роль в распространении вируса играют небезопасные инъекции и контаминированное оборудование, применяемое при медицинских манипуляциях [15]. Анализ распространения маркера текущей инфекции (РНК ВГС) продемонстрировал существование двух особенностей в РФ. Во-первых, существование двух пиков в возрастной структуре распределения ВГС-инфекции, среди молодых взрослых и среди пожилых лиц. Во-вторых, в разных регионах РФ наиболее поражены ВГС разные возрастные группы молодого взрослого населения. Так, для Московской и Ростовской областей эта группа составляет 20—29 лет, для Республики Саха (Якутия) — 30—39 лет, для Свердловской области возрастной диапазон шире — 20—39 лет. Для Республики Тыва, по-видимому, характерна вторая модель распространения ВГС — практически все случаи инфекции выявлены в данном регионе среди лиц старше 40 лет. Важно отметить, что до конца 1980-х гг. на территории России большинство больных были инфицированы при проведении парентеральных манипуляций в медицинских учреждениях. В последующие годы имела место трансформация путей передачи ВГС: сокращение инфицирования в лечебных учреждениях и значительное увеличение при инъекционном потреблении наркотических препаратов [16, 17]. Различия в путях передачи ВГС в разных возрастных группах подтверждаются результатами генотипирования ВГС в данном исследовании — среди лиц старше 50 лет преобладал генотип 1b; средний возраст лиц, инфицированных генотипом 1b, был достоверно выше по сравнению с возрастом лиц, инфицированных генотипом 3a.

В целом, распределение генотипов ВГС среди условно здорового населения РФ соответствовало описанному ранее [18] — доминировал генотип 1b (58%), генотип 3a определён в 36% случаев, субтип 2a представлен двумя изолятами, генотипы RF1_2k/1b и 1c — единичными изолятами. Обращает на себя внимание выявление рекомбинантного варианта ВГС RF1_2k/1b в старшей возрастной группе (>60 лет). Считается, что данный стабильно циркулирующий рекомбинантный вариант вируса характерен для потребителей инъекционных наркотиков и, как правило, выявляется у более молодых лиц [19, 20].

Обращают на себя внимание полученные в нашем исследовании данные об отсутствии случаев выявления РНК ВГС среди детей при достаточно широкой распространенности ВГС среди взрослого населения. Известно, что вероятность заражения ВГС детей, рожденных от инфицированных матерей, достаточно высока. За период 2009—2015 гг. в РФ регистрировалась стабильно высокая (2,7 — 5 на 100 тыс. населения) заболеваемость ГС в группах детей до 1 года и 1—2 лет [14]. Вероятно, эти данные отражают те критические изменения эпидемического процесса за последнее десятилетие, когда возраста деторождения достигли женщины, инфицированные в период наибольшего подъёма заболеваемости. Нужно отметить, что хроническая инфекция у подростков предполагает в дальнейшем, при достижении ими детородного возраста, сохранение высокого риска перинатальной передачи ВГС и развития хронической инфекции у последующего поколения [21].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного сероэпидемиологичнского исследования продемонстрировали высокую степень инфицированности ВГС взрослого населения РФ. По-видимому, распространение ВГС среди молодых взрослых и пожилых лиц связано с разными факторами риска и разными генотипами вируса. В каждом из обследованных регионов выявлены наиболее пораженные ВГС возрастные когорты, для которых целесообразно включение в региональные скрининговые программы.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.] — СПб.: Фолиант, 2006. — 184 с.

2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 Lancet 2012;380:2095-2128.

4. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2014)

5. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1;62(3):298-304.

6. Cipriano, L.E., Zaric, G.S., Holodniy, M., Bendavid, E., Owens, D.K., & Brandeau, M.L. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. PLOS ONE, 2012.

7. Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004; 44:20-29.

8. Shepard CW, Finelli L, Alter M J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005;5:558-567.

9. Мукомолов, С.Л. Современная эпидемиология гепатита С в России / С.Л. Мукомолов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. —2012. — № 6. — С. 21—25.

10. Fan, W.M., Zhu, W. F., Zwang, S. Y., Wang, Q. X., Yin, L. M., Wan, H., et al. Nine-year follow-up of hepatitis C virus infection in a rural area of Hebei province, China. Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih Chinese Medical Journal 2004, 84, 392-6.

11. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006;144:705-714.

12. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recomm Rep 2012;61(No. RR-4):1-32. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2012;61:886

13. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM, Capretta JC, O'Grady MJ, Weinstein MC. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. Hepatology. 2012 May;55(5):1344-55

14. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 10 выпуск / под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. — СПб.:ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. — 152 с.

15. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000;20:1-16

16. Акимкин , В.Г. Внутрибольничное инфицирование вирусами гепатитов В и С: эпидемиология и направления профилактики / В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2004. — № 6. — С. 13—17.

17. Ершова, О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции : автореф. дисс. докт. мед. наук / О.Н. Ершова. — М., 2006. — 38 с.

18. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора / Н.Н. Пименов [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4—10.

19. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E. et al Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis c virus strain RF1_2k/1b. J.Infect. Dis. 2008, 15, 198(10), 1448-1456.

20. Исаева, О.В. Многолетняя динамика распространения генотипов вируса гепатита С в Московском регионе / О.В. Исаева [и др.] // ЖМЭИ. — 2016. — № 4. — С. 35—42.

21. Narkewcz, M.R., Carbera R., et al. The "C" of viral hepatitis in children//Semin Liver Dis. 2007. Aug, Vol.27.-P.295-311.

References

1. Lobzin Ju.V.,Zhdanov K.V., Volzhanin V.M., Gusev D.A. i dr. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [viral hepatitis: clinic, diagnostics, therapy]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2006, 184 p.

2. Zhdanov K.V., Lobzin Ju.V., Gusev D.A. Kozlov K.V. Virusnye gepatity [Viral hepatitis]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2011. 304 p.

3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 Lancet 2012;380:2095-2128.

4. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis in WHO Member States. Geneva: World Health Organization; 2013. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf, accessed 21 January 2014)

5. Durham DP, Skrip LA, Bruce RD, Vilarinho S, Elbasha EH, Galvani AP, Townsend JP. The Impact of Enhanced Screening and Treatment on Hepatitis C in the United States. Clin Infect Dis. 2016 Feb 1;62(3):298-304.

6. Cipriano, L.E., Zaric, G.S., Holodniy, M., Bendavid, E., Owens, D.K., & Brandeau, M.L. Cost Effectiveness of Screening Strategies for Early Identification of HIV and HCV Infection in Injection Drug Users. PLOS ONE, 2012.

7. Global Burden of Disease Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. J Clin Pharmacol 2004; 44:20-29.

8. Shepard CW, Finelli L, Alter M J. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. Lancet Infect Dis 2005;5:558-567.

9. Mukomolov S.L., Levakova I.A., Sulyagina L.G., Sinayskaya E.V., Bolsun D.D., Ivanova N.V. Sovremennaja epidemiologiya gepatita C v Rossii [Current epidemiology of hepatitis C in Russia]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni, 2012, No 6, pp. 21-25.

10. Fan, W.M., Zhu, W. F., Zwang, S. Y., Wang, Q. X., Yin, L. M., Wan, H., et al. Nine-year follow-up of hepatitis C virus infection in a rural area of Hebei province, China. Chung-Hua i Hsueh Tsa Chih Chinese Medical Journal 2004, 84, 392-6.

11. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. Ann Intern Med 2006;144:705-714.

12. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, Falck-Ytter Y, Holtzman D, Teo CG, et al.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945-1965. MMWR Recomm Rep 2012;61(No. RR-4):1-32. Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2012;61:886

13. McGarry LJ, Pawar VS, Panchmatia HR, Rubin JL, Davis GL, Younossi ZM, Capretta JC, O'Grady MJ, Weinstein MC. Economic model of a birth cohort screening program for hepatitis C virus. Hepatology. 2012 May;55(5):1344-55

14. Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor. 10 vypusk [Viral hepatitis in Russian Federation. Analytical review. 10th edition]. Ed.: V.I. Pokrovskiy, A.A. Totolyan. — SPb.:FBUN NIIJeM imeni Pastera, 2016, 152 p.

15. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. Semin Liver Dis 2000;20:1-16

16. Akimkin V.G. Vnutribol'nichnoe inficirovanie virusami gepatitov B i C: epidemiologiya i napravleniya profilaktiki [Intrahospital infection of hepatitis B and C^ epidemiology and prophylaxis]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni, 2004, No6, pp. 13-17.

17. Ershova O.N. Sovremennye proyavleniya epidemicheskogo processa gepatita C, aktivnost' estestvennyh putej peredachi i sovershenstvovanie profilaktiki etoy infekcii [Current manifestations of the epidemic process of hepatitis C, the activity of natural transmission routes and the improvement of the prevention of this infection]. avtoref. diss. dokt. med. nauk, 2006,38 p.

18. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. Gepatit C v Rossii: epidemiologicheskaya harakteristika i puti sovershenstvovaniya diagnostiki i nadzora [Hepatitis C in Russia: epidemiological characteristics and ways to improve diagnostics and surveillance]. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni, 2012, No 3, pp. 4 — 10.

19. Kurbanov F, Tanaka Y, Chub E. et al Molecular epidemiology and interferon susceptibility of the natural recombinant hepatitis c virus strain RF1_2k/1b. J.Infect. Dis. 2008, 15, 198(10), 1448-1456.

20. Isaeva O.V., Kichatova V.S., Karlsen A.A., Solonin S.A., Dmitriev P.N., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I. Mnogoletnjaja dinamika rasprostranenija genotipov virusa gepatita S v Moskovskom regione [Long-term dynamics of the spread of hepatitis C virus genotypes in the Moscow region]. ZhMJeI, 2016, No 4, pp. 35-42.

21. Narkewcz, M.R., Carbera R., et al. The "C" of viral hepatitis in children//Semin Liver Dis. 2007. Aug, Vol.27.-P.295-311.

Авторский коллектив:

Соболева Наталья Васильевна — младший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального научного центра исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова; тел.: 8(495)841-90-12, e-mail: soboleva.natalia@inbox.ru

Карлсен Анастасия Андреевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8 (495)945-70-82, e-mail: karlsen12@gmail.com

Кожанова Татьяна Викторовна — старший научный сотрудник лаборатории этиологии, диагностики, эпидемиологии и профилактики вирусных гепатитов Федерального научного центра исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, врач-генетик Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития челюстно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы, к.м.н.; тел.: 8(495)841-90-12, e-mail: vkozhanov@bk.ru

Кичатова Вера Сергеевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: vera_kichatova@mail.ru

Клушкина Виталина Владимировна — младший преподаватель кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: vitalinaklu@yandex.ru

Исаева Ольга Владиславовна — ведущий научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: isaeva.06@mail.ru

Игнатьева Маргарита Егоровна — руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), к.м.н.; тел./факс: 8(4112)35-09-55, e-mail: yakutia@14.rospotrebnadzor.ru

Романенко Виктор Васильевич — заместитель главного врача Центра гигиены и эпидемиологии Свердловской области, д.м.н.; e-mail: mail@66.rospotrebnadzor.ru

Ооржак Наталья Доржуевна — врач-эпидемиолог Инфекционной больницы, к.м.н.; тел.: 8(39422)6-38-47, e-mail: infeksiatuva@mail.ru.

Малинникова Елена Юрьевна — заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(499)458-95-30, e-mail: malinacgb@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович — руководитель отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — руководитель научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)945-50-15, e-mail: michmich2@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-65-71

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ: СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ

А.Г. Южакова, Г.П. Мартынова
Красноярский государственный медицинский университет, Красноярск, Россия

Vaccine prevention of rotavirus infection: Social significance and effectiveness

A.G. Yuzhakova, G.P. Martynova
Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Резюме

Ротавирусы — ведущий этиологический фактор кишечных инфекций (КИ). Эпидемиологические исследования подтверждают высокую частоту распространенности ротавирусных гастроэнтеритов у детей до 5 лет. ВОЗ с 2009 г. рекомендует включение рутинной вакцинации против ротавирусной инфекции (РВИ) в национальные программы иммунизации всех стран. В статье представлены результаты внедрения вакцинации против РВИ у детей г. Ачинска Красноярского края.

Цель исследования: оценить эффективность внедрения региональной программы иммунизации детей, проживающих на территории г. Ачинска Красноярского края, против РВИ с использованием пентавалентной ротавирусной вакцины (ПВРВВ) (Мерк, Шарп и Доум Корп., США, ЛП-001865 от 01.10.2012).

Материалы и методы. В период с июля 2015 г. по июнь 2016 г. иммунизировано ПВРВВ 1267 детей (80,0 % от когорты новорожденных): V1 — 1267; V2 — 918; V3 — 815. Вакцина вводилась как самостоятельно, так и одновременно с другими вакцинами Национального календаря профилактических прививок РФ (НК), кроме БЦЖ (БЦЖ-м). Критерии эффективности иммунизации оценивались по числу госпитализаций по поводу КИ в когорте детей 0—3 лет и числу обращений по поводу КИ среди детского и взрослого населения в 2016 г. в сравнении с 2014 г. (довакцинальный период).

Результаты. Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость ПВРВВ как при раздельном введении, так и сочетанном с другими вакцинами НК, общая частота нежелательных явлений 6,4 ± 0,7 % Установлено снижение числа госпитализаций КИ в группе вакцинируемых (0 — 12 месяцев) на 39,1 %; среди детей, не подлежащих вакцинации (12—36 месяцев), на 26,5 %; снижение числа обращений за неотложной медицинской помощью по поводу КИ среди совокупного населения на 12,0 %.

Заключение. Исследование подтверждает многочисленные мировые наблюдения, свидетельствующие о высокой эффективности и безопасности вакцинации. В современных условиях специфическая профилактика РВИ — единственный способ контролировать заболеваемость, тем самым улучшая социально-экономическое благосостояние населения через сохранение жизни и здоровья детей.

Ключевые слова: *ротавирусная инфекция, вакцинация, пентавалентная ротавирусная вакцина, безопасность, эффективность.*

Abstract

The rotavirus is the leading etiologic factor of intestinal infections. Epidemiological studies confirm the high prevalence of rotavirus gastroenteritis in children up to 5 years. WHO recommends the inclusion of routine vaccination against rotavirus infection in the national immunization programs of all countries with 2009. The article presents the experience and results of the introduction of vaccination against tear among children on the territory of Achinsk in Krasnoyarsk region.

Objective: to evaluate the effectiveness of the regional program of immunization of children on the territory of Achinsk in Krasnoyarsk region, with pentavalent rotavirus vaccine (PVRVV) (Merck, Sharp & Dohme Corp., USA, LP-001865 dated 10/01/2012).

Methods.1267 children were immunized with PVRVV (80,0 % of the newborn cohort) in the period July 2015 — June 2016: V1 — 1267; V2 — 918; V3 — 815. The vaccine was introduced, both independently and simultaneously with other vaccines of the Russian National Immunization Calendar (NIC), except for BCG (BCG-m). The immunization effect was evaluated in 2016 compared to 2014 (doubtingly period): reduction of IIs hospitalizations among 0-3 years old cohort, and reduction of IIs outpatient visits among pediatric and adult patients.

Results. Demonstrated safety and good tolerability of PVRVV, the overall rate of adverse events constituted 6,4 ± 0,7, the possibility of combination with other vaccines of the NIC, no side effects with self-administration, reduction of IIs hospitalizations in 0—12 months years old group of vaccinated by 39,1 %; among children not subject to vaccination (12—36 months) by 26,5 %; the reduction of IIs outpatient visits both among pediatric and adult population.

Conclusion. Our study confirms numerous global observations of the fact that the RVI vaccination is one of the best ways to control the RVI incidence rate, thereby improving the socio-economic population well-being through preservation of life and health in children.

Key words: *rotavirus infection, vaccination, pentavalent rotavirus vaccine, safety, effectiveness.*

Введение

Ротавирусная инфекция (РВИ) занимает ведущее место в структуре кишечных инфекций. Считается, что каждый ребенок до 5 лет переносит не один, а несколько эпизодов РВИ. Генетическое и антигенное разнообразие ротавирусов (род Rotavirus, семейство Reoviridae), стабильность в окружающей среде определяют широкий спектр клинических проявлений инфекции — от бессимптомного носительства и легких форм до развития тяжелых вариантов болезни, протекающих с осложнениями, в ряде случаев не совместимыми с жизнью [1, 2].

Ротавирус обладает тропизмом не только к слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта. Результаты зарубежных и российских исследований свидетельствуют о возможных внекишечных проявлениях инфекции с вовлечением в патологический процесс легких, сердца, печени, поджелудочной железы, селезенки, почек, мочевого пузыря, надпочечников, головного мозга [3, 4]. Неоспоримым фактом, подчеркивающим актуальность данной проблемы на современном этапе, является формирование нозокомиальных очагов РВИ [5, 6]. Самый неблагоприятный исход РВИ — это детская смертность, регистрируемая прежде всего в странах Южной Азии и Африки, расположенных к югу от Сахары [7].

Особенности эпидемиологического процесса РВИ, преимущественное поражение детей раннего возраста, многообразие клинических вариантов болезни, огромный экономический ущерб, отсутствие средств специфической терапии явились основанием для организации и внедрения профилактических мероприятий. Результаты клинических исследований показали эффективную защиту от заболевания даже до завершения полного курса вакцинации, поскольку уже после получения одной дозы вакцины начинают вырабатываться защитные антитела, способные защитить ребенка, тем самым снижая количество госпитализаций и амбулаторных обращений по поводу РВИ, независимо от серотипа [10, 11]. Накопленные данные о безопасности и эффективности вакцинации против РВИ послужили основанием для экспертов ВОЗ в 2009 г. и далее в 2013 г. уже совместно с ЮНИСЕФ разработать Комплексный глобальный план действий по профилактике и контролю за инфекционными заболеваниями, в том числе и диареей (GAPPD), с призывом о включении рутинной вакцинации против РВИ в национальные программы иммунизации всех стран [8]. Согласно данным ВОЗ (декабрь 2016 г.), вакцинация против РВИ уже внедрена в национальные программы иммунизации 87 стран мира [9].

1 октября 2012 г. в РФ зарегистрирована (ЛП-001865 от 01.10.2012 г.) и применяется в настоящее время ПВРВВ — живая пероральная вакцина (Мерк, Шарп и Доум Корп., США), в состав которой входит пять реассортантных штаммов ротавируса (бычьих и человеческих) — G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8], являющихся основными причинными факторами развития РВИ. Приказом МЗ РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» вакцинация против РВИ внесена в число профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

25 ноября 2013 г. в Красноярске состоялся Совет экспертов, посвященный актуальной проблеме «Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции в Красноярском крае». В резолюции Совета экспертов было принято решение о включении с 2014 г. в региональный календарь профилактических прививок Красноярского края вакцинации против РВИ, с применением пентавалентной вакцины как соответствующей доминирующим на территории региона штаммам ротавируса. Также принято решение использовать трехкратную схему вакцинации (в 2, 3 и 4,5 мес.) как наиболее эффективную, защищающую от всех форм тяжести РВИ, реализовать пилотный проект по вакцинации против РВИ на территории промышленного города Ачинска Красноярского края. В качестве точек оценки эффективности вакцинации решено принять: снижение заболеваемости кишечными инфекциями любой этиологии, снижение доли РВИ в структуре кишечных инфекций установленной этиологии, снижение числа госпитализаций по поводу кишечных инфекций в инфекционное отделение Ачинской межрайонной детской больницы.

Проведение пилотного проекта по иммунизации против РВИ стало возможным благодаря ОАО «РУСАЛ Ачинск», которым в рамках благотворительной акции для детей г. Ачинска приобретено 3000 доз ПВРВВ.

Цель исследования — оценить эффективность внедрения региональной программы иммунизации среди детей, проживающих на территории г. Ачинска Красноярского края, против РВИ с использованием ПВРВВ (Мерк, Шарп и Доум Корп., США, ЛП-001865 от 01.10.2012).

Материалы и методы

Вакцинация против РВИ среди детей г. Ачинска проводилась с использованием ПВРВВ (регистрационный номер МЗ РФ ЛП-001865 от 01.10.2012 г., серия К 019813, срок годности VI 16 — 36) в период с июля 2015 г. по июнь 2016 г. и была организована в трех детских поликлинических объединениях в соответствии с действующими санитарными нормами и правилами по организации и проведению вакцинопрофилактики. Важным условием вакцинации являлось согласие родителей (законных

представителей) — подписание информированного добровольного согласия в соответствии с Федеральным законом от 17.09.1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней». В связи с внедрением планируемой вакцинации среди медицинского персонала — участковых педиатров, участковых медицинских сестер, медицинских сестер прививочных кабинетов предварительно были проведены обучающие семинары по подготовке и по технике проведения вакцинации ПВРВВ.

Среди родителей детей, планируемых на вакцинацию в поликлиниках, а также среди мам, которые готовились на выписку из Ачинского родильного дома, с целью информирования о возможности защитить своего ребенка от РВИ распространялись информационные листовки.

Общие положения вакцинации детей против РВИ отражены в инструкции по медицинскому применению ПВРВВ и в «Федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике РВИ у детей» (МЗ РФ, союз педиатров России, 2015 г.). Одна доза ПВРВВ — 2 мл прозрачной жидкости бледно-желтого цвета с допустимым наличием розового оттенка (раствор для приема внутрь) содержит живые реассортанты человеческого и бычьего ротавирусов G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Курс вакцинации состоит из трех доз с интервалом между введениями от 4 до 10 недель. Первая доза препарата вводится детям в возрасте от 6 до 12 недель. Все три дозы ПВРВВ рекомендуется ввести ребенку до достижения возраста 32 недели [1].

Отбор пациентов осуществлялся в соответствии с разработанными нами критериями включения и исключения (протокол № 53/2013 локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ России).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст детей мужского и женского пола от 6 до 32 недель включительно.

2. Наличие подписанной формы информированного согласия законных представителей ребенка на участие в исследовании.

3. Жители г. Ачинска.

Критериями исключения пациентов из исследования являлись отказ родителей (официальных представителей) детей от проведения вакцинации; наличие противопоказаний у детей, подлежащих вакцинации, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению ПВРВВ: инвагинация кишечника в анамнезе; врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к инвагинации кишечника; иммунодефицит, подозрение на иммунодефицит или ВИЧ-носительство; острые воспалительные процессы, сопровождающиеся высокой температурой (в этих случаях вакцинацию проводят после выздоровления или в стадии ремиссии); острая форма диареи или рвоты (в этих случаях вакцинацию проводят на стадии ремиссии); задержка развития ребенка; иммунокомпроментированное состояние (например, в результате злокачественных новообразований или иммунодепрессивной терапии); трансфузия крови или продуктов крови, включая иммуноглобулины, менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации; жители других стран и других регионов РФ; участие пациентов в других клинических исследованиях.

Анамнестические сведения, свидетельствующие о наличии отклонений в состоянии здоровья, перенесенные заболевания и вакцинальный анамнез уточнялись по амбулаторным картам (форма №112), учетным картам профилактических прививок (форма №63) и журналам учета профилактических прививок (форма №064/у). Схема наблюдения за привитыми включала контроль нежелательных явлений через 30 мин после вакцинации и в течение 7 дней после введения каждой дозы препарата.

Анализ антенатального периода онтогенеза вакцинируемых пациентов показал, что во время внутриутробного этапа развития дети подвергались множеству негативных факторов, осложняющих течение беременности и способствующих преждевременным родам. Структурная и функциональная незрелость органов и систем у преждевременно родившихся младенцев требует проводить дальнейшие этапы выхаживания в условиях перинатальных стационаров, где, в свою очередь, существует риск возникновения внутрибольничного инфицирования, в том числе ротавирусами. Мы проанализировали частоту встречаемости всех причинных факторов, которые могли бы спровоцировать преждевременные роды у женщин. Большая часть матерей 75,9±1,4% (688 человек) составляли группу риска по возможному наступлению преждевременных родов, что, в свою очередь, явилось причиной рождения на сроке гестации 36 недель и меньше 4,1±0,7% (37 чел.) наблюдаемых нами детей.

Выхаживание недоношенных детей сначала в родильном доме и далее в специализированных отделениях также может осложниться присоединением внутрибольничного инфицирования, в том числе развитием вирусных диарей. Из родильного дома домой выписывают лишь 8—10% здоровых недоношенных с массой при рождении более 2000 г., остальных детей, как правило, переводят в специализированные учреждения для второго этапа выхаживания [12]. В ходе нашего исследования выявлено, что из родильного дома на второй этап выхаживания, учитывая различную степень необходимости, были переведены 8,5±0,9% (77 чел.) новорожденных.

Таким образом, изучение анамнеза жизни наблюдаемых детей и их родителей выявило немало отягчающих факторов, которые способствуют и создают благоприятные условия для реализации патологического процесса в организме. Последующие обращения и визиты детей в медицинские учреждения сопровождаются множественными контактами с персоналом и другими пациентами. Минимизировать риск возможного развития инфекции можно только вакцинируя детей, тем самым обеспечивая им защиту в первые месяцы их жизни, когда они наиболее уязвимы [13].

В наше исследование включено 1267 человек, что составило 90% от когорты новорожденных г. Ачинска в период с июля 2015 г. по июнь 2016 г. Пациенты в возрасте от 1,5 месяцев до 12 месяцев обоего пола с различными отклонениями в состоянии здоровья и факторами риска, предрасполагающими к развитию инфекционных и неинфекционных заболеваний. Вакцинация детей в возрасте старше 32 недель объясняется долей пациентов (2,8±0,5%) с сопутствующими заболеваниями, вследствие чего имел место временный медицинский отвод от профилактических прививок до стабилизации состояния. Кроме того, имела место настороженность родителей по отношению к вакцинации, когда часть из них не соглашаются на одновременное введение ПВРВВ и других вакцинных препаратов, тем самым удлиняя интервалы между каждой последующей дозой в схеме вакцинации против РВИ.

Распределение детей по полу было практически одинаковым и составило: мальчиков 652 (51,5±1,4%), девочек 615 (48,5±1,4%).

Курс вакцинации против РВИ состоит из перорального приема трех доз ПВРВВ. Однократно вакцину получили 1267 детей; две дозы ПВРВВ получили 918 человек; полный курс вакцинации против РВИ завершили 815 детей (рис. 1).

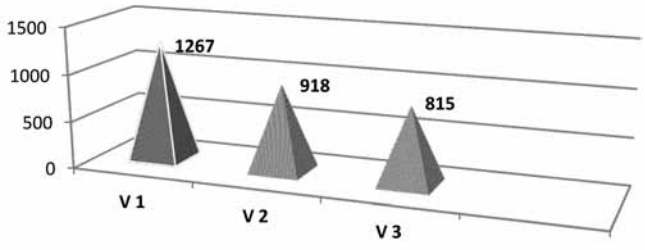


Рис. 1. Количество детей, вакцинированных ПВРВВ

Первую дозу вакцины ПВРВВ пациенты получали преимущественно в 2 месяца — 735 детей (58,0±1,4%), вторую дозу препарата в 3 месяца — 500 человек (39,5±1,4%) и завершали курс вакцинации в большинстве случаев к 5 месяцам — 320 человек (25,3%±1,2%) (рис. 2).

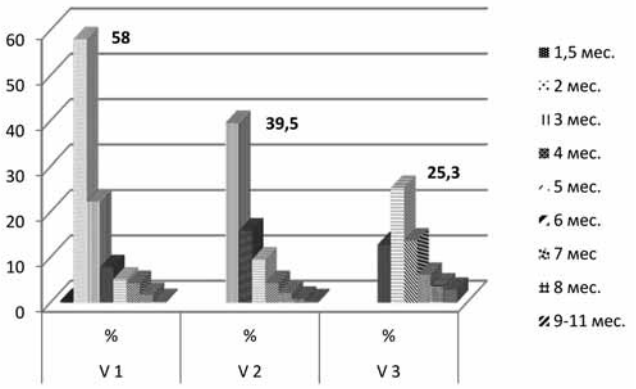


Рис. 2. Возрастная структура детей, вакцинированных ПВРВВ

ПВРВВ можно вводить детям одновременно (в один день) с любыми вакцинами НК, кроме вакцины БЦЖ (БЦЖ-м). Вакцинация проводилась как одновременно с другими антигенами, входящими в состав моновалентных и комбинированных вакцин (АКДС, полиовирусной, гемофильной, пневмококковой, вакциной против гепатита В), так и самостоятельно (рис. 3).

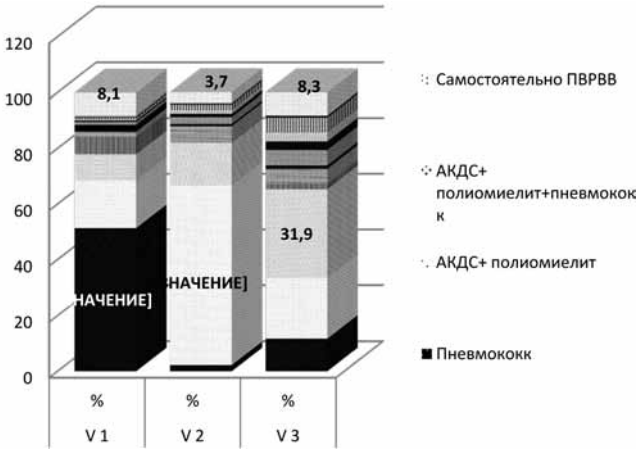


Рис. 3. Распределение одновременного применения ПВРВВ и других вакцин в зависимости от полученных доз

Первая доза ПВРВВ в большинстве случаев вводилась одновременно с пневмококковой вакциной — 650 человек (51,3±1,4%). Вторая доза вакцины против РВИ чаще всего сочеталась с вакциной АКДС и вакциной против полиомиелита — 591 человек (64,4±1,6%). Третью дозу ПВРВВ дети получили преимущественно в комбинации с вакциной АКДС, вакцинами против полиомиелита и пневмококковой инфекции — 260 человек (31,9 ±1,6%).

Известно, что при проведении вакцинации ПВРВВ в течение 42 дней возможно развитие поствакцинальных реакций различной степени выраженности, среди которых в плацебо-контролируемых исследованиях по изучению эффективности и

безопасности ПВРВВ (REST — The Rotavirus Efficacy and Safety Trial) чаще всего были отмечены гипертермия (температура выше 38 °С) — 20,95%, диарея — 17,6%, рвота — 10,1% [14]. Развитие инфекции верхних дыхательных путей, а также диареи рассматривались как интеркуррентные заболевания. Отмеченные в REST случаи инвагинации кишечника при вакцинации ПВРВВ не зависели от времени введения препарата, следовательно, риск возникновения инвагинации кишечника отсутствует [15].

Безопасность вакцинации ПВРВВ мы оценивали по характеру течения поствакцинального периода. С целью выявления нежелательных явлений (НЯ) после приема каждой дозы вакцины за всеми детьми проводился тщательный контроль в виде наблюдения в течение первых 30 мин и далее через 7 дней в виде опроса. Нами регистрировались все НЯ после вакцинации, включая легкие нежелательные реакции, такие как температура выше 38 °С, вялость и беспокойство, а также присоединение интеркуррентных заболеваний.

Поствакцинальных осложнений, к которым относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья, сильных общих реакций (в том числе температура выше 40°С, фебрильные судороги) вследствие проведения профилактических прививок (в соответствии с методическими указаниями МУ 3.3.1.1123-02 «Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика», МУ 3.3.1879-04. «Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Расследование поствакцинальных осложнений») зарегистрировано не было.

Через 30 мин после введения вакцины НЯ отмечено не было ни в одном случае. В течение 7 дней частота НЯ в целом составила 6,4±0,7% и распределилась следующим образом в порядке уменьшения частоты встречаемости: назофарингит — 3,0±0,5%; температура выше 38°С — 1,7±0,4%; беспокойство — 0,7±0,2%; диарея и инфекция ВДП — 0,3±0,2%; вялость — 0,2±0,1%; бронхоспазм — 0,1±0,1%. Анализируя частоту побочных реакций при сочетанном введении ПВРВВ с другими вакцинами, отмечается зависимость отдельных реакций от количества введенных доз. Так, например, при введении V2 и V3 ПВРВВ частота встречаемости повышения температуры тела увеличивается от 0,1±0,1% до 1,0±0,3%; развитие назофарингита увеличивается от 0,6±0,2% до 1,6±0,4%, что, возможно, обусловлено индивидуальным формированием повышенной чувствительности организма ребенка к компонентам вакцин (табл.).

Изменение температуры тела (в том числе субфебрильной), имеющее место у 80,4±5,6% детей, а также изменение поведения ребенка в виде беспокойства (13,7±4,8%) отмечались преимущественно в течение 1 дня. Явления назофарингита у 28,9±7,4 детей сохранялись в течение 7 дней, инфекцию ВДП в течение 10 дней перенесли 66,7±27,2% детей, диарея (неустойчивый стул) отмечалась в течение 3 дней у 33,3±27,2% вакцинируемых (рис. 4).

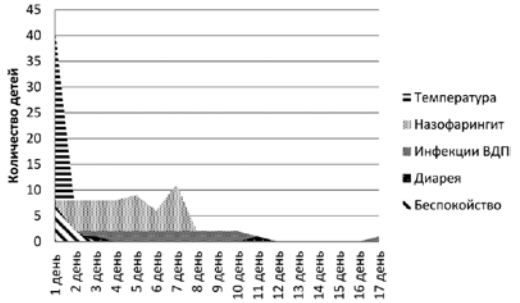


Рис. 4. Продолжительность нежелательных явлений при введении ПВРВВ

При введении только ПВРВВ не было зарегистрировано НЯ ни в одном случае, поэтому можно предполагать, что зарегистрированные реакции являлись результатом введения других вакцин, используемых в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Для статистической обработки результатов исследования сформированной базы данных исполь-

Таблица

Частота побочных реакций в зависимости от введенных доз ПВРВВ

Введение ПВРВВ / Нежелательные явления	V1		V2		V3		Всего	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Бронхоспазм			1	0,1±0,1			1	0,1±0,1
Вялость	1	0,1±0,1			2	0,2±0,1	3	0,2±0,1
Инфекции ВДП			2	0,2±0,1	2	0,2±0,1	4	0,3±0,2
Диарея			3	0,3±0,2	1	0,1±0,1	4	0,3±0,2
Беспокойство	2	0,2±0,1	5	0,4±0,2	2	0,2±0,1	9	0,7±0,2
Температура выше 38,0°С	1	0,1±0,1	8	0,6±0,2	13	1,0±0,3	22	1,7±0,4
Назофарингит	7	0,6±0,2	11	0,9±0,3	20	1,6±0,4	38	3,0±0,5
Всего	11	0,9±0,3	30	2,4±0,4	40	3,2±0,5	81	6,4±0,7

зовались электронные таблицы MS Excel 2003. Для качественных учетных признаков описательная статистика представлена абсолютными значениями, процентными долями и их стандартной ошибкой.

Результаты и обсуждение

Основными результатами внедрения вакцинации против РВИ, по которым проводится оценка эффективности программы, является снижение заболеваемости РВИ и (или) ОКИ любой этиологии, что, в свою очередь, сократит частоту амбулаторных визитов, обращений за неотложной помощью, частоту тяжелых форм заболевания и госпитализацию в стационар.

Профилактика заболевания у детей самого раннего возраста предполагает и развитие популяционного эффекта — снижение частоты госпитализаций по поводу РВИ и (или) ОКИ любой этиологии, как среди детей подлежащего вакцинации возраста, так и среди лиц не подлежащего вакцинации возраста, что приведет к значительной экономии средств (прямые медицинские и немедицинские затраты).

Оценивая эффективность вакцинации, можно отметить снижение количества госпитализаций по поводу КИ в детское инфекционное отделение в 2016 г. в сравнении с 2014 г. (довакцинальный период):

— всего кишечных инфекций любой этиологии на 24,7% (в 2014 г. число госпитализаций составило 395 против 277 в 2016 г.);

— среди детей в возрасте от 0 до 12 месяцев на 39,1% (в 2014 г. число госпитализаций составило 81, против 50 в 2016 г.);

— среди детей 12—36 месяцев, не подлежащих вакцинации, — на 26,5% (в 2014 г. число госпитализаций составило 175 против 127 в 2016 г.) (рис. 5).

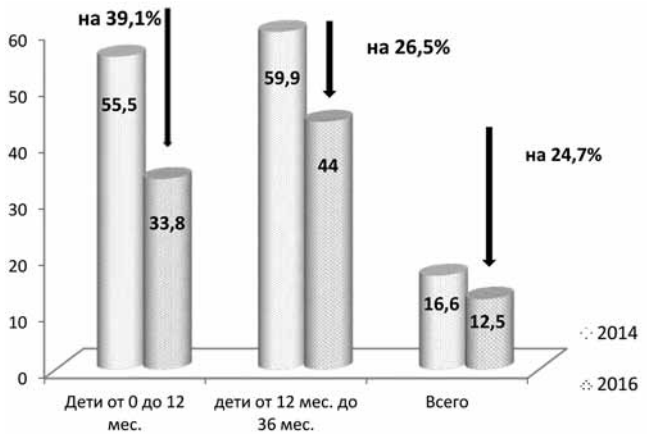


Рис. 5. Динамика госпитализаций КИ среди детей в возрасте 0—12 месяцев и 12—36 месяцев в 2016 г. в сравнении с 2014 г.

Отмечено также снижение количества обращений за неотложной медицинской помощью по поводу острой диареи уже с 2015 г., когда началась специфическая профилактика РВИ. В 2016 г. в сравнении с 2015 г. снизилось число обращений среди совокупного населения на 12,0%; среди детей — на 5,7%; среди взрослых — на 12,1%; доставка в инфекционные стационары города снизилась на 10,2% (рис. 6).

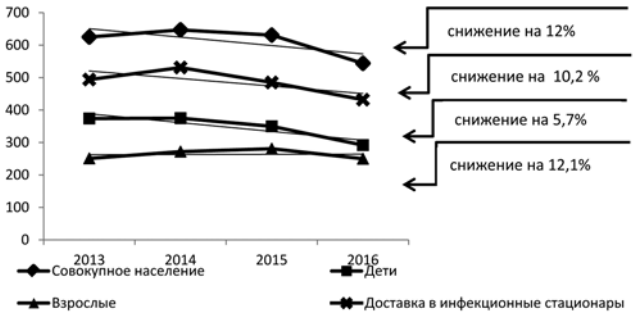


Рис. 6. Динамика обращений в ССМП по поводу острых диарей в период 2013—2016 гг.

При наблюдении детей в катамнезе отмечено, что из 1267 человек, привитых ПВРВВ, только 1,2±0,3% (15 детей) были госпитализированы в инфекционное отделение с КИ. Из них 6 человек получили 1 дозу ПВРВВ, 9 детей — полный курс вакцинации.

Таким образом, оценивая первый опыт включения ротавирусной вакцины в региональную программу иммунизации Красноярского края и подводя результаты вакцинации ПВРВВ только в течение 1 года среди когорты новорожденных г. Ачинска, можно говорить о положительных эффектах от внедрения вакцинации против РВИ. Продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость ПВРВВ, в целом общая частота НЯ составила 6,4±0,7%. Мы наблюдали возможность комбинации ПВРВВ с другими вакцинами НК, отсутствие побочных эффектов при самостоятельном введении. Снижение числа госпитализаций по поводу кишечных инфекций в группе вакцинируемых (0—12 месяцев) на 39,1%, а также среди детей, не подлежащих вакцинации (12—36 месяцев), на 26,5%; снижение числа обращений за неотложной медицинской помощью по поводу острой диареи среди детей на 5,7%, среди взрослого населения — на 12,1%, среди совокупного населения — на 12,0%.

Заключение

Результаты нашего исследования согласуются с данными многочисленных мировых наблюдений и свидетельствуют о том, что специфическая профилактика РВИ — это единственный способ контролировать заболеваемость, тем самым улучшая социально-экономическое благосостояние населения через сохранение жизни и здоровья детей.

Литература

1. Баранов, А.А. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у

детей / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, 2015. — С. 7.

2. Брико, Н.И. Ротавирусная инфекция: современный взгляд на проблему / Н.И. Брико, А.В. Горелов // Медицинский вестник. — 2013. — № 14—15. — С. 663—664.

3. Подколзин, А.Т. Анализ структуры летальных исходов у детей младшего возраста при острых кишечных инфекциях / А.Т. Подколзин [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — № 2. — С. 38-44.

4. Yu, J. Comparative Study between Febrile Convulsions and Benign Convulsions Associated with Viral Gastroenteritis / J. Yu [et al.] // Journal of Epilepsy Research. — 2011. — Vol. 1, №. 1. — P. 19—26.

5. Послова, Л.Ю. Клинико-эпидемиологическая характеристика ротавирусной инфекции в детском многопрофильном стационаре / Л.Ю. Послова [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — Т. 40, № 5. — С. 60—65.

6. Zlamy, M. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections / M. Zlamy [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 13. — P. 112.

7. Lanata, C.F. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review / C.F. Lanata [et al.] // PLOS ONE. — 2013. — Vol. 8, №. 9, — P. 1—11.

8. WHO Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Электронный ресурс] / WHO, 2013. — Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf

9. WHO/IVB Database, as of 11 January 2016 Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx

10. Dennehy, P.H. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen) / P.H. Dennehy [et al.] // Hum Vaccin. — 2011. — Vol. 7, №. 5. — P. 563—568.

11. Wang, F.T. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States / F.T. Wang [et al.] // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2012. — Vol. 32, №. 3 — P. 278—283

12. Баранов, А.А. Детские болезни: учеб. / А.А. Баранов.— М.: ГЭОТАР-МЕД, 2-е изд., — 2009. — 1008 с.

13. Мартынова, Г.П. Ротавирусная инфекция у детей в Красноярском крае: первые шаги к снижению заболеваемости / Г.П. Мартынова [и др.] // Фарматека. — 2016. — № 11. — С. 1—6.

14. Loughlin, J. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine / J. Loughlin [et al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2012. — Vol. 31, № 3. — P. 292-296.

15. WHO Weekly epidemiological record. — 2011. — Vol. 86, №. 30. — P. 317—324.

References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Federal clinical guidelines for the vaccine prophylaxis of rotavirus infection in children, 2015 (Ministry of Health of the Russian Federation, the Union of Pediatricians of Russia). — P. 7.

2. Briko N.I., Gorelov A.V. Rotavirus: contemporary view on the problem // Medical Bulletin. — 2013. — № 14-15. — P. 663-664.

3. Podkolzin A.T., Veselova O.A., Yakovenko M.L., Konovalova T.A., Petukhov D.N., Yatsyshina S.B., Vorobyova N.S., Shipulin G.A. Analysis of the structure of deaths among young children at acute intestinal infections // Infectious Diseases. — 2013. — № 2. — P. 38-44.

4. Yu J., Jung K., Kan H. Comparative Study between Febrile Convulsions and Benign Convulsions Associated with Viral Gastroenteritis // Journal of Epilepsy Research. — 2011. — Vol. 1, №. 1. — P. 19-26.

5. Poslova L. Yu. Kovalishena O.V. Chubukona O.A. Sergeeva A.V. Clinical and epidemiological characteristics of rotaviral infection in children multipurpose day-and-night clinic // Medical Almanac. 2015. — Vol. 40, № 5. — P. 60-65

6. Zlamy M., Kofler S., Orth D., Wurzner R., HeinzErian P., Streng A., Prelog M. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections // BMC Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 13. — P. 112.

7. Lanata C.F., Fischer-Walker C.L., Olascoaga A.C., Torres C.X., Aryee M. J., Black R. E. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children<5 Years of Age: A Systematic Review // PLOS ONE. — 2013. — Vol. 8, №. 9, — P. 1-11.

8. WHO Ending Preventable Child Deaths from Pneumonia and Diarrhoea by 2025. The integrated Global Action Plan for Pneumonia and Diarrhoea (GAPPD) [Electronic Resource] / WHO, 2013. — URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79200/1/9789241505239_eng.pdf

9. WHO/IVB Database, as of 11 January 2016 Map production Immunization Vaccines and Biologicals (IVB), World Health Organization. [Electronic Resource] URL: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/VaccineIntroStatus.pptx

10. Dennehy P.H., Vesikari T., Matson D.O., Itzler R.F., Dallas M.J., Goveia M.G., DiNubile M.J., Heaton P.M., Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq® (RV5), between doses of a 3-dose series and with less than 3 doses (incomplete regimen) // Hum. Vaccin. — 2011. — Vol. 7 №. 5. — P. 563-568.

11. Wang F.T., Mast T.C., Glass R.J., Seeger J.D. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2012. — Vol. 32, №. 3

12. Baranov A.A. Children's Diseases: Textbook / Moscow: GEOTAR-MED, 2-nd ed. — 2009. — 1008 c.

13. Martynova G.P., Yuzhakova A.G., Solovieva I.A. Rotavirus infection in children of Krasnoyarsk region: fist steps to reduce the incidence // Pharmateca. — 2016. № 11. — P. 1-6.

14. Loughlin J., Mast T.C., Doherty M.C., Wang F.T., Wong J., Seeger J.D. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2012. — Vol. 31, № 3. — P. 292-296.

15. WHO Weekly epidemiological record. — 2011. — Vol. 86, №. 30. — P. 317—324.

Авторский коллектив:

Южакова Алина Геннадьевна — аспирант кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; тел.: +7-923-370-15-18, e-mail: Yuzalina@yandex.ru

Мартынова Галина Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, д.м.н., профессор; тел.: 8(391)224-32-95, +7-913-534-85-27, e-mail: doc-martynova@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-72-79

СЛУЧАИ НЕЭФФЕКТИВНОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ–1 У ДЕТЕЙ

Ю.В. Останкова[1], А.В. Семенов[1,2,3], М.А. Чурина[1], А.А. Тотолян [1,2]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия
[2] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия
[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cases inefficient antiretroviral therapy for HIV-1 in children

Yu.V. Ostankova[1], A.V. Semenov [1,2,3], M.A. Churina[1], A.A. Totolian[1,2]

[1] Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia
[2] First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint Petersburg, Russia
[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель. Изучение случаев вирусологической неэффективности АРВТ ВИЧ-1 у детей.

Материалы и методы. В работе были использованы образцы плазмы крови 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией, выявленной в возрасте до 1 года жизни, из Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, полученные в 2014—2016 гг. Представленные в группе пациенты были направлены на определение лекарственной устойчивости вируса и коррекции АРВТ в связи с вирусологической неэффективностью лечения. В настоящем исследовании мы применили генотипирование на основе прямого секвенирования участка гена полимеразы (pol) протяженностью 1285 нт, кодирующего ген протеазы (PR) протяженностью 465 нт и участок гена обратной транскриптазы (RT) протяженностью 820 нт.

Результаты. Во всех случаях был выявлен ВИЧ-1 субтипа А1, так называемого IDU-A, являющегося наиболее распространенным вариантом ВИЧ-1 в Российской Федерации. Среди полученных изолятов ВИЧ не были выявлены типичные мутации лекарственной устойчивости к НИОТ и ННИОТ. Обнаружены множественные естественные полиморфные варианты на рассматриваемом участке нуклеотидных последовательностей. Так, во всех образцах показаны мутации протеазы M36I, R41K, H69K и L89M, в пяти образцах E35D, в четырех образцах I13V. Единственный среди обследованных нами детей с сочетанным вариантом мутаций гена протеазы L63T + V77I + I93L и гена обратной транскриптазы V35I + K166R, несмотря на проводимую терапию и отсутствие значимых мутаций лекарственной устойчивости, согласно базе данных Стенфордского университета, демонстрировал высокую вирусную нагрузку — 2,03×10^7 копий/мл. Обсуждается значимость влияния естественных полиморфных вариантов на лекарственную устойчивость вируса.

Заключение. Показана высокая частота естественных полиморфных вариантов генов протеазы и обратной транскриптазы вируса среди представленных клинических образцов. Количество таких мутаций, по-видимому, не зависит от числа схем лечения, но обнаружена некоторая корреляция с приверженностью к лечению.

Abstract

Aim. Study cases virologic failure ART HIV-1 in children.

Materials and methods. The blood plasma samples of 6 patients with HIV infection were used, identified under 1 year of life, from the North-West Federal District of the Russian Federation, received in 2014—2016. Presented in a group of patients were aimed at identifying drug resistance in the virus and correction of ART due to virological failure. In the present study we used genotyping by direct sequencing of the site of the polymerase gene (pol) length of 1285 nt., The gene encoding the protease (PR) length of 465 nt. and a portion of the reverse transcriptase (RT) gene length of 820 nt.

Results. In all cases, I was diagnosed with HIV-1 subtype A1, the so-called IDU-A, which is the most common form of HIV-1 in the Russian Federation. Among the obtained isolates of HIV have been identified typical drug resistance mutations to NRTI and NNRTI. Detected multiple natural polymorphic variants from the land of the nucleotide sequences. Thus, all samples show protease mutation M36I, R41K, H69K, and L89M, five samples E35D, four samples I13V. Only one among the surveyed our children with combined variant protease gene mutations L63T + V77I + I93L and reverse transcriptase gene V35I + K166R, despite ongoing therapy and absence of significant drug resistance mutations, according to Stanford University-based data showed high viral load — 2.03×10^7 copies/ml. The importance of the influence of natural polymorphisms in the drug resistance of the virus is discussed.

Conclusion. The high frequency of natural polymorphic variants of the protease and reverse transcriptase genes of the virus in clinical samples submitted. The number of such mutations, apparently does not depend on the number of treatment regimens, but found some correlation with adherence to treatment.

нических образцов. Количество таких мутаций, по всей видимости, не зависит от количества используемых схем терапии, но обнаруживается некоторая корреляция с приверженностью к лечению.

Ключевые слова: *ВИЧ, молекулярная эпидемиология, ген pol, протеаза, обратная транскриптаза, антиретровирусная терапия, резистентность, естественные полиморфные варианты.*

Key words: *HIV, molecular epidemiology, gene pol, protease, reverse transcriptase, antiretroviral therapy, resistance, natural polymorphisms.*

Введение

Количество инфицированных вирусом иммунодефицита человека типа 1 в мире составляет почти 35,3 млн человек [1]. Показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации составляет 496,4/100 000 человек, однако в некоторых регионах уровень пораженности населения может значительно превышать средний показатель по России. В настоящее время в РФ по состоянию на 31 декабря 2015 г. инфицированы ВИЧ-1 более 1 млн человек [2].

Передача вируса от матери к ребенку в большинстве случаев происходит в период гестации, во время родов или посредством вскармливания грудным молоком. Как известно, у ВИЧ-инфицированных женщин, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ), частота передачи вируса детям составляет 5–10%, 10–20% и 5–15% соответственно [3]. Большинство детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, избегают заражения, несмотря на незрелость иммунной системы и повторяющееся, в случае грудного вскармливания, инфицирование. Тем не менее, в мире почти 3 млн детей, живущих с ВИЧ/СПИД, и каждый год около 260 000 детей заражаются ВИЧ-1 [4]. Конечно же, эти цифры не совместимы с высказанной целью международного здравоохранения «Поколение без СПИДа» добиться элиминации случаев инфицирования новорожденных [5].

Эффективная профилактика вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку значительно уменьшает риск инфицирования — до уровня ниже 5% среди семей, практикующих естественное кормление, и менее 2% при искусственном кормлении [6].

Тем не менее, частота вертикального ВИЧ-инфицирования детей все еще высока, что стало объектом пристального внимания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), выразившей опасение по поводу благополучия ВИЧ-инфицированных детей и поддержавшей одну из важнейших целей мирового здравоохранения — снижение детской смертности [7, 8]. В связи с вышесказанным, во всем мире дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, наблюдаются медицинскими службами и, в случае выявления вируса, получают АРВТ. Дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей на территории Российской Федерации, наблюдаются в районных поликлиниках по месту жительства в общем порядке, а также, согласно приказу МЗ РФ от 19.12.2003 г. № 606, ставятся на учет с диагнозом «неокончательный тест на ВИЧ» и наблюдаются до исчезновения материнских антител к ВИЧ, с периодичностью 1 раз в 3 месяца на первом году жизни и 1 раз в 6 месяцев до 18 месяцев жизни для постановки или отрицания диагноза «ВИЧ-инфекция» [9]. Детям первого года жизни с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» АРВТ назначают независимо от клинических проявлений и/или иммунного статуса.

Известно, что у детей, заразившихся ВИЧ-инфекцией от матерей в пре-, интра- или постнатальном периоде, развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД) протекает быстрее, чем у ВИЧ-инфицированных взрослых. При этом показано более активное снижение CD4(+)-клеток и повышение уровня вирусной нагрузки в плазме крови [10]. Дети, инфицированные ВИЧ-1 вертикальным путем, сталкиваются с высоким риском смерти из-за активного развития СПИД, и без применения АРВТ более половины таких детей умирают в возрасте до трех лет [11, 12].

Введение антиретровирусной терапии значительно улучшило прогноз для ВИЧ-инфицированных детей, переводя ВИЧ-инфекцию из категории болезней, угрожающих жизни, в категорию хронических заболеваний. Применяемые в настоящее время универсальные для взрослых и детей схемы АРВТ приводят к увеличению количества детей, принимающих АРВТ на протяжении всей жизни и продолжающих терапию по мере взросления [13]. Хотя у детей АРВТ эффективно восстанавливает популяцию CD4(+)-клеток и подавляет активацию CD8(+)-клеток, как и у взрослых больных, влияние ВИЧ и АРВТ на различные популяции CD4(+)-клеток недостаточно изучено [14, 15]. Однако эффективные схемы лечения, как правило, требуют комплексной АРВТ из трех или более активных препаратов, по крайней мере двух различных классов. Теперь, когда ВИЧ-инфицированные дети получают длительные курсы приема АРВТ-препаратов, возникает необходимость разработки последовательных схем ле-

чения, которые будут действенными, независимо от накапливающихся с течением времени мутаций лекарственной устойчивости.

Дополнительным фактором, влияющим на развитие лекарственной устойчивости у детей, является, по всей видимости, проживание в социально неблагополучных семьях, где один или оба родителя страдают ВИЧ-инфекцией, а также могут являться бывшими или активными потребителями инъекционных наркотических веществ, что сказывается на приверженности терапии не только родителей, но и зависящих от них детей. Так, например, известно, что на бытовом уровне партнеры-мужчины оказывают значительное влияние на использование женщинами медицинских услуг, принятие консультирования и тестирования на ВИЧ, приверженность к терапии самой женщины и ребенка [16]. Кроме того, особенно значимым подбор комплексной АРВТ становится в свете все более частой передачи от матери детям штаммов ВИЧ, устойчивых к тем или иным антиретровирусным препаратам [17].

Цель исследования — изучение случаев вирусологической неэффективности АРВТ ВИЧ-1 у детей.

Материалы и методы

В работе были использованы образцы плазмы крови 6 пациентов с ВИЧ-инфекцией, выявленной в возрасте до 1 года жизни, из Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, направленные в Северо-Западный окружной центр по профилактике и борьбе со СПИДом (СЗОЦ СПИД) на базе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера в 2014—2016 гг. для коррекции АРВТ. Представленные в группе пациенты были направлены на определение лекарственной устойчивости вируса в связи с вирусологической неэффективностью АРВТ (вирусная нагрузка >50 МЕ/мл после 6 месяцев АРВТ или повышение вирусной нагрузки после первичного подавления репликации вируса).

Для всех образцов проводили предварительное концентрирование вируса ультрацентрифугированием плазмы крови в течение 1 ч при 24000g, +4°С. Выделение РНК ВИЧ-1 из клинического материала и обратную транскрипцию для получения кДНК проводили с использованием коммерческих наборов «РИБО-золь-Е» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Определение субтипов ВИЧ-1 проводили на основе анализа нуклеотидных последовательностей участка гена полимеразы (pol) протяженностью 1285 нт, кодирующего ген протеазы (PR) протяженностью 465 нт и участок гена обратной транскриптазы (RT) протяженностью 820 нт. Для обратной транскрипции и амплификации использовали коммерческие наборы «ОТ-ПЦР-комплект-Pro/Rev» и «ПЦР-комплект-Pro/Rev» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва) в трех повторностях, согласно инструкции производителя.

Продукты первичной амплификации и секвенирующей реакции очищали с помощью набора реагентов «Ампли-Сорб». Для контроля качества очищения продуктов амплификации проводили оценку в 1,5% агарозном геле с добавлением раствора бромистого этидия (0,5 мкг/мл), визуализировали в ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе. Концентрацию НК дополнительно измеряли на флюориметре Qubit 2.0 по стандартной методике, рекомендованной производителем. Очищенный фрагмент достаточной концентрации использовали для постановки секвенирующих реакций.

Секвенирующую реакцию проводили согласно инструкции к набору «АмплиСенс® HIV-Resist-Seq» (ФБУН ЦНИИЭ, Москва). Для анализа продукта секвенирующей реакции очищенный осадок денатурировали в формамиде и помещали в генетический анализатор ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США).

Обработка данных, полученных в ходе секвенирования фрагментов, и получение консенсусной нуклеотидной последовательности проводили с помощью программного обеспечения ДЕОНА (ООО «МедАйтиГрупп», Россия). Первичный анализ полученных консенсунсных нуклеотидных последовательностей проводили с помощью программы NCBI Blast в сравнении с нуклеотидными последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank. Выравнивание нуклеотидных последовательностей проводили в программе MEGA версия 5, используя алгоритм ClustalW [18].

Результаты и обсуждение

При анализе по полу и возрасту показано, что 4 (66,67%) из детей принадлежат к женскому полу. У двух детей (33,33%), независимо от половой принадлежности, вирус был выявлен на первой неделе жизни, у остальных четырех — в возрасте до 1 года.

Для установления клинической стадии заболевания была применена стандартная клинико-иммунологическая классификация ВИЧ-инфекции у детей до 13 лет, использующаяся в РФ [19]. К моменту взятия клинических образцов для настоящего анализа у трех пациентов диагностирована клиническая стадия 4А, количество CD4(+)-клеток немногим превышало 25% от нормы и составило в среднем 1101 клеток/мкл. У двух пациентов мужского пола выявлена клиническая стадия 2В, количество CD4(+)-клеток менее 15%, у одной девочки наблюдалась стадия

4В — количество CD4(+)-клеток 96 клеток/мкл. Вирусная нагрузка, которая, как известно, строго коррелирует с количеством продуктивно инфицированных клеток и может служить одним из показателей прогрессирования ВИЧ-инфекции, во всех случаях значительно колебалась, в том числе от неопределяемого уровня до $2{,}03\times10^7$ копий/мл. Все пациенты получали антиретровирусную терапию с применением нуклеозидных и ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ и ННИОТ), а также ингибиторов протеазы (ИП). Однако только в одном случае терапия была начата сразу же, при выявлении ВИЧ-1, во всех остальных случаях от первого выявления инфицирования до начала АРВТ прошло от 0,5 до 3,5 лет, что не представляется целесообразным в терапии ВИЧ-инфекции. Во всех случаях была показана вирусологическая неэффективность АРВТ. При этом у трех пациентов был испробован один вариант терапии, у остальных — две, три и четыре схемы АРВТ соответственно. Следует отметить, что для девочки с клинической стадией 4В ранее были испробованы 4 схемы АРВТ, однако позднее начало (3,5 года после выявления ВИЧ-1) и низкая приверженность терапии привели к ухудшению состояния и прогрессированию заболевания и росту вирусной нагрузки до $1{,}7\times10^6$ копий/мл при показанной ранее минимальной нагрузке в $5{,}2\times10^3$ копий/мл. Подъем уровня вирусной нагрузки у всех больных стал поводом для направления клинических образцов пациентов на анализ фармакорезистентности вируса.

Для всех образцов была получена нуклеотидная последовательность фрагмента гена полимеразы, кодирующего ген протеазы и участок гена обратной транскриптазы, удовлетворительного качества, пригодная для дальнейшего анализа. Для всех образцов были определены субтипы ВИЧ-1. Во всех случаях был показан ВИЧ-1 субтипа А1, так называемого IDU-A, являющегося наиболее распространенным вариантом ВИЧ-1 в Российской Федерации. Среди полученных изолятов ВИЧ не были выявлены типичные мутации лекарственной устойчивости к НИОТ и ННИОТ. Только в одном случае (16,67%) обнаружена мутация лекарственной устойчивости к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы A62V, роль которого на данный момент считают существенной только при одновременном выявлении со значимыми мутациями фармакорезистентности. Еще в одном случае обнаружены минорные мутации устойчивости к ингибиторам протеазы L10LV и K20IK, предположительно способствующие низкому уровню устойчивости штамма ВИЧ к Нелфинавиру. То есть во всех обследованных случаях представленные варианты вируса, в целом, должны быть чувствительны практически ко всем препаратам, используемым в применяемых схемах АРВТ.

Показана высокая частота естественных полиморфных вариантов генов протеазы и обратной транскриптазы вируса среди представленных клинических образцов. Количество таких мутаций, по всей видимости, не зависит от количества используемых схем терапии, но обнаруживается некоторая корреляция с приверженностью к лечению. Например, у всех трех детей со средней приверженностью (70—90%) к терапии (1 и 3 схемы АРВТ) обнаружены по 10 естественных полиморфных вариантов в гене протеазы и 13 в гене обратной транскриптазы, а у двух пациентов с высокой приверженностью (1 и 2 схемы АРВТ) — 8 и 11 мутаций соответственно. При этом у пациентки с низкой приверженностью (<70%) к лечению, прошедшей четыре схемы АРВТ, обнаружены 12 мутаций в гене протеазы и 19 мутаций в гене обратной транскриптазы.

Интересно отметить, что среди естественных полиморфных вариантов представленных образцов, относящихся к субтипу А1, оказались широко распространены мутации гена протеазы, связанные с поддержкой лекарственной устойчивости субтипа В ВИЧ-1 [20] и рекомбинантной формы CRF_01 AE [21, 22]. Так, во всех образцах показаны мутации протеазы M36I, R41K, H69K и L89M, в пяти образцах E35D, в четырех образцах I13V, а также L63V/P/C/T. Реже представлены полиморфные варианты протеазы G16E и I93L (3 образца) и I15V (2 образца) (рис.).

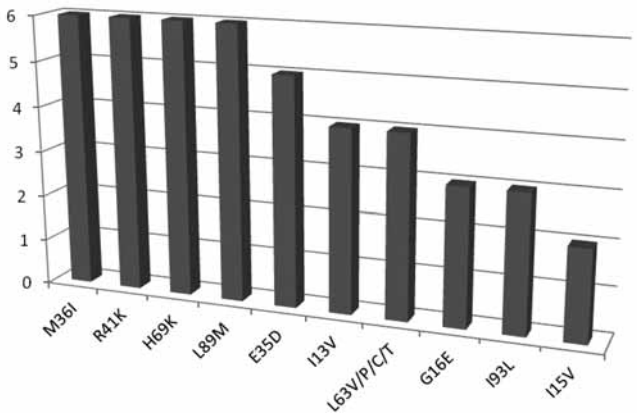


Рис. Наиболее часто встречающиеся естественные полиморфные варианты в области протеазы ВИЧ-1 у ВИЧ-инфицированных детей с неэффективной АРВТ

В регионе гена обратной транскриптазы таких замен не наблюдалось. Полученные данные согласуются с результатами работы зарубежных коллег, согласно которым, в регионе гена протеазы субтипа А1 ВИЧ встречаются естественные полиморфные варианты, связанные с лекарственной устойчивостью субтипа В, но являющиеся, по всей видимости, генетическими маркерами субтипа А1

[23]. Однако следует отметить, что у ВИЧ-1 субтипа B мутации протеазы I13V и L63P ранее тоже рассматривались как естественные полиморфные варианты, для которых позже было показано влияние на чувствительность к ингибиторам протеаз в отсутствие основных мутаций лекарственной устойчивости [24], в то время как было показано, что сочетание естественных полиморфных вариантов в гене протеазы L10V + I13V + L63P + I93L ведет к значительному снижению чувствительности и вирусологической неэффективности при использовании в начале терапии лопинавир/ритонавир-содержащих препаратов [25], а L89M показана как мутация устойчивости для типранавир/ритонавир [26], среди обследованных нами пациентов сочетание мутаций I13V + L63V/P/C/T + I93L показано в трех случаях, в каждом из которых в первой схеме АРВТ применялся препарат Калетра, сочетающий в себе в качестве действующих веществ лопинавир и ритонавир, а мутация L89M обнаружена, как уже было сказано выше, у всех шести больных.

Следует отметить, что в работах, показавших влияние упомянутых выше полиморфных вариантов гена протеазы на лекарственную устойчивость изолятов ВИЧ-1 рекомбинантных форм CRF_01 AE для поиска мутаций и для типирования вируса использовалась референс-программа HIVdb Program: Sequence Analysis, представленная на сайте лаборатории Стенфордского университета (http://hivdb.stanford.edu/pages/algs/HIVdb.html) и активно используемая международным сообществом, в то время как в работах российских исследователей было показано, что использование данной программы для генотипирования в случаях, не относящихся к ВИЧ-1 субтипа B, сомнительно, и изоляты, определенные посредством данной программы как CRF_01 AE в большинстве случаев, вероятнее всего, относятся к субтипу A1 варианта IDU-A [27]. Данное обстоятельство позволяет нам предположить, что описанные в этих публикациях изоляты на самом деле относились к редкому во всем мире, но широко распространенному в РФ субтипу A1 варианта IDU-A и, соответственно, выявленное в ходе работ влияние некоторых естественных полиморфных вариантов в гене протеазы на лекарственную устойчивость ВИЧ-1 имеет непосредственное отношение именно к циркулирующему на территории нашей страны субтипу ВИЧ. Наше предположение может быть подкреплено работами, сообщающими о появлении таких мутаций у АРВТ-наивных больных в Камеруне, инфицированных ВИЧ-1 не-B субтипа, и подчеркивающими необходимость исследований по оценке влияния этих мутаций на эффективность последующей АРВТ и на появление резистентных штаммов [28].

Еще одним фактором, подтверждающим наше предположение, может служить выявленная высокая распространенность и ассоциация с лекарственной устойчивостью естественных полиморфных вариантов в области протеазы L63T, V77I, I93L среди ВИЧ-1 варианта IDU-A по сравнению с субтипом A ВИЧ-1 в целом [29]. При этом естественные полиморфные варианты гена обратной транскриптазы, для которых в этом исследовании была показана высокая встречаемость среди ВИЧ-1 варианта IDU-A и существенная роль в лекарственной устойчивости вируса, также были обнаружены у обследованных нами пациентов. Так, вариант V35I выявлен у четырех, K166R у трех, S68G у двух больных соответственно.

Только один среди обследованных нами детей с сочетанным вариантом мутаций гена протеазы L63T + V77I + I93L и гена обратной транскриптазы V35I + K166R, несмотря на проводимую терапию и отсутствие значимых мутаций лекарственной устойчивости, согласно базе данных Стенфордского университета, демонстрировал высокую вирусную нагрузку — $2{,}03\times10^7$ копий/мл. Интересно отметить, что, несмотря на наличие мутации V77I в гене протеазы, у данного изолята не была выявлена мутация A62V в области обратной транскриптазы, несмотря на их частую совместную передачу [30].

Заключение

Среди обследованных детей с неэффективной АРВТ во всех случаях был показан ВИЧ-1 субтипа A1, так называемого варианта IDU-A. Ни у одного из пациентов не выявлены значимые мутации фармакорезистентности к НИОТ и ННИОТ, однако показаны естественные полиморфные варианты в регионах протеазы и обратной транскриптазы, широко распространенные среди ВИЧ-1 IDU-A и способные выступать в качестве мутаций лекарственной устойчивости.

Представляется целесообразным использовать при оценке профиля резистентности ВИЧ не только референс-программу HIVdb Program: Sequence Analysis, предложенную на сайте лаборатории Стенфордского университета, но и иные способы, направленные на анализ мутаций, ассоциированных с лекарственной устойчивостью ВИЧ-1 субтипа A1 варианта IDU-A, характерного для РФ.

Литература

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2012. Geneva: UNAIDS; с 2012. 212 p.

2. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Справка «ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2015 г. По данным, предоставленным территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИД». 2015 г.

3. Хоффман, К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009 / К. Хоффман, Ю.К. Рокштро. — М.: Р.Валент, 2010. — 648 с.

4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2013. Geneva: UNAIDS; c 2013. 198 p.

5. Goosby E. The President's Emergency Plan for AIDS Relief: marshalling all tools at our disposal toward an AIDS-free generation. Health Aff (Millwood). 2012 Jul; 31(7):1593-8.

6. Zeng H, Chow EP, Zhao Y, Wang Y, Tang M, Li L, Tang X, Liu X, Zhong Y, Wang A, Lo YR, Zhang L. Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2016 Mar; 92(2):116-23.

7. UNICEF. Progress for Children: Beyond Averages — Learning from the MDGs (No. 11). 2015 June; 68 p.

8. UNDP (United Nations Development Programme) World leaders adopt Sustainable Development Goals. Retrieved 2015 Sep.

9. Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ: Приказ МЗ РФ от 19.12.2003 г. №606. — 126 с.

10. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJ. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. Nat Rev Immunol. 2012 Sep; 12(9):636-48.

11. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. Lancet. 2004 Oct; 364(9441):1236-43.

12. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. Immunol Rev. 2013 Jul; 254(1):143-69.

13. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. Lancet Infect Dis. 2014 Jul;14(7):627-39.

14. Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, Clagett B, Medvik K, Bonilla H, Gripshover B, Salata RA, Taege A, Lisgaris M, McComsey GA, Kirchner E, Baum J, Shive C, Asaad R, Kalayjian RC, Sieg SF, Rodriguez B. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. J. Infect. Dis. 2011 Oct; 204(8):1217-26.

15. Rosenblatt HM, Stanley KE, Song LY, Johnson GM, Wiznia AA, Nachman SA, Krogstad PA; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Immunological response to highly active antiretroviral therapy in children with clinically stable HIV-1 infection. J. Infect. Dis. 2005 Aug; 192(3):445-55.

16. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Male involvement in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Geneva: World Health Organization; c 2012. 30 p.

17. Cecchini DM, Zapiola I, Fernandez Giuliano S, Martinez MG, Rodriguez CG, Bouzas MB. Etravirine resistance mutations in HIV-infected pregnant women. HIV Med. 2013 Feb;14(2):125-6.

18. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res. 1994 Nov; 22(22):4673-80.

19. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1996 Sep; 45(RR-12):1-35.

20. Paraskevis D, Magiorkinis E, Magiorkinis G, Sypsa V, Paparizos V, Lazanas M, Gargalianos P, Antoniadou A, Panos G, Chrysos G, Sambatakou H, Karafoulidou A, Skoutelis A, Kordossis T, Koratzanis G, Theodoridou M, Daikos GL, Nikolopoulos G, Pybus OG, Hatzakis A; Multicentre Study on HIV Heterogeneity. Increasing prevalence of HIV-1 subtype A in Greece: estimating epidemic history and origin. J Infect Dis. 2007 Oct; 196(8):1167-76.

21. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naive Thai patients with chronic HIV-1 infection. J Med Virol. 2013; 85(2):194-9.

22. Sungkanuparph S, Sukasem C, Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Piyavong B, Chantratita W. Tipranavir resistance associated mutations in protease inhibitor-na ve patients with HIV-1 subtype A/E infection. J Clin Virol. 2008 Nov; 43(3):284-6.

23. Davanos N, Panos G, Gogos CA, Mouzaki A. HIV-1 subtype characteristics of infected persons living in southwestern Greece. HIV AIDS (Auckl). 2015 Dec; 7:277-83.

24. Sutherland KA, Mbisa JL, Cane PA, Pillay D, Parry CM. Contribution of Gag and protease to variation in susceptibility to protease inhibitors between different strains of subtype B human immunodeficiency virus type 1. J Gen Virol. 2014 Jan; 95(Pt 1):190-200.

25. Alteri C, Artese A, Beheydt G, Santoro MM, Costa G, Parrotta L, Bertoli A, Gori C, Orchi N, Girardi E, Antinori A, Alcaro S, d'Arminio Monforte A, Theys K, Vandamme AM, Ceccherini-Silberstein F, Svicher V, Perno CF. Structural modifications induced by specific HIV-1 protease-compensatory mutations have an impact on the virological response to a first-line lopinavir/ritonavir-containing regimen. J Antimicrob Chemother. 2013 Oct; 68(10):2205-9.

26. Johnson VA, Brun-V zinet F, Clotet B, G nthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. Top HIV Med. 2010 Dec; 18(5):156-63.

27. Казеннова, Е.В. Проблемы субтипирования ВИЧ-1 на основе анализа гена pol и способы их разрешения / Е.В. Казеннова, И.А. Лаповок, А.В. Васильев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2010. — Т. 2. № 3. — С. 42—48.

28. Turriziani O, Russo G, Lichtner M, Stano A, Tsague G, Maida P, Vullo V, Antonelli G. Study of the genotypic resistant pattern in HIV-infected women and children from rural west Cameroon. AIDS Res Hum Retroviruses 2008 Jun; 24(6):781-5.

29. Казеннова, Е.В. Естественные полиморфизмы гена pol варианта ВИЧ-1 IDU-A / Е.В. Казеннова, И.А. Лаповок, В.Ю. Лага // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2012. — Т. 4. № 4. — С. 44—51.

30. Суханова, А.Л. Полиморфизм области генома, кодирующей протеазу и обратную транскриптазу, вариантов ВИЧ-1 подтипа А, распространенных на территории СНГ / А.Л. Суханова, Н.И. Рудинский, Е.В. Богословская // Молекул. биол. — 2005. — Т. 39, № 6. — С. 1063—1071.

References

1. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2012. Geneva: UNAIDS; c 2012. 212 p.

2. The Federal Scientific and Methodological Center for Prevention and Control of AIDS FBUN Central Research Institute of Epidemiology. Reference «HIV infection in the Russian Federation on December 31, 2015. According to data provided by the regional centers for prevention and control of AIDS». 2015 (in Russian).

3. Hoffmann C., Rockstroh J.K. HIV Treatment 2009. R.Valent. Moscow; 2010 (in Russian).

4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS., United Nations. Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS epidemic: 2013. Geneva: UNAIDS; c 2013. 198 p.

5. Goosby E. The President's Emergency Plan for AIDS Relief: marshalling all tools at our disposal toward an AIDS-free generation. Health Aff (Millwood). 2012 Jul; 31(7):1593-8.

6. Zeng H, Chow EP, Zhao Y, Wang Y, Tang M, Li L, Tang X, Liu X, Zhong Y, Wang A, Lo YR, Zhang L. Prevention of mother-to-child HIV transmission cascade in China: a systematic review and meta-analysis. Sex Transm Infect. 2016 Mar; 92(2):116-23.

7. UNICEF. Progress for Children: Beyond Averages — Learning from the MDGs (No. 11). 2015 June; 68 p.

8. UNDP (United Nations Development Programme) World leaders adopt Sustainable Development Goals. Retrieved 2015 Sep.

9. On approval of the instruction on the prevention of HIV transmission from mother to child and sample informed consent for HIV chemoprophylaxis: Order of the RF Ministry of Health from 19.12.2003. №606. P. 126 (in Russian).

10. Prendergast AJ, Klenerman P, Goulder PJ. The impact of differential antiviral immunity in children and adults. Nat Rev Immunol. 2012 Sep; 12(9):636-48.

11. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. Lancet. 2004 Oct; 364(9441):1236-43.

12. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. Immunol Rev. 2013 Jul; 254(1):143-69.

13. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. Lancet Infect Dis. 2014 Jul;14(7):627-39.

14. Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, Clagett B, Medvik K, Bonilla H, Gripshover B, Salata RA, Taege A, Lisgaris M, McComsey GA, Kirchner E, Baum J, Shive C, Asaad R, Kalayjian RC, Sieg SF, Rodriguez B. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD4 cells. J. Infect. Dis. 2011 Oct; 204(8):1217-26.

15. Rosenblatt HM, Stanley KE, Song LY, Johnson GM, Wiznia AA, Nachman SA, Krogstad PA; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. Immunological response to highly active antiretroviral therapy in children with clinically stable HIV-1 infection. J. Infect. Dis. 2005 Aug; 192(3):445-55.

16. World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research. Male involvement in the prevention of mother-to-child transmission of HIV. Geneva: World Health Organization; c 2012. 30 p.

17. Cecchini DM, Zapiola I, Fernandez Giuliano S, Martinez MG, Rodriguez CG, Bouzas MB. Etravirine resistance mutations in HIV-infected pregnant women. HIV Med. 2013 Feb;14(2):125-6.

18. Thompson JD, Higgins DG, Gibson TJ. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-specific gap penalties and weight matrix choice. Nucleic Acids Res. 1994 Nov; 22(22):4673-80.

19. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1996 Sep; 45(RR-12):1-35.

20. Paraskevis D, Magiorkinis E, Magiorkinis G, Sypsa V, Paparizos V, Lazanas M, Gargalianos P, Antoniadou A, Panos G, Chrysos G, Sambatakou H, Karafoulidou A, Skoutelis A, Kordossis T, Koratzanis G, Theodoridou M, Daikos GL, Nikolopoulos G, Pybus OG, Hatzakis A; Multicentre Study on HIV Heterogeneity. Increasing prevalence of HIV-1 subtype A in Greece: estimating epidemic history and origin. J Infect Dis. 2007 Oct; 196(8):1167-76.

21. Manosuthi W, Thongyen S, Nilkamhang S, Manosuthi S, Sungkanuparph S. HIV-1 drug resistance-associated mutations among antiretroviral-naive Thai patients with chronic HIV-1 infection. J Med Virol. 2013; 85(2):194-9.

22. Sungkanuparph S, Sukasem C, Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Piyavong B, Chantratita W. Tipranavir resistance associated mutations in protease inhibitor-na ve patients with HIV-1 subtype A/E infection. J Clin Virol. 2008 Nov; 43(3):284-6.

23. Davanos N, Panos G, Gogos CA, Mouzaki A. HIV-1 subtype characteristics of infected persons living in southwestern Greece. HIV AIDS (Auckl). 2015 Dec; 7:277-83.

24. Sutherland KA, Mbisa JL, Cane PA, Pillay D, Parry CM. Contribution of Gag and protease to variation in susceptibility to protease inhibitors between different strains of subtype B human immunodeficiency virus type 1. J Gen Virol. 2014 Jan; 95(Pt 1):190-200.

25. Alteri C, Artese A, Beheydt G, Santoro MM, Costa G, Parrotta L, Bertoli A, Gori C, Orchi N, Girardi E, Antinori A, Alcaro S, d'Arminio Monforte A, Theys K, Vandamme AM, Ceccherini-Silberstein F, Svicher V, Perno CF. Structural modifications induced by specific HIV-1 protease-compensatory mutations have an impact on the virological response to a first-line lopinavir/ritonavir-containing regimen. J Antimicrob Chemother. 2013 Oct; 68(10):2205-9.

26. Johnson VA, Brun-V zinet F, Clotet B, G nthard HF, Kuritzkes DR, Pillay D, Schapiro JM, Richman DD. Update of the drug resistance mutations in HIV-1: December 2010. Top HIV Med. 2010 Dec; 18(5):156-63.

27. Kazennova E.V. HIV and immunosuppression. 2010; 2 (3): 42-8 (in Russian).

28. Turriziani O, Russo G, Lichtner M, Stano A, Tsague G, Maida P, Vullo V, Antonelli G. Study of the genotypic resistant pattern in HIV-infected women and children from rural west Cameroon. AIDS Res Hum Retroviruses 2008 Jun; 24(6):781-5.

29. Kazennova E.V. HIV and immunosuppression. 2012; 4(4): 44-51 (in Russian).

30. Sukhanova A.L. Molecular Biology. 2005; 39(6):1063-71 (in Russian).

Авторский коллектив:

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

Семенов Александр Владимирович — заведующий лабораторией вирусологии и иммунологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; доцент кафедры иммунологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; доцент кафедры

клинической лабораторной диагностики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: alexvsemenov@yahoo.com

Чурина Мария Александровна — врач клинической лабораторной диагностики отделения диагностики ВИЧ-инфекции и СПИД-ассоциированных заболеваний, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-34-83, e-mail: churina.mari@yandex.ru

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

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-80-85

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ СРЕДИ ТРУДОВЫХ МИГРАНТОВ, ПРИБЫВАЮЩИХ В РОССИЙСКУЮ ФЕДЕРАЦИЮ

Н.Д. Алсалих[1], Д.А. Сычев[2], И.А. Потемкин[3,4], К.К. Кюрегян[3,4], М.И. Михайлов[3,4]

[1] Российский университет дружбы народов, Москва, Россия
[2] Центр гигиены и эпидемиологии в Московской области, Мытищи, Россия
[3] Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия
[4] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

The prevalence of serological markers of viral hepatitis among labor migrants arriving in the Russian Federation

N.D. AlSalih[1], D.A. Sychev[2], I.A. Potemkin[3,4], K.K. Kyuregyan[3,4], M.I. Mikhailov[3,4]

[1] Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia
[2] Center for Hygiene and Epidemiology in the Moscow Region, Mytischi, Russia
[3] Science Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia
[4] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Определение распространенности маркеров вирусных гепатитов A, E, B, C и D среди рабочих мигрантов, недавно прибывших в Российскую Федерацию.

Материалы и методы. Исследованы образцы сыворотки крови от 1333 трудовых мигрантов, недавно прибывших в РФ из Узбекистана (n=464), Таджикистана (n=415), Украины (n=308) и Молдовы (n=146). Анти-ВГА IgG, анти-ВГЕ IgM и IgG, HBsAg, анти-ВГD и анти-ВГС определяли с помощью коммерческих ИФА-тестов.

Результаты. Частота выявления HBsAg была достоверно выше среди мигрантов из Таджикистана и Узбекистана (5,3% и 5,2% соответственно) по сравнению с мигрантами из Украины (1,0%) и Молдовы (3,4%). Ни в одном позитивном по HBsAg образце не были выявлены анти-ВГD. Частота выявления анти-ВГС среди трудовых мигрантов была высокой, независимо от страны происхождения: 4,5% (Узбекистан), 4,8% (Таджикистан), 3,9% (Украина), 4,8% (Молдова). Анти-ВГЕ IgG достоверно чаще выявляли среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана по сравнению с мигрантами из Украины и Молдовы (25,4% и 43,1% против 7,8% и 12,3% соответственно, p<0,05). Анти-ВГЕ IgM, свидетельствующие о текущей или недавно перенесенной инфекции, выявляли среди мигрантов из Узбекистана, Таджикистана, Украины и Молдовы с примерно одинаковой частотой – 3,9%, 7,8%, 5,8% и 6,8% соответственно. Серопозитивные по анти-ВГА IgG лица достоверно реже встречались среди мигрантов из Украины по сравнению с лицами, прибывшими из Молдовы, Узбекистана и Таджикистана (70,1% против 91,8%, 98,7%, 99,8% соответственно, p<0,05).

Заключение. Высокая частота выявления маркеров гепатитов B и C у трудовых мигрантов, а также анти-ВГЕ IgM, позволяет предполагать высокую вероятность завоза ВГС, ВГВ и ВГЕ в РФ, что делает необходимым включение в алгоритм обследования трудовых мигрантов маркеров гепатитов B, C и E.

Ключевые слова: *вирусные гепатиты, серологический скрининг, мигранты.*

Abstract

Aim. To determine of the prevalence of viral hepatitis A, E, B, C and D markers in migrant workers.

Materials and methods. Blood serum samples from 1,333 migrant workers recently arrived in Russia from Uzbekistan (n = 464), Tajikistan (n = 415), Ukraine (n = 308) and Moldova (n = 146) were analyzed. Anti-HAV IgG, anti-HEV IgM and IgG, HBsAg, anti-HBV and anti-HCV were tested using commercial ELISA tests.

Results. The frequency of HBsAg detection was significantly higher among migrants from Tajikistan and Uzbekistan (5,3% and 5,2%, respectively) compared to migrants from Ukraine (1,0%) and Moldova (3,4%). No anti-HDV was detected in any positive HBsAg sample. The rate of anti-HCV detection was high regardless of the country of origin: 4,5% (Uzbekistan), 4.8% (Tajikistan), 3,9% (Ukraine), 4,8% (Moldova). Anti-HEV IgG was significantly higher in migrants from Uzbekistan and Tajikistan compared to those from Ukraine and Moldova (25,4% and 43,1%, vs. 7,8% and 12,3%, respectively, p <0,05). Anti-HEV IgM, indicative of current or recent infection, was detected in migrants from Uzbekistan, Tajikistan, Ukraine and Moldova with similar frequency – 3,9%, 7,8%, 5,8% and 6,8%, respectively. Anti-HAV IgG positivity rate was significantly lower in migrants from Ukraine compared to those from Moldova, Uzbekistan and Tajikistan (70,1% versus 91,8%, 98,7%, 99,8%, respectively, p <0,05).

Conclusion. The high prevalence of hepatitis B and C serologic markers in labor migrants, as well as anti-HEV IgM, suggests a high probability of the importation of HCV, HBV and HEV in the Russian Federation. Thus, inclusion of hepatitis B, C and E testing into routine screening of labor migrants might be beneficial.

Key words: *Viral hepatitis, serological screening, migrants.*

Введение

Вклад миграции в распространение инфекционных заболеваний давно привлекает значительное внимание, однако в основном оно до настоящего времени было сосредоточено на туберкулезе и ВИЧ. В контексте мобильности групп населения вирусные гепатиты вызывали относительно меньший интерес, хотя эти заболевания являются контагиозными и сегодня в значительной степени определяют показатели заболеваемости и смертности [1]. Вирусы гепатита В (ВГВ) и гепатита С (ВГС) являются главными причинами хронических заболеваний печени и связанной с ними заболеваемости и смертности [2].

В 2013 г. примерно 3,2% мирового населения (231 млн человек) мигрировали в другие страны. Миграция происходит преимущественно из развивающихся стран южных регионов в экономически развитые страны Северной Америки и Западной Европы. Такая массовая миграция людей из регионов с широкой распространенностью вирусных гепатитов создает особую проблему для систем здравоохранения принимающих стран. Из-за отсутствия универсальных стандартов скрининга, вакцинации и лечения вирусных гепатитов отягощенность мигрантов хроническими заболеваниями печени и карциномы печени продолжает увеличиваться [3]. В настоящее время Россия занимает одно из ведущих мест в мире по притоку трудовых мигрантов: по данным Федеральной миграционной службы, в настоящее время в России находятся свыше 10 млн иностранных граждан, из них граждан стран СНГ — около 8,7 млн человек [1]. Среди прибывающих в Россию трудовых мигрантов большинство оставляют граждане Узбекистана, Таджикистана и Украины. В настоящее время скрининг на маркеры вирусных гепатитов не входит в рутинное обследование трудовых мигрантов, прибывающих в Россию. Вместе с тем, имеющиеся в литературе данные о распространенности вирусных гепатитов, как парентеральных (B, D, C), так и энтеральных (A и E), в странах происхождения основной массы трудовых мигрантов позволяют предполагать высокую степень их инфицированности [4—7]. Таким образом, потенциальный вклад трудовой миграции в распространение этих инфекций в России остается неизученным.

Цель исследования — определение распространенности серологических маркеров вирусных гепатитов A, B, C, D и E среди трудовых мигрантов, недавно прибывших в Россию из стран с разной степенью эндемичности в отношении этих инфекций.

Материалы и методы

Были исследованы образцы сыворотки от 1333 рабочих-мигрантов, недавно прибывших в Россию из Узбекистана (n = 464), Таджикистана (n = 415), Украины (n = 308) и Молдовы (n = 146) и проходивших рутинное обследование в Центре гигиены и эпидемиологии в Московской области. Образцы были собраны в период с августа 2015 г. по август 2016 г. и хранились в аликвотах при -70°C до последующего тестирования.

Определение серологических маркеров вирусных гепатитов (анти-ВГА IgG, анти-ВГЕ IgM и IgG, HBsAg, анти-ВГС) проводили во всех образцах сыворотки крови. В образцах, положительных по HBsAg, проводили определение анти-ВГD. Тестирование проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с коммерческими тестами производства НПО «Диагностические системы» (ДС-ИФА АНТИ-HAV IgG, ДС-ИФА АНТИ-HEV IgM и IgG, ДС-ИФА АНТИ-HDV, ДС-ИФА АНТИ-HCV, ДС-ИФА-HBsAg, ДС-ИФА-HBsAg 0.01 подтверждающий тест) по протоколам производителя.

Достоверность различий между величинами анализируемых показателей определяли с помощью критерия Фишера, различия оценивались как достоверные при вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты определения серологических маркеров вирусных гепатитов среди 1333 трудовых мигрантов, прибывших в Россию, приведены в таблице. Частота выявления анти-ВГА IgG составила в среднем 91,7% (1222/1333), при этом мужчины были анти-ВГА-позитивными достоверно чаще по сравнению с женщинами (92,6% против 87,1%, $p<0,01$). Также отмечали различия по частоте выявления анти-ВГА IgG в зависимости от возраста и страны происхождения. Доля серопозитивных лиц была достоверно выше среди лиц в возрастных группах 31—40 и 41—50 лет по сравнению с более молодыми и более старшими лицами. Позитивные по анти-ВГА IgG лица достоверно реже встречались среди мигрантов из Украины по сравнению с лицами, прибывшими из Молдовы, Узбекистана и Таджикистана (рис. 1).

Анти-ВГЕ IgG также достоверно чаще выявлялись среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана по сравнению с мигрантами из Украины и Молдовы (см. рис. 1), что отражает степень эндемичности в отношении гепатита Е регионов происхождения обследованных лиц. Аналогично антителам к ВГА, частота анти-ВГЕ IgG была наиболее высокой в возрастных группах 31—40 и 41—50 лет, среди мужчин эти антитела выявляли чаще, чем среди женщин (см. табл.). Анти-ВГЕ IgM, свидетельствующие о текущей или недавно перенесенной инфекции, выявляли среди мигрантов из Узбекистана, Таджикистана, Украины и Молдовы с примерно одинаковой частотой — 3,9%, 7,8%, 5,8% и 6,8% соответственно (см. рис. 1). Достоверные

Таблица

Частота выявления серологических маркеров вирусных гепатитов среди трудовых мигрантов, прибывших в Россию

Характеристики	N образцов	HBsAg, %	Анти-ВГС, %	Анти-ВГА IgG, %	Анти-ВГЕ IgG, %	Анти-ВГЕ IgM, %
Всего	1333	3,7%	4,5%	91,7%	25,4%	5,9%
Пол						
Мужчины	1109	4,1%*	4,8%	92,6%*	26,7%*	5,9%
Женщины	224	1,8%*	3,1%	87,1%*	18,8%*	6,3%
Возрастная категория						
18 – 30 лет	522	4,4%	4,0%	79,9%**	18,8%**	6,9%
31 – 40 лет	322	3,7%	5,3%	95,7%	29,8%	5,0%
41 – 50 лет	262	1,9%**	4,6%	95,0%	37,8%	6,1%
>50 лет	227	3,9%	4,4%	45,4%**	19,8%**	4,9%

* – различия достоверны, p<0,05;
** – различия достоверны при попарном сравнении относительно наибольшего показателя, p<0,05.

различия в распространенности анти-ВГЕ IgM в разных возрастных группах также отсутствовали. Доли мужчин и женщин, имевших анти-ВГЕ IgM, были примерно одинаковыми.

Частота выявления HBsAg среди обследованных трудовых мигрантов в среднем составила 3,7%, при этом среди мужчин позитивный результат регистрировали значительно чаще, чем среди женщин (см. табл.). Наименее пораженной возрастной группой были лица в возрасте 41 – 50 лет, в остальных группах HBsAg выявляли достоверно чаще (1,9% против 3,7%-4,4%, p<0,05). Частота выявления HBsAg была достоверно выше среди мигрантов из Узбекистана, Таджикистана и Молдовы по сравнению с мигрантами из Украины (3,4 – 5,3% против 1,0%, p<0,05, рис. 2). Ни в одном позитивном по HBsAg образце не были выявлены анти-ВГD, что свидетельствовало об отсутствии случаев коинфекции ВГВ/ВГD.

Доля позитивных по анти-ВГС трудовых мигрантов составила в среднем 4,5%. Распределение позитивных случаев между мужчинами и женщинами, а также в разных возрастных группах было сходным (см. табл.). Также отсутствовали достоверные различия по частоте выявления анти-ВГС в зависимости от страны происхождения, доля ВГС-серопозитивных лиц незначительно варьировала от 3,9% среди мигрантов из Украины до 4,8% среди мигрантов из Молдовы и Таджикистана (см. рис. 2).

Целью настоящего исследования являлось определение доли прибывающих в Россию трудовых мигрантов, имеющих маркеры инфицирования вирусными гепатитами, и, соответственно, оценка риска завоза этих инфекций в Россию с миграционным потоком. В настоящее время в России не проводится рутинный скрининг мигрантов на маркеры вирусных гепатитов. Вместе с тем, миграция

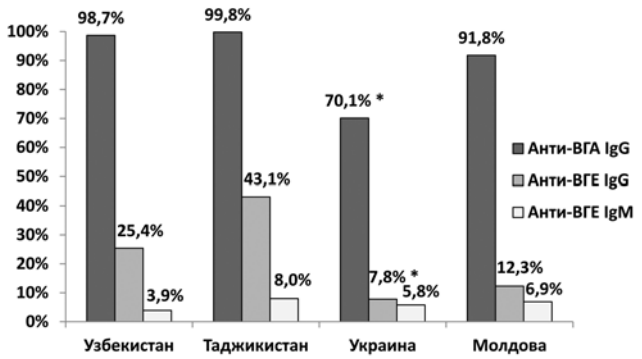


Рис. 1. Частота выявления анти-ВГА и анти-ВГЕ у трудовых мигрантов в зависимости от страны происхождения; * – различия достоверны, p<0,05

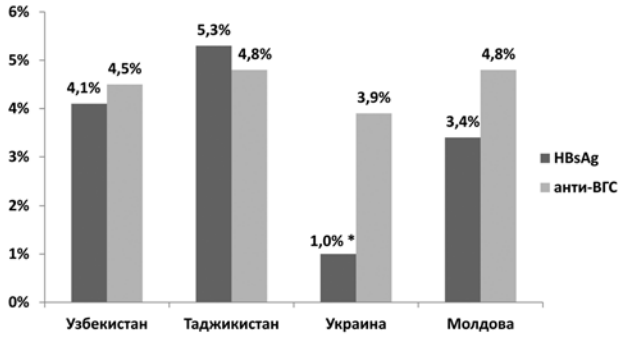


Рис. 2. Частота выявления HBsAg и анти-ВГС у трудовых мигрантов в зависимости от страны происхождения; * – различия достоверны, p<0,05

является важным фактором в распространении этих инфекций. Так, по оценочным данным, число инфицированных ВГВ лиц в США составляет около 2,2 млн человек, при этом 1,3 млн инфицированных лиц имеют иностранное происхождение. Данные по ЕС имеют сходный характер с региональными вариациями, хотя и носят более ограниченный характер вследствие неполных отчетов, предоставляемых многими государствами — членами ЕС. Распространенность ВГВ выше в восточноевропейских странах, таких как Турция (8%), Румыния (6%) и Болгария (4%), по сравнению с западноевропейскими странами, такими как Нидерланды (менее 0,5%), Италия (1%) и Германия (1%) [8]. В Нидерландах, по оценочным данным, около 77% случаев хронической ВГВ-инфекции имеют внешнее для ЕС происхождение и связаны преимущественно с регионами с высокими и промежуточными показателями распространения этой инфекции [9].

Распространенность ВГС в странах-членах ЕС составляет в целом 1%, однако существуют некоторые региональные различия [8]. Распространенность ВГС является самой низкой в скандинавских странах (менее 0,5%), тогда как в Италии, Греции и Румынии она выше (более 3%). Данные Европейского центра по контролю за инфекционными заболеваниями (ECDC) о распространенности ВГС среди мигрантов носят ограниченный характер, однако исследования в отдельных странах действительно позволяют рассматривать иммигрантов как группу высокого риска. К примеру, по результатам модельного исследования, проведённого в Нидерландах, 50% бремени ВГС в стране ассоциировано с иммигрантами, среди которых распространенность ВГС в 10 раз выше, чем среди коренных жителей (2% против 0,2%) [10].

Полученные в данном исследовании результаты свидетельствуют о похожей ситуации в России. Частота выявления HBsAg в общей популяции в Московской области в среднем составляет 1,6% [11], что в 2—3 раза ниже по сравнению с распространенностью этого маркера среди прибывающих в этот регион трудовых мигрантов из Узбекистана, Таджикистана и Молдовы. Высокие показатели выявления HBsAg подтверждают представления об этих странах как о регионах с высокой степенью эндемичности в отношении гепатита В [5, 7] и указывают на относительно высокий риск завоза ВГВ трудовыми мигрантами.

В отличие от ВГВ-инфекции, частота выявления ВГС-инфекции (определяемой как серопозитивность по анти-ВГС) была высокой и примерно одинаковой среди всех мигрантов, независимо от страны происхождения, пола и возраста. По разным данным, частота выявления анти-ВГС в общей популяции России составляет от 1 до 2,4% [12, 13], что значительно ниже показателей серопозитивности, выявленных у прибывающих в страну трудовых мигрантов. Таким образом, в России, как и в странах ЕС и США, трудовые мигранты являются группой повышенного риска инфицированности ВГВ и ВГС. На основании полученных нами данных невозможно сделать однозначный вывод о завозном характере выявленных случаев инфицирования ВГВ и ВГС, для этого необходим филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей для выявленных штаммов вируса, что является задачей дальнейших исследований. Однако образцы крови у всех обследованных мигрантов были получены при первичном обследовании после прибытия в Россию, что с определенной долей вероятности позволяет предполагать инфицирование до прибытия в страну.

Наряду с парентеральными гепатитами, интерес с точки зрения возможного завоза инфекции представляет также гепатит Е. Вирус гепатита Е (ВГЕ) широко распространен в странах Средней Азии, где большинство случаев заболевания связаны с 1 генотипом вируса, являющимся строгим антропонозом с фекально-оральным механизмом передачи [4, 14]. В странах умеренного климата, в том числе в России, незавозные случаи гепатита Е регистрируется редко и связаны они, как правило, с зоонозной передачей ВГЕ генотипа 3, способного инфицировать как людей, так и животных (свиней, оленей) [14]. Завозные случаи гепатита Е в России описаны [15, 16], однако потенциальный вклад трудовой миграции в распространение этой инфекций не изучен. Как правило, в эндемичных странах ВГЕ-инфекция чаще регистрируют среди молодых взрослых лиц, и, соответственно, ВГЕ-инфекция 1 генотипа может импортироваться из этих стран трудовыми мигрантами.

Полученные результаты выявления анамнестических анти-ВГЕ IgG отражают степень эндемичности по ВГЕ территорий происхождения обследованных лиц — стран Средней Азии и Восточной Европы. В России частота выявления анти-ВГЕ IgG в общей популяции составляет в среднем 5—10% [17], что сходно с показателями, выявленными среди мигрантов из Украины и Молдовы. Заслуживает особого интереса относительно высокая частота выявления анти-ВГЕ IgM, свидетельствующих о текущей или недавней инфекции среди обследованных лиц. В среднем около 5% мигрантов имели анти-ВГЕ IgM, независимо от степени эндемичности страны происхождения и возраста.

Основной целью определения распространенности анти-ВГА IgG среди трудовых мигрантов в данном исследовании являлась оценка доли восприимчивых к инфицированию лиц. Полученные результаты показали, что подавляющее большинство обследованных лиц имеют анамнестические

антитела к вирусу гепатита А (ВГА) и, соответственно, являются защищенными от заражения. Наибольшие показатели серопозитивности (более 90%), были зарегистрированы среди мигрантов из стран Средней Азии и Молдовы. Несмотря на одинаковый механизм передачи и широкую распространенность обоих вирусов (ВГА и ВГЕ) в странах Средней Азии, частота выявления анти-ВГЕ IgG была значительно ниже по сравнению с распространенностью анти-ВГА IgG среди мигрантов из Узбекистана и Таджикистана. Такое различие совпадает с данными по сероэпидемиологии этих инфекций в других эндемичных по гепатиту Е странах, таких как Индия и Иран [18]. Данное наблюдение подтверждает представление о том, что даже в гиперэндемичных регионах встреча с этими двумя вирусами происходит в разном возрасте: с ВГА — в детстве, с ВГЕ — гораздо позднее. На это же указывает и увеличение доли позитивных анти-ВГЕ IgG лиц с возрастом в обследованных когортах мигрантов, равно как и присутствие анти-ВГЕ IgM. Возрастная структура постинфекционного иммунитета к ВГА и ВГЕ среди обследованных мигрантов была сходной, несмотря на различия в величинах показателей — отмечен рост доли серопозитивных лиц с увеличением возраста до 50 лет при последующем снижении доли позитивных лиц в возрастной группе старше 50 лет. Последнее наблюдение является неожиданным, поскольку противоречит существующим представлениям о популяционном иммунитете к данным инфекциям, согласно которым к старшему возрасту показатели серопозитивности возрастают и выходят на плато [18]. По-видимому, некоторое снижение частоты выявления анти-ВГА и анти-ВГЕ класса IgG среди мигрантов старше 50 лет является следствием отклонения в выборке.

Заключение

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что значительная доля трудовых мигрантов, прибывающих в Россию, имеют маркеры инфицирования ВГВ, ВГС и ВГЕ, и это позволяет предполагать высокую вероятность завоза этих инфекций. Высокая степень пораженности мигрантов гепатитами В и С свидетельствует о необходимости разработки рекомендаций по организации скрининговых исследований мигрантов для выявления ВГВ и ВГС. В то же время широкая распространенность анамнестических антител к ВГА свидетельствует об отсутствии необходимости вакцинопрофилактики гепатита А среди трудовых мигрантов.

Литература

1. Carballo M., Cody R., and O›Reilly E., "Migration, Hepatitis B and Hepatitis C. Report by the International Centre for Migration, Health and Development." Geneva, 2010.

2. Жданов, К.В. Вирусные гепатиты / К.В. Жданов [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2011. — 304 с.

3. Sharma S., Carballo M., Feld J. J., and Janssen H. L. A., "Immigration and viral hepatitis," J. Hepatol., vol. 63, no. 2, pp. 515—522, 2015.

4. Balayan M. S. et al., "Serological survey on hepatitis E virus infection in an endemic area: diagnosis potential of enzyme immunoassay for detection of IgG antibody," Clin. Diagn. Virol., vol. 2, no. 4—5, pp. 297—304, 1994.

5. Vorozhbieva T.E. and Iasinski, "Characteristics of the distribution of the markers of hepatitis B vir us infection among the healthy population of the Tadzhik SSR and Azerbaijan SSR."

6. Viazov S. et al., "Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan)," J. Med. Virol., vol. 53, no. 1, pp. 36—40, 1997.

7. Iarovoi P, Rimis C, Spinu C, Isac M. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Republic of Moldova. The Journal of Infection in Developing Countries, North America, 2, jun. 2008. Available at: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/19738349>. Date accessed: 23 Mar. 2017.

8. European Center for Disease Prevention and Control, "Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA: technical report." ECDC Stockholm, 2014.

9. Marschall T., Kretzschmar M., Mangen M.-J.J., and Schalm S., "High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., vol. 20, no. 12, pp. 1214—1225, 2008.

10. Vriend H. J., van Veen M. G., Prins M., Urbanus A. T., Boot H. J., and De Coul E. L., "Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections," Epidemiol. Infect., vol. 141, no. 6, pp. 1310—1317, 2013.

11. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. (2016) Impact of Universal Hepatitis B Vaccination on Prevalence, Infection-Associated Morbidity and Mortality, and Circulation of Immune Escape Variants in Russia. PLoS ONE 11(6): e0157161.

12. Гемоконтактные инфекции у туристов и мигрантов (медицина путешествий) / под ред. Ю.В. Лобзина. — СПб.: СпецЛит, 2016. — Ч. 5. — 183 с.

13. Лобзин, Ю.В. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Ю.В. Лобзин [и др.] — СПб.: Фолиант, 2006. — 184с.

14. Pischke S. and Wedemeyer H., "Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem," J. Hepatol., vol. 58, no. 5, pp. 1045—1046, 2013.

15. Михайлов, М.И. Случай завоза вируса гепатита Е 4 генотипа в Россию / М.И. Михайлов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 3. — С. 64—69.

16. Эсауленко, Е.В. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2013. — № 1. — С. 38—41.

17. Потемкин, И.А. Распространенность маркеров гепатита Е среди доноров крови в регионах Российской Федерации / И.А. Потемкин [и др.] // Гематология и трансфузия. — 2013. — Т. 58. — С. 26—28.

18. Arankalle V.A., Chadha M.S., Chitambar S.D., Walimbe A.M., Chobe L.P., and Gandhe S.S. "Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-98)," J. Viral Hepat., vol. 8, no. 4, pp. 293—303, 2001.

References

1. Carballo M., Cody R., and O'Reilly E., "Migration, Hepatitis B and Hepatitis C. Report by the International Centre for Migration, Health and Development." Geneva, 2010.

2. Zhdanov K.V., Lobzin Ju.V., Gusev D.A. Kozlov K.V. Virusnye gepatity [Viral hepatitis]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2011. 304 p.

3. Sharma S., Carballo M., Feld J. J., and Janssen H. L. A., "Immigration and viral hepatitis," J. Hepatol., vol. 63, no. 2, pp. 515—522, 2015.

4. Balayan M. S. et al., "Serological survey on hepatitis E virus infection in an endemic area: diagnosis potential of enzyme immunoassay for detection of IgG antibody," Clin. Diagn. Virol., vol. 2, no. 4—5, pp. 297—304, 1994.

5. Vorozhbieva T.E. and Iasinski, "Characteristics of the distribution of the markers of hepatitis B vir us infection among the healthy population of the Tadzhik SSR and Azerbaijan SSR."

6. Viazov S. et al., "Hepatitis C virus genotypes in different regions of the former Soviet Union (Russia, Belarus, Moldova, and Uzbekistan)," J. Med. Virol., vol. 53, no. 1, pp. 36—40, 1997.

7. Iarovoi P, Rimis C, Spinu C, Isac M. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Republic of Moldova. The Journal of Infection in Developing Countries, North America, 2, jun. 2008. Available at: <http://www.jidc.org/index.php/journal/article/view/19738349>. Date accessed: 23 Mar. 2017.

8. European Center for Disease Prevention and Control, "Assessing the burden of key infectious diseases affecting migrant populations in the EU/EEA: technical report." ECDC Stockholm, 2014.

9. Marschall T., Kretzschmar M., Mangen M.-J.J., and Schalm S., "High impact of migration on the prevalence of chronic hepatitis B in the Netherlands," Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., vol. 20, no. 12, pp. 1214—1225, 2008.

10. Vriend H. J., van Veen M. G., Prins M., Urbanus A. T., Boot H. J., and De Coul E. L., "Hepatitis C virus prevalence in The Netherlands: migrants account for most infections," Epidemiol. Infect., vol. 141, no. 6, pp. 1310—1317, 2013.

11. Klushkina V.V., Kyuregyan K.K., Kozhanova T.V., Popova O.E., Dubrovina P.G., Isaeva O.V., et al. (2016) Impact of Universal Hepatitis B Vaccination on Prevalence, Infection-Associated Morbidity and Mortality, and Circulation of Immune Escape Variants in Russia. PLoS ONE 11(6): e0157161.

12. Gemokontaktnye infekcii u turistov i migrantov (medicina puteshestvij) [Parenteral infections in tourists and migrants (travel medicine)]. P.5. Ed. Yu.V. Lobzin. - St. Petersburg: SpetsLit, 2016. 183 p.

13. Lobzin Ju.V.,Zhdanov K.V., Volzhanin V.M., Gusev D.A. i dr. Virusnye gepatity: klinika, diagnostika, lechenie [viral hepatitis: clinic, diagnostics, therapy]. Sankt-Peterburg: Foliant, 2006, 184 p.

14. Pischke S. and Wedemeyer H., "Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem," J. Hepatol., vol. 58, no. 5, pp. 1045—1046, 2013.

15. Mikhailov M.I., Malinnikova E.Ju., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V. Sluchaj zavoza virusa gepatita E 4 genotipa v Rossiju [The case of the importation of hepatitis E virus genotype 4 in Russia]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2016. No 3, pp. 64-69.

16. Esaulenko E.V., Malinnikova E.Ju., Peradze H.D., Jakovlev A.A., Mikhailov M.I. Sporadicheskie i gruppovye zavoznye sluchai gepatita E v Sankt-Peterburge [Sporadic and cluster imported cases of hepatitis E in Saint-Petersburg]. Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii. 2013, No 1, pp. 38-41.

17. Potemkin I.A., Kyuregyan K.K., Isaeva O.V., Belyakova V.V., Mayorova O.A., Shhibrik E.V., Polyakov A.D., Malinikova E.Ju., Mikhailov M.I. Rasprostranennost' markerov gepatita E sredi donorov krovi v regionah Rossiyskoy Ffederacii [Prevalence of hepatitis E markers in blood donors in different regions of the Russian Federation]. Gematologija i transfuziya. 2013, Vol 58, pp. 26-28.

18. Arankalle V.A., Chadha M.S., Chitambar S.D., Walimbe A.M., Chobe L.P., and Gandhe S.S. "Changing epidemiology of hepatitis A and hepatitis E in urban and rural India (1982-98)," J. Viral Hepat., vol. 8, no. 4, pp. 293—303, 2001.

Авторский коллектив:

Алсалих Навар Джасим — аспирант кафедры микробиологии и вирусологии Российского университета дружбы народов; e-mail: nawar.jasim600600@gmail.com

Сычев Даниил Александрович — врач отдела вирусологических исследований Центра гигиены и эпидемиологии в Московской области; e-mail: SychevDA@migrantcenter.ru

Потемкин Илья Александрович — младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: axi0ma@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович — ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.б.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; руководитель научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)945-50-15, e-mail: michmich2@yandex.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-86-92

ДИНАМИКА И СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ БОЛЬНЫХ ВИЧ–ИНФЕКЦИЕЙ В СИБИРСКОМ ФЕДЕРАЛЬНОМ ОКРУГЕ В 2006–2015 ГГ.

О.А. Пасечник[1], Л.И. Левахина[2], А.Т. Тюменцев[2], Н.Д. Пиценко[1]

[1] Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

[2] Омский научно-исследовательский институт природно-очаговых инфекций, Омск, Россия

Dynamics and structure of mortality of patients with HIV infection in the Siberian federal district in 2006–2015

O.A. Pasechnik[1], L.I. Levahina[2], A.T. Tyumentsev[2], N.D. Pitsenko[1]

[1]Omsk State Medical University, Omsk, Russia

[2]Omsk Science Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk, Russia

Резюме

Цель: изучение динамики, уровня, структуры, особенностей территориального распределения смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе в 2015 г.

Материалы и методы: наблюдательное описательно-оценочное эпидемиологическое исследование данных форм федерального статистического наблюдения субъектов Сибирского федерального округа (СФО).

Результаты: в СФО за период 2006—2015 гг. динамика смертности ВИЧ-инфицированных лиц характеризовалась высоким темпом прироста (9,21%). За весь период изучения ВИЧ-инфекции в регионе умерло 31 772 больных, из них 19,3% — в 2015 г. Показатель смертности ВИЧ-инфицированных лиц, умерших от различных причин в 2015 г., составил 31,9 на 100 тыс. населения (6153 случая). Смертность мужчин в 2,6 раза превышала смертность женщин (47,8 и 17,9 на 100 тысяч населения соответственно). Более 80% умерших ВИЧ-инфицированных лиц были городскими жителями, 99,6% были в возрасте старше 18 лет. ВИЧ-инфекция как непосредственная причина смерти была у 43,9% умерших, состоявших под диспансерным наблюдением в 2015 г. (11,2 на 100 тыс. населения), из них 98,4% умерших имели поздние стадии ВИЧ-инфекции. Среди ВИЧ-инфицированных лиц, умерших от различных причин, 47,4% имели коинфекцию туберкулеза, смертность от туберкулеза на поздних стадиях ВИЧ-инфекции составила 12,9 на 100 тыс. населения.

Распределение смертности ВИЧ-инфицированного населения по территории СФО характеризовалось неравномерностью в диапазоне от 1,3 в Республике Тыва до 52,2 в Кемеровской области.

Заключение. Наличие выраженной тенденции к росту смертности ВИЧ-инфицированного населения СФО на фоне значительной распространенности инфекции указывает на необходимость оптимизации профилактических мероприятий и системы эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: *смертность, ВИЧ-инфекция, распространенность, заболеваемость, летальность, туберкулез.*

Abstract

Objective: studying of dynamics, level, structure, features of territorial distribution of a mortality of patients with HIV-infection in the Siberian Federal District in 2015.

Materials and methods: observation descriptive and estimated epidemiological research of these forms of federal statistical observation of subjects of the Siberian Federal District (SFD).

Results: in the Siberian Federal district for the period of 2006—2015 dynamics of mortality of HIV-infected individuals was characterized by a high rate of growth (9,21%). For the entire period of study HIV infection in the region died 31772 patients, of whom 19,3 percent in 2015. The mortality rate of HIV-infected persons died from various causes in 2015 was 31.9 per 100 thousand population (6153). Male mortality is 2.6 times higher than the mortality of women (47,8 and 17,9 per 100 thousand population, respectively). More than 80% of persons died from HIV- infection were urban residents, 99,6 percent were over the age of 18 years. 43.9% of the deceased persons had the HIV-infection as a direct cause of death, they were under medical observation in 2015 (11,2 on 100 thousand population), of which 98.4% of the dead had late stage of HIV-infection. 47,4% of HIV-infected persons, who died from various causes, had coinfection of tuberculosis, mortality from tuberculosis in the later stages of HIV-infection was 12,9 per 100 thousand population.

The distribution of mortality of HIV-infected persons in the territory of the Siberian Federal district was characterized by unevenness in the range from 1,3 in the Republic of Tuva to 52,2 in the Kemerovo region.

Conclusion. The presence of a clear trend of increasing mortality of people living with HIV on the territory of the Siberian Federal district on the background of high prevalence of infection indicates the need of optimization of preventive measures and epidemiological surveillance system of HIV infection.

Key words: *mortality, HIV-infection, prevalence, incidence, mortality, tuberculosis.*

Введение

Проблема смертности среди ВИЧ-инфицированных привлекает к себе пристальное внимание в силу ряда причин, среди которых основными являются неблагоприятный прогноз течения заболевания, выраженная тенденция к росту показателя смертности, высокое число летальных исходов в когорте людей трудоспособного возраста [1, 2].

В рамках третьего поколения эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией особое внимание должно уделяться анализу смертности и летальности, которые, с одной стороны, являются объективными показателями интенсивности эпидемического процесса, а с другой — характеризуют качество оказания медицинской помощи ВИЧ-инфицированным пациентам [3].

Ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных больных в эру высокоактивной антиретровирусной терапии остается в центре внимания исследователей. При этом особый интерес вызывают причины смерти и факторы, связанные с ее повышенным риском. В основе такого интереса лежит стремление определить точки возможного приложения профилактической и лечебной работы с пациентами с тем, чтобы в дальнейшем увеличить продолжительность жизни больных и улучшить качество их жизни [4].

В Восточной Европе и Центральной Азии в период с 2000 по 2014 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции выросло на 30%. Число смертей вследствие СПИДа в регионе увеличилось более чем в три раза с 20 000 до 62 000 случаев. В 2015 г. во всем мире насчитывалось около 37 млн людей, живущих с ВИЧ. Несмотря на то, что число новых случаев ВИЧ-инфекции снизилось, ежегодно все еще имеет место неприемлемо высокое количество новых случаев ВИЧ-инфекции и смертей вследствие СПИД [5].

В настоящее время ВИЧ-инфекцию стали рассматривать как хроническое заболевание, и в научном сообществе обсуждается возможность того, что ожидаемая продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных теперь может быть приближена к общему населению [6—8].

Цель исследования — изучение динамики, уровня, структуры, особенностей территориального распределения смертности больных ВИЧ-инфекцией в Сибирском федеральном округе.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили данные форм федерального статистического наблюдения № 61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» 12 субъектов Сибирского федерального округа за 2015 г., а также данные информационных бюллетеней Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом [9] и Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения [10] .

Дизайн исследования — наблюдательное описательно-оценочное эпидемиологическое исследование.

В ходе исследования применялся общепринятый алгоритм эпидемиологического анализа с расчетом уровня и структуры заболеваемости и смертности, интенсивных (заболеваемость, распространенность) и экстенсивных показателей (показатели доли), определение тенденции эпидемического процесса [11]. Для определения статистической связи между смертностью и рядом параметров эпидемического процесса был рассчитан коэффициент корреляции Спирмена (ρ).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием возможностей пакета прикладных программ STATISTICA, version 7 (www.Statsoft.com).

Результаты и обсуждение

В 2015 г. в медицинских организациях Сибирского федерального округа состояло под диспансерным наблюдением 121 719 больных ВИЧ-инфекцией, что составило 630,1 на 100 тысяч населения, в том числе 1463 ребенка в возрасте от 0 до 7 лет (1,2% от численности состоявших на Д-учете), 602 в возрасте 8—14 лет (0,49%), 265 — подростков 15—17 лет (0,21%).

70% всех зарегистрированных больных ВИЧ-инфекцией (85 455 случаев) проживали на территории 4 субъектов СФО — Иркутская, Кемеровская, Новосибирская область, Красноярский край. Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции среди населения наблюдалась в Кемеровской (1118,8 на 100 тысяч населения) и Иркутской (977,4 на 100 тысяч населения) областях.

В 2015 г. ВИЧ-инфекция была выявлена впервые у 25 396 человек, проживающих в СФО, показатель заболеваемости — 131,5 на 100 тысяч населения. Среди впервые выявленных больных доля мужчин составила 62,2%, преобладали городские жители — 73,4%.

Многолетняя динамика заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией за период 2006—2015 гг. в СФО характеризовалась выраженной тенденцией к росту с темпом прироста 6,44%, среднемноголетний показатель составлял 85,3 на 100 тысяч населения.

За весь период наблюдения в СФО умерли 31 772 больных ВИЧ-инфекцией.

В многолетней динамике смертности ВИЧ-инфицированного населения наблюдалась также выраженная тенденция к росту, однако темп прироста смертности более чем на 40,0% превышал прирост заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией,

Тпр.=9,21% при среднемноголетнем показателе 15,9 на 100 тыс. населения (рис. 1).

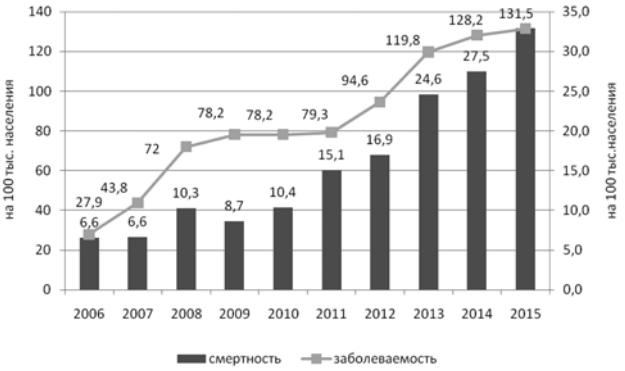


Рис. 1. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией и смертности ВИЧ-инфицированного населения в Сибирском федеральном округе

В анализируемом году было зарегистрировано 6153 случая смерти больных ВИЧ-инфекцией от разных причин, включая выявленных посмертно, показатель смертности составил 31,9 на 100 тысяч населения (табл. 1). Более половины всех случаев смерти приходилось на 2 субъекта СФО — Кемеровскую и Иркутскую области (70,0 и 56,6 на 100 тысяч населения соответственно).

Из состоявших под наблюдением в медицинских организациях СФО больных ВИЧ-инфекцией умерло 4914 больных (4,0% от состоявших под диспансерным наблюдением).

Показатель смертности ВИЧ-инфицированных, состоявших на учете в 2015 г., составил 25,4 на 100 тысяч населения. В возрастной структуре умерших преобладали лица старше 18 лет (99,5%; n=4894). Доля мужчин среди умерших составила 69,2% (n=3400), городские жители — 80,2% (n = 3943).

69,5% умерших ВИЧ-инфицированных имели 4 стадию ВИЧ-инфекции (n = 3416), 27,0% — 3 стадию ВИЧ-инфекции (n = 1327).

Таблица 1

Медико-социальная характеристика умерших больных ВИЧ-инфекцией, (Сибирский федеральный округ, 2015 г.)

Характеристика	Абс. значение	Показатель
Количество ВИЧинфицированных лиц, умерших в 2015 г., на 100 тыс. населения, из них:	6153	31,5
мужчин	4302	47,8
женщин	1851	17,9
Количество умерших, состоявших под диспансерным наблюдением, на 100 тыс. населения, из них:	4914	25,4
мужчин	3400	37,8
женщин	1514	14,7
Городские жители (доля, %)	3943	80,2
Сельские жители, из них в возрасте (доля, %):	971	19,8
0 — 7 лет	18	0,36
8 — 14 лет	2	0,04
15 — 17 лет	0	0
18 лет и старше	4894	99,6
Количество лиц, умерших от ВИЧ-инфекции, на 100 тыс. населения, из них:	2156	11,2
мужчин	1437	16,0
женщин	719	7,0
Количество умерших из числа впервые выявленных больных ВИЧ-инфекцией (доля, %):	868	3,4
в том числе посмертно	170	19,5
Количество умерших от ВИЧ-инфекции на стадии ВИЧ-инфекции (доля, %):	2156	43,9
2 стадия	20	0,92
3 стадия	14	0,6
4 стадия	2095	97,2
5 стадия	26	1,2
Количество умерших, у которых был зарегистрирован СПИД, на 100 тыс. населения	1729	8,9
Количество умерших, имевших сочетанную с туберкулезом ВИЧ-инфекцию, на 100 тыс. населения	2918	12,9

73,5% случаев смерти ВИЧ-инфицированных было зарегистрировано в Кемеровской (n = 1420), Иркутской (n = 905) областях, Алтайском крае (n = 783), Красноярском крае (n = 505) (рис. 2).

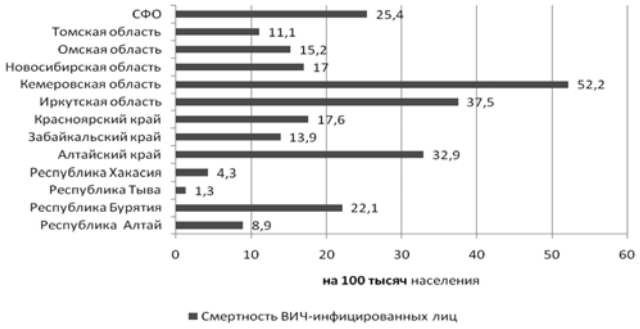


Рис. 2. Территориальное распределение показателя смертности населения, инфицированного ВИЧ, по территории СФО, 2015 г. (на 100 тысяч населения)

Показатель смертности ВИЧ-инфицированных лиц отражает число смертей, которые связаны не только с основным заболеванием — ВИЧ-инфекцией, но и с различными другими внешними причинами — насильственной смертью, травмами, отравлениями, передозировкой наркотиков, самоубийствами и другими причинами.

ВИЧ-инфекция как непосредственная причина смерти была установлена у 43,9% умерших, находившихся под наблюдением (n = 2156 больных). Таким образом, более половины больных умерли от различных внешних причин. Среди умерших от ВИЧ-инфекции 96,0% находились в стадии вторичных заболеваний 4Б, 4В, 5 (n = 2070).

В 2015 г. 19,6% больных ВИЧ-инфекцией в СФО, состоявших под диспансерным наблюдением, имели различные вторичные заболевания (n = 23871), в том числе у 4488 больных была зарегистрирована стадия СПИДа, из которых в течение года умерли 38,5% (n = 1729).

Туберкулезная инфекция является одной из наиболее часто регистрируемых патологий у больных ВИЧ-инфекцией [12, 13]. Наличие заболевания туберкулезом у ВИЧ-инфицированных лиц имеет неблагоприятный прогноз в отношении качества и продолжительности жизни, клинического состояния и эффективности лечения данной категории больных. Безусловно, оценка смертности населения, связанной с сочетанной патологией ВИЧ-инфекции и туберкулеза, позволяет судить об эффективности мероприятий в системе эпидемиологического надзора, направленных в числе прочих на профилактику туберкулеза в группах риска.

В СФО распространенность сочетанной патологии активных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции составила 65,8 на 100 тыс. населения (n = 12706). Показатель заболеваемости туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, составил 26,3 на 100 тыс. населения (n = 5057). Среди ВИЧ-инфицированных лиц, умерших в 2015 г. от различных причин, 47,4% имели коинфекцию туберкулеза (n = 2918). Смертность ВИЧ-инфицированного населения от туберкулеза на стадиях ВИЧ-инфекции 4Б,4В и 5 составила 12,9 на 100 тысяч населения (n = 2495). Территория четырех субъектов СФО (Иркутская, Кемеровская, Новосибирская области, Алтайский край) характеризовалась крайне напряженной эпидемиологической ситуацией по сочетанной патологии, где были зарегистрированы самые высокие в округе показатели распространенности и заболеваемости туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией, а также смертности.

Корреляционный анализ позволил выявить прямую сильную статистически значимую связь между смертностью ВИЧ-инфицированного населения от туберкулеза на стадиях ВИЧ-инфекции 4Б, 4В и 5 и такими параметрами эпидемического процесса, как распространенность ВИЧ-инфекции ($\rho = 0{,}930$, $p \le 0{,}05$), заболеваемость населения сочетанной патологией туберкулеза и ВИЧ-инфекции ($\rho = 0{,}916$, $p \le 0{,}05$), распространенность сочетанной патологии ($\rho = 0{,}874$, $p \le 0{,}05$).

В системе эпидемиологического надзора за ВИЧ-инфекцией изучение распространенности синдрома приобретенного иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией имеет важное значение и не только позволяет оценить качество и эффективность медицинской помощи пациентам, но и косвенно свидетельствует о распространенности ВИЧ-инфекции, давности начала эпидемии, позволяет прогнозировать динамику смертности ВИЧ-инфицированного населения.

Был рассчитан показатель распространенности ВИЧ-инфекции в стадии СПИД. В СФО в 2015 г. он составлял 23,2 на 100 тысяч населения, наиболее высокий показатель распространенности синдрома приобретенного иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией отмечен в Алтайском крае (43,9 на 100 тысяч населения), Иркутской (42,1), Новосибирской (28,2) областях, Забайкальском крае (27,5 на 100 тысяч населения). Вместе с тем, в Республике Алтай, Республике Тыва, Республике Хакасия, Томской области аналогичный показатель не превышает 2,0 на 100 тысяч населения (рис. 3).

Показатель смертности населения СФО от ВИЧ-инфекции составлял 11,2 на 100 тысяч населения, наибольшее значение этого показателя отмечено в Иркутской области (20,5 на 100 тыс. населения) и Алтайском крае (18,5 на 100 тысяч населения). Установлена прямая сильная корреляционная связь между смертностью населения от ВИЧ-инфекции и распространенностью синдрома приобретенного иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией в субъектах СФО ($\rho = 0{,}825$, $p \le 0{,}05$).

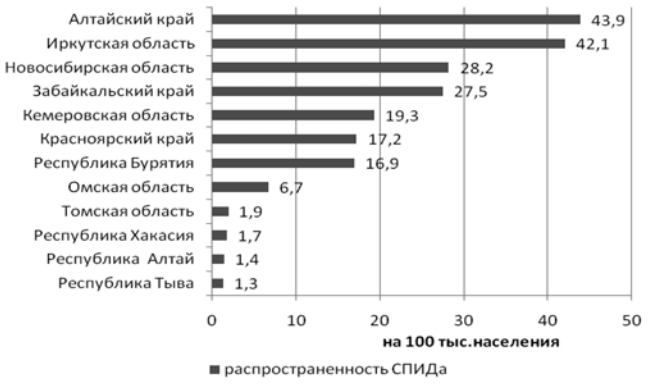


Рис. 3. Распространенность синдрома приобретенного иммунодефицита у больных ВИЧ-инфекцией на территории СФО (2015 г., на 100 тыс. населения)

Летальность от ВИЧ-инфекции является одним из показателей эффективности мероприятий по раннему выявлению и своевременной диагностике, лечению, уходу, диспансерному наблюдению больных. Годовая летальность отражает долю больных ВИЧ-инфекцией, умерших в срок до одного года с момента выявления и постановки диагноза.

В 2015 г. умерло 868 больных ВИЧ-инфекцией из выявленных в течение года, показатель летальности составил 3,4%. Среди умерших данной категории доля мужчин составила 67,7% (n = 588). Более 70,0% всех случаев смерти приходилось на четыре субъекта СФО — Красноярский край, Иркутскую, Кемеровскую, Новосибирскую области.

Среди новых случаев ВИЧ-инфекции в 2015 г. доля выявленных посмертно составила 0,7% (n = 170), из них мужчины — 74,1% (n = 126). В Кемеровской области доля посмертно выявленных случаев ВИЧ-инфекции была наибольшей — 1,5% (n = 97).

Распределение показателей смертности и летальности от ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе представлено в таблице 2.

В данном исследовании мы описали тенденции смертности ВИЧ-инфицированного населения на территории Сибирского федерального округа. СФО на протяжении многих лет характеризуется неблагополучной эпидемиологической ситуацией, большое влияние на которую оказывает выраженная тенденция к росту заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией [14, 15].

Наши данные свидетельствуют о том, что смертность ВИЧ-инфицированного населения остается значительной. Несмотря на заметный успех антиретровирусной терапии в улучшении выживаемости больных с ВИЧ-инфекцией, проблемы конкурирующих рисков в связи с ВИЧ-инфекцией сохраняются [14]. Лица, подверженные риску заражения ВИЧ, также подвержены повышенному риску смертности от причин, не связанных непосредственно с ВИЧ, в том числе от злоупотребления психоактивными веществами (алкоголь, наркотики), травм, самоубийств, отравлений. По данным исследования, в 2015 г. более половины умерших ВИЧ-инфицированных лиц умерли от внешних причин. Среди умерших, так же, как и среди заболевших ВИЧ-инфекцией, преобладали лица мужского пола, лица в возрасте старше 18 лет, городские жители.

Таблица 2

Территориальное распределение показателей смертности и летальности от ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе (2015 г.)

Территории	Смертность ВИЧ-инфицированных, на 100 тысяч населения	Доля умерших от ВИЧ-инфекции, %	Летальность от ВИЧ-инфекции, на первом году наблюдения, %	Смертность от туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, на 100 тысяч населения
Республика Алтай	8,9	31,6	2,0	2,3
Республика Бурятия	22,1	71,9	4,1	6,9
Республика Тыва	1,3	100,0	0,0	0
Республика Хакасия	4,3	39,1	3,0	1,3
Алтайский край	32,9	56,3	3,1	15,2
Забайкальский край	13,9	35,8	6,6	3,1
Красноярский край	17,6	33,3	3,2	5,7
Иркутская область	37,5	54,8	3,3	21,4
Кемеровская область	52,2	22,8	5,1	23,7
Новосибирская область	17,0	65,4	2,6	18,5
Омская область	15,2	54,3	1,9	8,0
Томская область	11,1	24,4	1,4	2,6
Сибирский федеральный округ	25,4	43,9	3,4	12,9

Заключение

Таким образом, большинство пациентов, умерших от ВИЧ-инфекции, имели глубокую иммуносупрессию, что подтверждено значительной долей случаев смерти на поздних стадиях заболевания — 4Б, 4В и 5 стадии.

Существенная доля умерших ВИЧ-инфицированных лиц была коинфицирована туберкулезом, смертность от сочетанной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции имела статистически значимую зависимость от распространенности ВИЧ-инфекции среди населения, заболеваемости сочетанной патологией и распространенности туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Сложившаяся ситуация, безусловно, требует более целенаправленного подхода к профилактике туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц, оптимизации системы эпидемиологического надзора за туберкулезом в условиях широкого распространения ВИЧ-инфекции в регионе.

Изучение территориального распределения смертности ВИЧ-инфицированного населения позволило выявить территории, где средний риск смертности больных ВИЧ-инфекцией был значительным — Иркутская, Кемеровская области, Алтайский край.

Литература

1. Баянова, Т.А. Анализ смертности населения Иркутской области на фоне эпидемии ВИЧ-инфекции / Т.А. Баянова, А.Д. Ботвинкин // Медицина в Кузбассе. — 2015. — № 4. — С. 19—23.

2. Нечаев, В.В. Характеристика летальности как показателя социальной значимости сочетанных инфекций / В.В. Нечаев [и др.]// Журнал инфектологии. — Т. 8, № 1. — 2016. — С. 51—56.

3. Мазус, А.И. Анализ смертности и выживаемости среди ВИЧ-инфицированных на территории Московского мегаполиса / А.И. Мазус [и др.] //Здоровье населения и среда обитания. — 2012. — № 6. — С. 9—13.

4. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med. 2007; 146 (2) : 87-95.

5. СПИД в цифрах 2015г [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS_by_the_numbers_2015_ru.pdf.

6. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. Ann Intern Med. 2011; 155(4) :209-16.

7. Sabin C.A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? BMC Med. 2013; 11: 251.

8. Poka-Mayap V, Pefura-Yone E.W, Kengne A.P, et al. Mortality and its determinants among patients infected with HIV-1 on antiretroviral therapy in a referral centre in Yaounde, Cameroon: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2013; 3 (7): e 003210.

9. ВИЧ-инфекция: Информационный бюллетень № 40. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом / В.В. Покровский [и др.]. — М., 2015. — 57 с.

10. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России [Электронный ресурс]. — Режим доступа: http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html.

11. Готвальд, Р.Н.Применение методов математической статистики при проведении эпидемиологического анализа / Р.Н. Готвальд, В.Л. Стасенко. — Омск.: Изд-во ОмГМА, 2002. — 69 с.

12. Сармометов, Е.В. Причины летальных исходов ВИЧ-инфицированных и продолжительность жизни больных при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза в Пермском крае / Е.В. Сармометов [и др.] // Инфекционные болезни. —2015. — Т. 13, № 1. — С. 34—38.

13. Эпидемические проявления ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа: описательное исследование / Г.А. Калачева [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 110—117.

14. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е.С. Довгополюк [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 89—93.

15. Losina E, Schackman B.R, Sadownik S.N., et al. Racial and Gender Disparities in Life Expectancy Losses Among HIV-infected Persons in the United States: Impact of Risk Behavior, Late Initiation and Early Discontinuation of Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2009; 49(10): 1570—1578.

References

1. Bayanova T.A., Botvinkin A.D. Meditsina v Kuzbasse. 2015; 4: 19-23 (in Russian).

2. Nechaev V.V.et al. Zhurnal infektologii. 2016; 1 (8): .51-6 (in Russian).

3. Mazus A.I. et al. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. 2012; 6: 9-13 (in Russian).

4. Lohse N, Hansen AB, Pedersen G, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995-2005. Ann Intern Med. 2007; 146 (2): 87-95.

5. AIDS by the Numbers 2015 [Internet]. Available from: http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/AIDS_by_the_numbers_2015.

6. Mills, EJ, Bakanda C, Birungi J, et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. Ann Intern Med. 2011; 155(4) :209-16.

7. Sabin, C.A. Do people with HIV infection have a normal life expectancy in the era of combination antiretroviral therapy? BMC Med. 2013; 11: 251.

8. Poka-Mayap V, Pefura-Yone E.W, Kengne A.P, et al. Mortality and its determinants among patients infected with HIV-1 on antiretroviral therapy in a referral centre in Yaounde, Cameroon: a retrospective cohort study. BMJ Open. 2013; 3 (7): e 003210.

9. Pokrovskiy V.V. et al. HIV-infection: Information bulletin № 40. Federal Scientific and Methodological Center for Prevention and Control of AIDS. Moscow; 2015 (in Russian).

10. Nechaeva O.B. The epidemiological situation of HIV infection in Russia [Internet]. Available from: http://mednet.ru/ru/czentr-monitoringa-tuberkuleza.html. (in Russian).

11. Gotvald R.N., Stasenko V.L. Application of Mathematical Statistics in conducting epidemiological analysis. Omsk; 2002 (in Russian).

12. Sarmometov E.V. et al. Infektsionnye bolezni. 2015; 1 (13) : 34-8 (in Russian).

13. Kalacheva G.A. et al. VICh-infektsiya i immunosupressii. 2015; 3 (7): 110-7 (in Russian).

14. Dovgopolyuk E.C. et al. VICh-infektsiya i immunosupressii. 2016; 1 (8) : 89-3 (in Russian).

15. Losina E, Schackman B.R, Sadownik S.N., et al. Racial and Gender Disparities in Life Expectancy Losses Among HIV-infected Persons in the United States: Impact of Risk Behavior, Late Initiation and Early Discontinuation of Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis. 2009; 49(10): 1570—1578.

Авторский коллектив:

Пасечник Оксана Александровна — старший преподаватель кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)65-06-54, e-mail: opasechnik@mail.ru

Левахина Лидия Игоревна — врач-эпидемиолог Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций; тел.: 8(3812)65-00-60, e-mail: lid3846@yandex.ru

Тюменцев Александр Тимофеевич — руководитель Сибирского федерального окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД Омского научно-исследовательского института природно-очаговых инфекций; к.м.н.; тел.: 8(3812)60-54-43, e-mail: mail@oniipi.org

Пиценко Наталья Дмитриевна — преподаватель кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)65-06-54, e-mail: nata_pitsenko@mail.ru.

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-93-100

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ СИСТЕМЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА И КОНТРОЛЯ ГЕПАТИТА Е НА ТЕРРИТОРИИ УМЕРЕННОГО КЛИМАТА

А.В. Полянина [1], Т.Н. Быстрова [1,2], Е.И. Ефимов [1,2]

[1] Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия
[2] Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, Россия

Scientific basis of surveillance and control of hepatitis E in the temperate climate

A.V. Polyanina[1], T.N. Bystrova [1,2], E.I. Efimov [1,2]

[1] Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia
[2] Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Цель исследования. Эпидемиологическая характеристика гепатита Е на территории среднеевропейского региона России (на примере Нижегородской области) для научного обоснования системы эпидемиологического контроля и надзора за данной инфекцией.

Материалы и методы. Исследованы образцы сывороток крови от больных с диагнозом гепатит (n=860); «условно здорового» взрослого населения, животноводов (n=3108); мигрантов из республик Средней Азии (n=160). Проведено двенадцатилетнее динамическое наблюдение за распространенностью антител к вирусу гепатита Е среди взрослого «условно здорового» населения (n=1359). Для решения вопроса о сроке давности инфицирования определена авидность антител к вирусу гепатита Е класса IgG (n=37) экспериментальной серией тест-системы производства НПО «Диагностические системы». Серологические маркеры инфицирования вирусом гепатита Е определяли методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем. РНК вируса гепатита Е в образцах фекалий свиней определяли методом ПЦР с применением экспериментального набора ООО «ИнтерЛабСервис».

Результаты. Проявления эпидемического процесса гепатита Е на территории среднеевропейского региона России характеризуются: значительной, превышающей общепринятые параметры, интенсивностью манифестного (от $0,9 \pm 0,2^0/_{0000}$ до $6,9 \pm 1,7^0/_{0000}$) и латентного компонентов ($1,03 \pm 1,0\%$ до $9,3 \pm 2,2\%$); высокой долей ГЕ (от $8,3 \pm 2,3\%$ до $13,0 \pm 2,9\%$) в этиологической структуре острых вирусных гепатитов; низкой проявляемостью; активным вовлечением в эпидемический процесс лиц в возрасте 30—49 лет, работников животноводческих комплексов (от $6,4 \pm 1,3\%$ до $31,1 \pm 0,4\%$) и предприятий мясоперерабатывающей промышленности (от $9,1 \pm 3,8\%$ до $19,1 \pm 2,9\%$), мигрантов из регионов с высокой активностью эпидемического процесса ($31,9 \pm 3,7\%$). Установлено, что работники животноводческих комплексов и предприятий мясоперерабатывающей промышленности на территории умеренного климата являются группой повышенного риска инфицирования вирусом гепатита Е. Значительная распространенность гепатита Е в

Abstract

Purpose of the study. Epidemiological characteristics of hepatitis E in the territory of the Central European region of Russia (on the example of the Nizhny Novgorod region) for the scientific justification of the system of epidemiological monitoring and surveillance of this infection.

Materials and methods. Samples of blood sera from patients with a diagnosis of hepatitis (n=860); «conditionally healthy» population, livestock keepers (n=3108); migrants from the republics of Central Asia (n=160). Twelve years of dynamic monitoring of the prevalence of antibodies to the hepatitis E virus among an adult «conditionally healthy» population (n=1359). To resolve the issue of the prescription period for infection, the avidity of IgG antibodies to the hepatitis E virus (n=37) was determined by an experimental series of the test system produced by «Diagnostic Systems». Serological markers of hepatitis E virus infection was determined by ELISA using commercial test kits. For the detection of HEV RNA in faeces samples of pigs analyzed by PCR using an experimental set of «Interlabservice».

Results. Manifestations of the epidemic process the hepatitis E in Russia Central European region are characterized by: substantially higher than the conventional parameters, the intensity of the manifest (from $0,9 \pm 0,2^0/_{0000}$ to $6,9 \pm 1,7^0/_{0000}$), and the latent components (from $1,03 \pm 1,0\%$ to $9,3 \pm 2,2\%$); a high proportion of the hepatitis E (from $8,3 \pm 2,3\%$ to $13,0 \pm 2,9\%$) in the etiological structure of acute viral hepatitis; low manifestation; active involvement of the epidemic process in persons aged 30-49 years, workers of livestock farms (from $6,4 \pm 1,3\%$ to $31,1 \pm 0,4\%$) and enterprises in the meat industry (from $9,1 \pm 3,8\%$ to $19,1 \pm 2,9\%$) and migrants from regions with high activity of epidemic process ($31,9 \pm 3,7\%$). Workers of cattle-breeding complexes and the enterprises of meat processing industry in areas of temperate climate are at high risk of hepatitis E infection. A significant prevalence of hepatitis E in the human population non-endemic regions may be due not only to importation of infection from endemic areas, but also by contact with animals and/or possible ingestion of insufficiently cooked meat that in the conditions of sporadic morbidity is indicative of

популяции людей неэндемичных регионов может быть обусловлена не только завозом инфекции с эндемичных территорий, но и контактами с животными и/или возможным употреблением в пищу недостаточно термически обработанного мяса, что в условиях спорадической заболеваемости свидетельствует о преимущественно зоонозном характере гепатита Е в рамках реализации фекально-орального механизма передачи инфекции.

Заключение. Проведенное исследование позволило охарактеризовать эпидемиологические особенности гепатита Е на территории среднеевропейского региона России и послужило основой для разработки системы эпидемиологического надзора и контроля дифференцированно для данной нозологической формы.

Ключевые слова*: гепатит Е, манифестный и латентный компоненты эпидемического процесса, превалентность, инцидентность, эпидемиологический надзор.*

mainly zoonotic nature of hepatitis E in the framework of realization of fecal-oral mechanism of transmission.

Conclusion. The conducted research allowed to characterize the epidemiological features of hepatitis E in the territory of the Central European region of Russia and served as the basis for developing a system of epidemiological supervision and control for this differentiated nosology.

Key words*: hepatitis E, symptomatic and latent components of the epidemic process, prevalence, incidence, epidemiologic supervision.*

Введение

В настоящее время важной и актуальной задачей является изучение закономерностей распространения гепатит Е-инфекции, этиологическая самостоятельность которой была доказана в начале 1980-х гг. Одним из ключевых моментов в изучении гепатита Е (ГЕ) стал пересмотр этиологии водной вспышки вирусного гепатита в Индии (г. Нью-Дели, 1955—1956 гг.), в которую было вовлечено более 30 тысяч человек. В республиках Средней Азии в 1984—1988 гг. были зафиксированы аналогичные вспышки, когда показатели заболеваемости ГЕ в отдельных районах превышали 2000 на 100 тысяч населения. Наиболее грозным клиническим признаком во время эпидемии стала исключительно высокая смертность среди беременных женщин, достигавшая 25—30% [1—3].

Основной проблемой, препятствующей изучению ГЕ, было отсутствие диагностических тест-систем для детекции маркеров ГЕ. Диагностику осуществляли методом иммуноэлектронной микроскопии и исключения других известных вирусных гепатитов. Появление в последующие годы иммуноферментных тест-систем, позволяющих выявлять антитела к вирусу гепатита Е (ВГЕ), активизировало изучение различных аспектов ГЕ.

Современная эпидемиологическая характеристика ГЕ определяется типом территории. По интенсивности эпидемического процесса ГЕ принято деление территорий на эндемичные и неэндемичные, что основано на резко выраженной неравномерности распространения этой инфекции.

В течение длительного времени считалось, что ГЕ распространен только на территориях тропического и субтропического климата, обусловливая крупные вспышки водного характера и многочисленные спорадические случаи в основном среди взрослого населения, а также высокую заболеваемость и смертность беременных. Эти территории в научной литературе принято относить к эндемичным по ГЕ. Ежегодно в мире ВГЕ инфицируются 20 млн человек, в том числе у 3,3 млн развивается клинически выраженная картина, из них более 56 000 случаев болезни заканчиваются летально [4]. По экспертной оценке ВОЗ, в эндемичных регионах среди взрослого населения ГЕ является доминирующим, составляя более 50% в структуре острых вирусных гепатитов (ОВГ) [5].

Литературные данные об эпидемиологических закономерностях распространения ГЕ на территориях умеренного климата, которые в научной литературе принято называть неэндемичными, крайне ограничены. В развитых странах Европы предполагалась возможность развития исключительно завозной ГЕ-инфекции у лиц, незадолго до заболевания выезжавших в эпидемически неблагополучные регионы. Соответственно, ГЕ рассматривали как одну из причин «импортируемого гепатита», или «гепатита путешественников». Доля ГЕ в структуре гепатитов, развивавшихся у выезжавших в эндемичные регионы, достигает 25%. Однако в последние годы среди населения Европы увеличилось количество зарегистрированных случаев ГЕ, не связанных с выездом в эндемичные регионы. Такие случаи заболевания получили обозначение — «автохтонный» ГЕ (греч. autochthon — «местный, коренной»). Имеются клинические описания автохтонного гепатита Е в Германии, Англии, Дании, Франции, Нидерландах, Японии, России [6—8]. Как правило, инфицирование людей на неэндемичных территориях обусловлено распространенными в Европе и США третьим и четвертым генотипами ВГЕ, выделенного от диких и домашних свиней, других животных, а также от людей, употреблявших в пищу недостаточно термически обработанную свинину. Выявление анти-

тел к ВГЕ у 0,4—24,2% населения, проживающего на неэндемичных территориях, обнаружило, что при отсутствии заболеваемости часть населения инфицируется ВГЕ [9, 10]. Предположение о том, что ГЕ может быть зоонозом, впервые высказано М.С. Балаяном, а позже подкреплено данными по обнаружению ВГЕ и антител к ВГЕ у различных птиц и животных (куры — до 18%; свиньи — от 0,5 до 70%; кошки, кабаны и др.) [9].

В настоящее время имеются сведения о значительной спорадической распространенности ГЕ как на эндемичных, так и на неэндемичных территориях, о повышенной частоте обнаружения маркеров инфицирования ВГЕ у лиц, в чью профессиональную обязанность входит работа с животными, о возникновении групповой заболеваемости ГЕ людей после употребления в пищу сырого или недостаточно термически обработанного мяса и печени животных [9, 13].

На территории России сведения о наличии маркеров инфицирования ВГЕ у животных и лиц, осуществляющих уход за ними, крайне ограничены и носят разрозненный характер. В то же время результаты проведенных единичных исследований продемонстрировали наличие антител к ВГЕ у населения различных территорий России без регистрации заболеваемости манифестными формами ГЕ в регионах, что, в свою очередь, свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между показателями превалентности и инцидентности [9, 13].

Цель исследования — эпидемиологическая характеристика ГЕ на территории среднеевропейского региона России (на примере Нижегородской области) для научного обоснования системы эпидемиологического контроля и надзора за данной инфекцией.

Материалы и методы

Для выявления доли ГЕ в структуре ОВГ и интенсивности манифестного компонента инфекции проведено исследование клинического материала (сыворотка крови, образцы стула) от всех больных с явлениями гепатита, поступивших в инфекционные стационары г. Нижнего Новгорода и г. Дзержинска в разные эпидемические периоды. В Дзержинске исследование проводилось в 2007 г. на пике заболеваемости гепатитом А (ГА), а в Нижнем Новгороде — в год, когда отмечались минимальные показатели заболеваемости как ГА, так и ОВГ в целом (2009 г.). Под наблюдением находилось 860 больных в возрасте от 17 до 73 лет.

С целью изучения распространенности ГЕ среди отдельных контингентов населения и выявления групп повышенного риска инфицирования ГЕ под наблюдением находились сотрудники девяти животноводческих комплексов (3 свиноводческих хозяйства, 4 фермы крупного рогатого скота, 2 птицефабрики) и двух предприятий мясоперерабатывающей промышленности, а также лица, имеющие в личном подсобном хозяйстве свиней и крупный рогатый скот (КРС). В каждом хозяйстве работники подразделялись на две группы: имеющие (группа № 1) и не имеющие контакт с животными (группа № 2). Перед забором крови проводилось анкетирование работников с указанием, кроме паспортных данных, профессии; места проживания с оценкой степени контакта с животными с учетом фекально-орального механизма передачи инфекции; длительности контакта; пребывания на эндемичной по ГЕ территории; наличие животных в личном подсобном хозяйстве. Всего обследовано 1712 человек. Для оценки интенсивности латентного компонента эпидемического процесса ГЕ проведено динамическое наблюдение (с 2003 по 2014 г.) за распространенностью антител к ВГЕ среди «условно здорового» населения (n = 1359). Для решения вопроса о сроке давности инфицирования ВГЕ определена авидность антител к ВГЕ класса IgG (n = 37).

Для изучения роли свиней в качестве источника инфекции для работников, осуществляющих уход за свиньями, были исследованы на наличие РНК ВГЕ 44 образца фекалий поросят в возрасте от 0 до 1 года, которые были сгруппированы в соответствии с возрастом животных (0—32 дня, 33—110 дней, 111—150 дней, 151—180 дней и старше 180 дней).

Для изучения возможности завоза ГЕ с эндемичных территорий проведено обследование граждан в возрасте от 18 до 50 лет, прибывших на территорию Нижегородской области из Китая и республик Средней Азии (n = 160).

Серологическое тестирование сывороток крови проводили методом твердофазного ИФА с использованием коммерческих тест-систем (АО «ВекторБест», НПО «Диагностические системы») на наличие антител к вирусу гепатита Е класса IgM и IgG. Авидность антител к ВГЕ класса IgG определяли экспериментальной серией тест-системы производства НПО «Диагностические системы».

Для выявления РНК ВГЕ использовали экспериментальный набор реагентов ООО «ИнтерЛабСервис». РНК вируса выделяли из 50 мкл осветленных экстрактов фекалий с применением стандартного набора для выделения нуклеиновых кислот «АмплиСенс Рибо-Сорб» фирмы «ИнтерЛабСервис», ОТ-ПЦР проводили с использованием набора «Реверта-L», амплификацию — с помощью экспериментального набора реагентов ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Обработка материала проводилась на персональном компьютере с использованием прикладных программ Excel 2003 и Word 2003. При статис-

тической обработке материала были использованы методы вариационной статистики, оценки достоверности различий показателей (t-критерий Стьюдента, критерий χ^2), коэффициента корреляции (r). Относительные показатели представлены как P±2m. Для оценки тенденции развития эпидемического процесса применен метод наименьших квадратов. Достоверными считали результаты, если ошибка в 2,6 — 3 раза превышала искомый показатель, а $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В своем исследовании мы руководствовались общепринятым понятием эпидемиологического надзора, который (по определению Б.Л. Черкасского) представляет собой систему динамического и комплексного слежения за эпидемическим процессом инфекционной болезни на определенной территории, включающую сбор, передачу, обработку, анализ и оценку эпидемиологической информации в целях разработки и коррекции рекомендаций (управленческих решений) по рационализации и повышению эффективности профилактических и противоэпидемических мероприятий и формированию эпидемического прогноза [14].

Традиционно система эпидемиологического надзора (ЭН) включает в себя три подсистемы: информационного обеспечения, эпидемиологической диагностики и управленческую (организационную).

Блок информационного обеспечения в нашем исследовании формировался на основе результатов эпидемиологического, серологического, социально-экологического и клинического мониторинга за ГЕ. Задачами последнего были: ранняя диагностика, выявление и регистрация больных ГЕ (т.е. обследование на наличие антител к ВГЕ класса IgM) при обращении за медицинской помощью пациентов с явлениями гепатита, больных гепатитами неуточненной этиологии, пациентов с поражением гепатобилиарной системы, а также оценка тяжести течения болезни у лиц с лабораторно подтвержденным диагнозом.

В результате проведенного исследования установлено преобладание доли ГА в структуре ОВГ, которая, по среднемноголетним данным, составила 66,9±1,4% и 51,5±1,7% соответственно. Полученные результаты проиллюстрировали, что по среднемноголетним показателям регистрируемой заболеваемости ОВГ как Нижний Новгород, так и Дзержинск относятся к территориям со средней интенсивностью эпидемического процесса (ЭП).

Следует отметить, что в обоих городах неожиданно высокой оказалась доля ГЕ, которая составила от 8,3±2,9% до 13,0±2,9%, уступая в 1,4 раза аналогичному показателю в условиях спорадической заболеваемости на территории с высокой активностью эпидемического процесса ГЕ [15].

В нашем исследовании частота обнаружения ГЕ у больных вирусными гепатитами варьировала от 1,5±1,0% до 3,5±1,5%, в микст-вариантах с гепатитами А, В, С — от 4,8±2,9% до 11,5±2,9% случаев. Чаще встречалось сочетание ГЕ с парентеральными гепатитами В и С (57,1±18,7%), в двух случаях отмечено сочетание ГЕ и ГА, у одного больного выявлены маркеры сразу четырех гепатитов — ГЕ, ГА, ГВ и ГС.

В результате проведенного эпидемиологического анализа установлена однонаправленность в тенденциях манифестного компонента эпидемического процесса ГЕ и ГА. В период периодического подъема заболеваемости ГА ($40,0±4,2^0/_{0000}$) возрастает доля ГЕ в структуре ОВГ до 13,0±2,9%, а показатель инцидентности до $6,9±1,7^0/_{0000}$; в межэпидемический период (ГА-$4,4±0,6^0/_{0000}$) эти показатели снижаются до 8,3±2,3% и $0,9±0,2^0/_{0000}$ соответственно.

Немаловажным является изучение возрастной структуры больных. Согласно литературным данным, заболеваемость ГЕ регистрируется преимущественно среди взрослого населения в возрасте старше 20 лет. В нашем исследовании также выявлена эта закономерность. Следует отметить, что манифестные формы ГЕ возникали только у взрослого населения, преимущественно в возрастных группах 40 — 49 лет, 30 — 39 лет и 20 — 29 лет (31,0±8,6%; 27,6±8,3% и 24,1±7,9% соответственно). Заболеваемость не имела различий по гендерному признаку, в 40% случаев отмечено среднетяжелое течение болезни.

В анамнезе у 60% пациентов имелись сведения об употреблении в пищу недостаточно термически обработанного мяса или овощей и фруктов, приобретенных на овощных рынках, куда они поступили из республик Средней Азии — территории с высокой интенсивностью эпидемического процесса ГЕ.

С включением ГЕ как отдельной нозологической формы в официальную статистическую отчетность (ф.2) с 2013 г. заболеваемость данной инфекцией стала регистрироваться в разных регионах России (показатель инцидентности $0,06^0/_{0000}$ в 2013 г.; $0,08^0/_{0000}$ в 2014 г.; $0,07^0/_{0000}$ в 2015 г.; $0,08^0/_{0000}$ в 2016 г.). Вместе с тем, на многих территориях РФ данная нозологическая форма до настоящего времени не регистрируется.

Отдельные исследования, проведенные среди различных групп населения на неэндемичных территориях, в том числе России, продемонстрировали наличие антител к ВГЕ у лиц, не выезжающих в эндемичные регионы. Выявление анти-ВГЕ, при отсутствии регистрируемой заболеваемости ГЕ в стране, является свидетельством контакта части населения с вирусом. Кроме того, нельзя исключить определенный вклад инаппарантных форм

инфекции в формирование иммунной прослойки [9, 10, 13, 16].

С целью выявления скрытопротекающего компонента эпидемического процесса нами изучена распространенность антител к ВГЕ среди различных контингентов населения. Проведенное сероэпидемиологическое исследование не только позволило выявить неравномерность в частоте обнаружения антител к ВГЕ среди различных контингентов населения, но и выделить группы повышенного риска инфицирования ВГЕ.

Для динамического наблюдения за распространенностью ВГЕ среди населения Нижегородского региона взято три разных периода времени с интервалами в 5—6 лет. Серологический мониторинг ВГЕ среди взрослого «условно здорового» населения Нижнего Новгорода продемонстрировал увеличение количества серопозитивных лиц от 1,03±1,0% в 2003 г. до 9,3±2,2% в 2014 г. (рис. 1), что свидетельствует о росте интенсивности латентного компонента ЭП ГЕ. Следует отметить, что у 94,5±3,7% серопозитивных лиц обнаружены высокоавидные антитела (средний индекс авидности анти-ВГЕ составил 56,8%), что указывает на давность инфицирования.

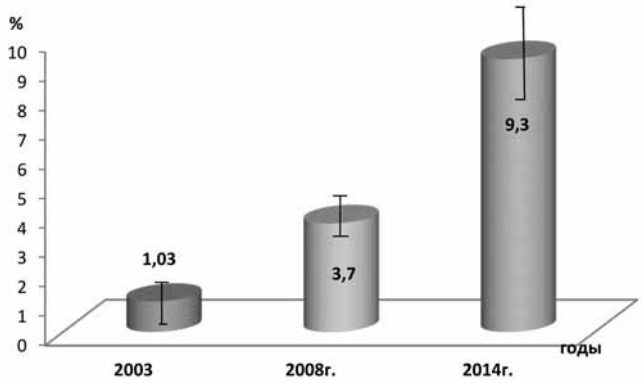


Рис. 1. Динамика распространенности анти-ВГЕ Ig G среди «условно здорового» взрослого населения г. Нижнего Новгорода (на 100 исследований)

Необходимо отметить, что изучение распространенности анти-ВГЕ среди населения Нижегородской области на протяжении 12 лет не выявило серопозитивных лиц среди детей, что расходится с данными, полученными И.А. Потемкиным в Московской области, где до 2% детей в возрасте 0—4 лет имеют антитела к ВГЕ [17].

Таким образом, проведение целенаправленного серологического мониторинга должно стать неотъемлемой частью системы ЭН за ГЕ, позволяющего оценить пространственные и временные характеристики ГЕ-инфекции на различных территориях, как среди совокупного населения, так и в отдельных возрастных, социально-профессиональных группах и коллективах.

Настоящий период времени характеризуется стремительным увеличением потока рабочей миграции в Россию из стран ближнего и дальнего зарубежья, что влечет за собой потенциальную возможность заноса различных инфекционных заболеваний, в том числе и ГЕ, на территорию РФ. В этих условиях социально-экологический мониторинг приобретает первостепенное значение и позволяет выявить условия, обеспечивающие циркуляцию ВГЕ и способствующие распространению инфекции, а также определить территории, группы и факторы риска заражения ГЕ.

Так, в ходе исследований установлена высокая частота обнаружения маркеров ГЕ у лиц, прибывших в г. Нижний Новгород из республик Средней Азии и Китая, характеризующихся высокой активностью эпидемического процесса гепатита Е. Анти-ВГЕ IgG среди мигрантов выявлены в 31,9±3,7% случаев, ранние антитела (анти-ВГЕ IgM) — в 8,1±2,2%, что свидетельствует о возможности завоза ГЕ-инфекции с указанных территорий. Необходимо отметить увеличение частоты выявления антител к ВГЕ с возрастом мигрантов из республик Средней Азии. Полученные нами результаты сопоставимы с данными Н.С. Мальцевой по Хабаровскому краю [18].

При ГА сохранение возбудителя в природе как вида обеспечивается непрерывной циркуляцией в человеческой популяции и высокой устойчивостью ВГА к действию факторов внешней среды. С ГЕ перспективным является изучение резервуара ВГЕ среди животных и роли их в качестве источника инфекции для человека. В связи с этим нами была изучена распространенность данной инфекции среди отдельных категорий населения, в профессиональную деятельность которых входит уход за животными.

Частота обнаружения маркеров ГЕ среди работников животноводческих хозяйств варьировала в зависимости от вида хозяйства и территории, на которой оно располагалось (рис. 2). Наибольшее количество серопозитивных выявлено среди работников свиноводческих хозяйств (31,0±4,1%), в меньшей степени — среди сотрудников птицефабрик области (6,4±1,3%) и работников ферм, осуществляющих уход за крупным рогатым скотом, — 7,1±2,1%.

Серопревалентность ГЕ среди работников свиноводческих комплексов колебалась от 15,6±6,4% до 31,1±4,1%, превышая в 6,5 раза ($p<0,005$) аналогичные показатели в контрольной группе. Полученные данные согласуются с результатами исследований, проведенных на неэндемичной территории Ровенской области Украины, где антитела к ВГЕ класса IgG выявлены у 18,9% работников

свинофермы [16]. Следует отметить, что ранние антитела (анти-ВГЕ IgM) обнаружены в 3,3±1,8% – 13,1±4,3% случаев с преобладанием у работников 30 – 39 лет (14,7%±4,2%). Это обстоятельство, по нашему мнению, свидетельствует о постоянной циркуляции вируса среди указанных категорий трудящихся.

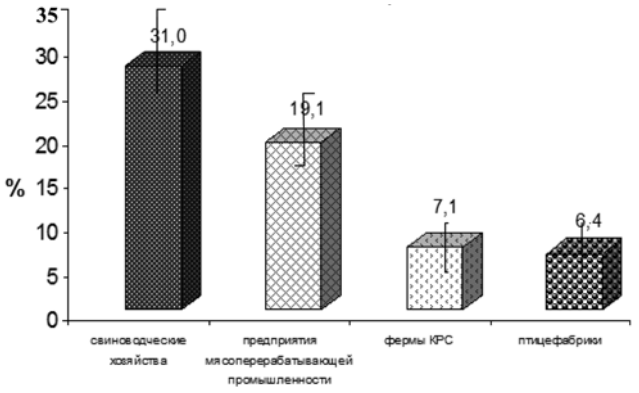


Рис. 2. Частота выявления анти-ВГЕ IgG среди сотрудников животноводческих хозяйств и предприятий мясоперерабатывающей промышленности (на 100 исследований)

Динамическое наблюдение за свиноводами выявило, что спустя десять месяцев после первичного обследования анти-ВГЕ IgM полностью заменились на анти-ВГЕ IgG у 60% сотрудников, что, в свою очередь, подтверждает специфичность результатов по обнаружению антител к ВГЕ с применением используемых для диагностики тест-систем.

Установлены статистически достоверные различия ($p<0,005$) в частоте серопозитивных лиц в зависимости от возраста животных, за которыми осуществляется уход. Так, наибольшее количество положительных проб обнаружено среди лиц, занятых уходом за свиньями в возрасте 3 – 5 мес., – 54,5±3,3%, (32 – 110 дней – 42,9% и 151 – 180 дней – 40,0%).

Частота обнаружения анти-ВГЕ IgG среди работников ферм, осуществляющих уход за крупным рогатым скотом, колебалась от 2,6±2,1% до 14,8±4,8% в зависимости от района обследования, с превалированием возрастной группы 20 – 29 лет (13,8±6,4%). В отличие от птицефабрик, на фермах крупного рогатого скота маркеры ГЕ имели только лица группы № 1, т.е. имеющие контакт с животными (8,7±2,5%), в частности доярки (8,3 ±3,2%) и скотники (20,0±3,1%).

Не выявлено статистически достоверной разницы в частоте выявления анти-ВГЕ IgG у сотрудников птицефабрик, имеющих и не имеющих контакт с птицей (6,7±1,7% и 6,0±1,9% соответственно, $p<0,05$). Однако анти-ВГЕ IgM в 4,2 раза чаще выявлялись в группе № 1. В целом, у сотрудников птицеводческих хозяйств маркеры острой ГЕ-инфекции выявлены в 3,8±0,9% случаев.

На предприятиях мясоперерабатывающей промышленности при свиноводческих хозяйствах анти-ВГЕ IgG обнаруживались реже в 1,6 – 2,1 раза. Так, инфицированность данного контингента достигала 19,1±2,9%. Важно отметить, что наиболее часто антитела к ВГЕ выявлялись у сотрудников 20 – 29 лет (33,3±11,1%), 30 – 39 лет (32,4±8,0%) и старше 50 лет (37,0±7,1%). Выявлена зависимость инфицированности ВГЕ от рода деятельности на данных предприятиях, которая была наибольшей у сотрудников убойных цехов (20,5±6,5%) и первичной обработки туш (20,2±6,8%). Установлена прямая корреляционная связь между инфицированностью ВГЕ лиц, осуществляющих уход за животными, и сотрудников предприятий мясоперерабатывающей промышленности ($r=0,6$). Частота положительных находок (анти-ВГЕ IgG) возрастала с увеличением стажа работы, как в свиноводческих хозяйствах, так и на предприятиях мясоперерабатывающей промышленности. При стаже работы до 5 лет инфицированными становятся 17,5±4,3%, при стаже более 25 лет – 50,0±2,3% сотрудников. На этом основании работники животноводческих хозяйств и предприятий мясоперерабатывающей промышленности могут быть отнесены к группе повышенного риска инфицирования ВГЕ.

Если рассматривать ГЕ как зооноз, то об активности эпидемического процесса нельзя судить лишь по распространенности серологических маркеров инфекции среди совокупного населения или даже отдельных контингентов населения определенной территории. Для подтверждения возможности инфицирования людей от различных видов животных необходимо проведение комплексных исследований, направленных на выявление источника инфекции в каждом конкретном животноводческом предприятии.

Для изучения роли свиней в качестве источника инфекции для работников, осуществляющих уход за животными, исследовали образцы фекалий животных методом ОТ-ПЦР. В 17,2±7,0% случаев выявлена РНК ВГЕ. Все находки вируса приходились на возрастную группу свиней 110 – 150 дней жизни (100%). Важно отметить, что именно при уходе за свиньями этого возраста (110 – 150 дней) достоверно чаще инфицируется персонал свиноферм – 54,5±3,3% против 26,7±4,2% (0 – 32 дня) ($p=0,001$). Это обстоятельство позволяет предполагать роль свиней как источников инфекции для лиц, осуществляющих уход за ними.

Таким образом, проведенные комплексные исследования на территории умеренного климата (на примере Нижегородской области) позволили определить долю гепатита Е в структуре ОВГ,

показать вариабельность частоты обнаружения антител к ВГЕ среди разных контингентов населения, выявить группы повышенного риска инфицирования ВГЕ, доказать роль сельскохозяйственных животных в качестве источника инфекции что, в свою очередь, позволило охарактеризовать эпидемиологические особенности данной инфекции и послужили теоретической основой для разработки системы эпидемиологического надзора и контроля дифференцированно для этой нозологической формы

Выводы

1. Получены данные о значительной циркуляции ВГЕ среди взрослого населения Нижегородской области, что ставит под сомнение правомерность отнесения территорий умеренного климата к неэндемичным по данной инфекции.

2. Динамическое наблюдение за латентным компонентом эпидемического процесса на конкретной территории умеренного климата свидетельствует о росте распространенности инфекции, вызванной ВГЕ.

3. Установлена высокая инфицированность ГЕ животноводов и работников предприятий мясоперерабатывающей промышленности; частота обнаружения антител к ВГЕ колебалась от 6,4% до 31,1%, была наибольшей среди работников свиноводческих хозяйств и увеличивалась со стажем работы. На этом основании работники животноводческих хозяйств и предприятий мясоперерабатывающей промышленности могут быть отнесены к группе повышенного риска инфицирования вирусом гепатита Е. Увеличение серопревалентности ВГЕ у лиц, ухаживающих за животными, является неблагоприятным прогностическим маркером инфицирования для сотрудников предприятий мясоперерабатывающей промышленности и лиц, употребляющих в пищу недостаточно термически обработанное мясо этих животных.

4. Значительная распространенность ГЕ в популяции людей неэндемичных регионов может быть обусловлена не только завозом инфекции с эндемичных территорий, но и контактами с животными и/или возможным употреблением в пищу недостаточно термически обработанного мяса, что в условиях спорадической заболеваемости свидетельствует о преимущественно зоонозном характере ГЕ в рамках реализации фекально-орального механизма передачи инфекции.

5. Первоочередными параметрами ЭН за ГЕ должны явиться:

— внедрение в ЭН за вирусными гепатитами на территории России определения анти-ВГЕ IgM у больных, поступающих в стационары с первоначальным диагнозом «вирусный гепатит», что должно послужить основой для постановки этиологического диагноза ГЕ и, как следствие, изучение количественных и качественных параметров эпидемического процесса инфекции на различных территориях страны;

— обследование групп риска на маркеры ГЕ (работники животноводческих хозяйств и предприятий мясоперерабатывающей промышленности);

— взаимодействие с ветеринарной службой по вопросам профилактики ГЕ, в частности проведение профилактической дезинфекции на животноводческих фермах перед переводом молодняка в помещения для постоянного пребывания, своевременный отъем поросят от свиноматок и раздельное их содержание строго по возрастам. Проведение санитарно-просветительской работы среди животноводов и работников мясоперерабатывающих предприятий о мерах профилактики ГЕ.

Литература

1. Балаян М.С. Вирусный гепатит Е / М.С. Балаян // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1995. — Т. 5, № 2. — С. 32—37.

2. Михайлов, М.И. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика) / М.И. Михайлов, И.В. Шахгильдян, Г.Г. Онищенко — М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2007. — 352 с.

3. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. Virus Res. 2011. 161(1): 3-14.

4. Гепатит Е. Информационный бюллетень. Июль 2016г. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru.

5. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus infection and susceptibility. A systematic Review. WHO/IVB/10.14. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru.

6. Harry R Dalton, R. Bendal, Samreen Ijaz, Malcolm Banks. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. The Lancet Infection Diseases. Russian edition. 2010. Jan.-Febr; 1 (1): 66-77.

7. Эсауленко, Е.В. Спорадические и групповые завозные случаи гепатита Е в Санкт-Петербурге / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал микробиологии — 2013. — № 1. — С. 38—41.

8. Кюрегян, К.К. Заболеваемость острым гепатитом Е в Российской Федерации / К.К. Кюрегян [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2014. — № 2. — URL: https://science-educaition.ru/ru/article/view?id=12499 (дата обращения 20.03.2017).

9. Полянина, А.В. Эпидемиологическая характеристика гепатита Е на территории среднеевропейского региона России : автореф. дисс...канд. мед. наук / А.В. Полянина. — Н. Новгород: НижГМА, 2012. — 20 с.

10. Семененко, Т.А. Оценка интенсивности циркуляции вируса гепатита Е на территории России / Т.А. Семененко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 1. — С. 15—22.

11. Bonnet D., Kamar N., Izopet J., Alric L. Hepatitis E: an emerging disease // Rev. Med. Interne. 2012. V. 33(6): 328-334.

12. Балаян, М.С. Вирус гепатита Е у животных / М.С. Балаян // Мир вирусных гепатитов. — 2000. — № 1. — С. 3—4.

13. Быстрова, Т.Н. Качественные и количественные параметры эпидемического процесса гепатит Е-инфекции на территории Среднеевропейского региона России / Т.Н. Быстрова, А.В. Полянина, О.Н. Княгина // Мир вирусных гепатитов. — 2010. — № 1. — С. 15—19.

14. Черкасский, Б.Л. Эпидемиологический словарь / Б.Л. Черкасский. — М., 2001. — 84 с.

15. Рахимов, С.Г. Эпидемиологические особенности гепатитов А и Е в организованных воинских коллективах, дислоцированных на территории с высокой активностью эпидемического процесса: автореф. дисс.... канд. мед. наук / С.Г. Рахимов. Н.Новгород: НижГМА, 2005. — 24 с.

16. Хоронжевская, И.С. Широта распространения маркеров гепатита Е среди разных групп населения Ровенской области Северо-западной части Украины / И.С. Хоронжевская [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2012. — Т. 2, № 1—2. — С. 464—465.

17. Потемкин, И.А. Распространенность маркеров гепатита Е у детей / И.А. Потемкин [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2015. — № 2. — С. 38—46.

18. Мальцева, Н.С. Частота выявления антител к вирусу гепатита Е на территории г. Хабаровска / Н.С. Мальцева, И.С. Старостина, С.А. Кузнецова // Мир вирусных гепатитов. — 2009. — № 3. — С. 9.

References

1. Balayan M.S. Viral hepatitis E. Ross. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol.[Ros. Zh. gastroenterol., gepatol., koloproktol.] 1995; 5 (2): 32-37. (in Russian).

2. Mikhaylov M.I., Shakhgil'dyan I.V., Onishchenko G.G. Enteral viral hepatitis (etiology, epidemiology, diagnosis, prevention). Moscow: FGOU «VUNMTs Roszdrava», 2007; 352 p. (in Russian)

3. Khuroo M.S. Discovery of hepatitis E: the epidemic non-A, non-B hepatitis 30 years down the memory lane. Virus Res. 2011. 161(1): 3-14.

4. Hepatitis E. Newsletter. July 2016. Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru.

5. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus infection and susceptibility. A systematic Review.WHO/IVB/10.14. Availablefrom:http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/ru.

6. Harry R Dalton, R. Bendal, Samreen Ijaz, Malcolm Banks. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. The Lancet Infection Diseases. Russian edition. 2010. Jan.-Febr; 1 (1): 66-77.

7. Esaulenko E.V. Malinnikova E.Yu., Peradze Kh.D., Yakovlev A.A., Mikhaylov M.I. Sporadic and group imported cases of hepatitis E in St. Petersburg. Zhurnal mikrobiologii [Journal of Microbiology]. 2013; 1: 38-41. (in Russian).

8. Kuregyan K.K., Malinnikova E.Yu., Diarrasuba A., Mohammed A.M.E., Zemlyansky OA, Polyakov A.D. The incidence of acute hepatitis E in the Russian Federation. [Zabolevaemost' ostrym gepatitom E v Rossijskoj Federacii] Modern problems of science and education.2014; 2. URL: https://science-educaition.ru/en/article/view?id=12499

9. Polyanina A.V. Epidemiologicheskaya harakteristika gepatita E na territorii sredneevropejskogo regiona Rossii [Epidemiological characteristics of hepatitis E in the Central European region in Russia] [dissertation]. Nizhny Novgorod (Russia): Nizhny Novgorod Medical Academy; 2012. 20 p (in Russian).

10. SemenenkoT.A., Borisova V.N., Zubkin M.L., Shilova V.S., Nikitina G.Yu., Kudryavtseva E.N. Evaluation of the intensity of the circulation of the virus of hepatitis E in Russia. Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika. [Epidemiology and vaccine prophylaxis]. 2013; Vol. 1: 15-22. (in Russian).

11. Bonnet D., Kamar N., Izopet J., Alric L. Hepatitis E: an emerging disease // Rev. Med. Interne. 2012; 33 (6): 328-34.

12. Balayan M.S. Hepatitis E virus in animals. Mir virusnykh gepatitov [World of viral hepatitis number]. 2000; 1: 3-4. (in Russian).

13. Bystrova T.N., Polyanina A.V., Knyagina O.N. Qualitative and quantitative parameters of the epidemic process of hepatitis E infection in the Central European region of Russia. Mir virusnykh gepatitov [World of viral hepatitis]. 2010; 1: 15-9. (in Russian).

14. Cherkassky B.L. Epidemiological dictionary. Moscow; 2001 (in Russian).

15. Rakhimov S.G. Epidemiologicheskie osobennosti gepatitov A i E v organizovannyh voinskih kollektivah, dislocirovannyh na territorii s vysokoj aktivnost'yu ehpidemicheskogo processa [Epidemiological features of hepatitis A and E in organized military collectives deployed in a territory with a high activity of the epidemic process] [dissertation]. Nizhny Novgorod (Russia): Nizhny Novgorod Medical Academy; 2005. 24 p (in Russian).

16. Khoronzhevskaya IS, Martynyuk GA, Shevchenko GN, Reznikov AP, Stakhanovskaya LI, Mulyar AS, Romanchuk OA, Kruchok VM. Shirota rasprostraneniya markerov gepatita E sredi raznyh grupp naseleniya Rovenskoj oblasti Severo-zapadnoj chasti Ukrainy [The breadth of the spread of hepatitis E markers among different population groups in the Rivne region of Northwestern Ukraine] Infekciya i immunitet [Infection and immunity]. 2012; 2. (1-2): 464-465 (in Russian).

17. Potemkin IA, Lopatuhina MA, Gadzhieva OA, Prokhorova EL, Diarrasuba A., Isaeva OV, Kozhanova TV, Ivanova OE, Silenova About V.V., Setdikova N.H., Kuregyan K.K., Mikhailov M.I. Prevalence of hepatitis E markers in children. Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]. 2015; 2: 38-46 (in Russian).

18. Maltseva NS, Starostina IS, Kuznetsova S.A. The frequency of detection of antibodies to the hepatitis E virus in the city of Khabarovsk. Mir virusnyh gepatitov. [The world of viral hepatitis] 2009; 3: 9 (in Russian).

Авторский коллектив:

Полянина Анастасия Викторовна — ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии вирусных гепатитов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.м.н.; тел.: 8(831)439-79-38, e-mail: gepatit-bystrova@yandex.ru

Быстрова Татьяна Николаевна — заведующая лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; профессор кафедры эпидемиологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)439-79-39, e-mail: gepatit-bystrova@yandex.ru

Ефимов Евгений Игоревич — директор Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии Нижегородской государственной медицинской академии, д.м.н., профессор; тел.: 8(831)439-79-01, e-mail: micro@sinn.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-101-110

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ХГС (1 ГЕНОТИП) У ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ НЕ ПОЛУЧАВШИХ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

А.В. Рудакова[1], Д.А. Гусев[2], А.Н. Усков[1], Л.Н. Коновалова[1], Ю.В. Лобзин[1]

[1]Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия
[2] Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1)

A.V. Rudakova[1], D.A. Gusev[2], A.N. Uskov[1], L.N. Konovalova[1], Yu.V. Lobzin[1]

[1] Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia
[2] Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Безинтерфероновые режимы терапии хронического гепатита С (ХГС) (1 генотип) являются в настоящее время предпочтительными с точки зрения клинической эффективности и переносимости.

Цель: оценка величины и эффективности затрат на лечение ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в соответствии с режимами, используемыми в клинической практике в РФ.

Материалы и методы. Оценку проводили с позиции системы здравоохранения. В базовом варианте анализ затрат на препараты, включенные и рекомендуемые к включению в Перечень ЖНВЛП, осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ. Кроме того, оценивали также вариант с расчетом затрат на лечение для всех препаратов (как включенных, так и не включенных в Перечень ЖНВЛП) на основе средневзвешенных цен аукционов за 2016 г.

Результаты. Анализ на основе зарегистрированных цен показал, что при терапии пациентов без цирроза комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир (ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ) снижение затрат по сравнению с режимом, включающим симепревир с пэгинтерфероном альфа и рибавирином (СМВ + Пэг-ИФН + РБВ), составит 12,2—26,6 % при полном курсе последнего (12 нед.) у всех пациентов. При отказе от неэффективной терапии СМВ+Пэг-ИФН+РБВ через 4 недели ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ характеризуется сопоставимым объемом затрат — от снижения на 15,5 % до увеличения на 3,2 %.

Анализ на основе цен аукционов за 2016 г. показал, что по сравнению с режимами, включающими СМВ + Пэг-ИФН + РБВ (без отказа от терапии через 4 нед. при отсутствии ответа на лечение) и даклатасвир + асунапревир, экономия при терапии комбинацией ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ составит 4,1—19,8 % и 28,3 % соответственно. По сравнению с СМВ + Пэг-ИФН + РБВ с учетом отказа от терапии при отсутствии эффекта через 4 нед. ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ характеризуется сопоставимым объемом затрат (от снижения на 7,5 %

Abstract

Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C are preferable from the point of view of clinical effectiveness and safety.

The purpose of work was the assessment of costs and cost-effectiveness of regimens for the treatment of HCV (1 genotype) at the treatment-naive patients.

Methods. The assessment was carried out from the payer perspective. In base case the analysis of costs of the drugs included and recommended for inclusion in the List of VED was carried out on the basis of a median of the registered prices including VAT and the average wholesale extra charge taking into account population in the Russian Federation.

Besides, the scenario with the assessment on the basis of the prices of all drugs (which both are included, and not included in the List by VED) revealed in auctions for 2016 is analysed.

Results. In the base case cost of paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir/ritonavir (PTV/OBV/DSV/r) therapy in patients without cirrhose is 12,2-26,6 % less compared with simeprevir with pegylated interferon alfa and ribavirin (PegIFN/RBV/SMV) at a full course of the last (12 weeks) at all patients. In scenario with refusal of inefficient therapy with PegIFN/RBV/SMV after 4 weeks, PTV/OBV/DSV/r is characterized by the comparable volume of expenses — from decrease by 15,5 % to increase by 3,2 %.

The analysis on the basis of the prices of auctions has shown that in comparison with the PegIFN/RBV/SMV (without refusal of inefficient therapy with PegIFN/RBV/SMV after 4 weeks) and daclatasvir and asunaprevir, economy at therapy by a PTV/OBV/DSV/r will make 4,1-19,8 % and 28,3 %, respectively. In comparison with PegIFN/RBV/SMV (with refusal of therapy in the absence of effect in 4 weeks) PTV/OBV/DSV/r is characterized by the comparable volume of expenses (from decrease by 7,5 % to increase by 12,8 %). In genotype 1b costs of PTV/OBV/DSV/r are 24,6 % higher compared with narlaprevir in a combination with ritonavir, peginterferon and ribavirin.

Cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/r is higher at patients without cirrhosis in comparison with all analysed alternatives, except for a narlaprevir in a combination with ritonavir, peginterferon and ribavirin (genotype 1b).

до увеличения на 12,8 %). У пациентов с генотипом 1b без цирроза затраты на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ выше по сравнению с нарлапревиром в комбинации с ритонавиром, пэгинтерфероном и рибавирином (НПВ + Пэг-ИФН + РБВ) на 24,6 %.

Эффективность затрат на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ выше у пациентов без цирроза по сравнению со всеми проанализированными альтернативами, за исключением НПВ + Пэг-ИФН + РБВ при генотипе 1b.

У пациентов с циррозом анализ на основе зарегистрированных цен показал, что при полном цикле терапии снижение затрат на комбинацию ПТВ/ОБВ/ДСВ// РТВ ± рибавирин составит 8,4 % по сравнению с режимом СМВ + Пэг-ИФН + РБВ, но при отказе от терапии СМВ + Пэг-ИФН + РБВ через 4 нед. при отсутствии ответа дополнительные затраты на ПТВ/ОБВ/ДСВ//РТВ ± рибавирин составят 5,6 %.

При анализе на основе цен аукционов ПТВ/ОБВ/ ДСВ//РТВ ± рибавирин позволит снизить затраты у пациентов с циррозом в среднем на 11,9 % по сравнению с режимом, включающим даклатасвир и асунапревир. По сравнению с СМВ + Пэг-ИФН + РБВ, ПТВ/ОБВ/ДСВ// РТВ ± рибавирин либо не влияет на затраты (при полном курсе СМВ + Пэг-ИФН + РБВ у всех пациентов), либо увеличивает их на 15,2 % (при отказе от терапии СМВ + Пэг-ИФН + РБВ при отсутствии ответа через 4 нед.). По эффективности затрат ПТВ/ОБВ/ДСВ// РТВ ± рибавирин превосходит все проанализированные режимы сравнения у пациентов с циррозом, так же, как и у пациентов без цирроза.

Анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов.

Выводы. Затраты на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин у пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом, ранее не получавших противовирусные препараты, сопоставимы с затратами на комбинацию симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином при более высокой клинической и экономической эффективности.

С учетом потребности в повторных курсах терапии пациентам с компенсированным циррозом, ранее не получавшим противовирусные препараты, в настоящее время экономически наиболее целесообразно назначение в данной группе пациентов комбинации омбитасвир/ паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин в первой линии терапии.

Ключевые слова: *хронический гепатит С, 1 генотип, пациенты, ранее не получавшие противовирусные препараты, препараты прямого действия, эффективность затрат.*

At patients with cirrhosis the analysis on the basis of the registered prices has shown that at a full cycle of therapy decrease in costs of a PTV/OBV/DSV/r ± RBV will make 8,4 % in comparison with the PegIFN/RBV/SMV, but at refusal of PegIFN/RBV/SMV in 4 weeks in the absence of the response, additional expenses on PTV/OBV/DSV/r ± RBV will make 5,6 %.

In the analysis on the basis of the prices of auctions PTV/OBV/DSV/r ± RBV will allow to lower expenses at patients with cirrhosis on average by 11,9 % in comparison with the daclatasvir and asunaprevir. In comparison with PegIFN/RBV/SMV PTV/OBV/DSV/r ± RBV or it doesn't influence expenses (at a full course of a simeprevir at all patients), or it increases them by 15,2 % (at refusal of therapy in the absence of the response in 4 weeks). The cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/r ± RBV surpasses all comparators at patients with cirrhosis, as well as at patients without cirrhosis. The sensitivity analysis has shown high reliability of the received results.

Conclusions. Costs of PTV/OBV/DSV/r ± RBV at treatment-naive patients with HCV (1 genotype) without cirrhosis and with the compensated cirrhosis, are comparable to costs of a PegIFN/RBV/SMV at higher clinical and economic effectiveness.

Taking into account the need for repeated courses of therapy to treatment-naive patients with the compensated cirrhosis, now purpose of a PTV/OBV/DSV/r ± RBV in the first line of therapy is the most preferable economically.

Key words: *chronic hepatitis C, genotype 1, naive patients, direct acting antivirals, cost-effectiveness.*

Введение

В настоящее время при терапии хронического гепатита С (ХГС) 1 генотипа предпочтительными являются безинтерфероновые схемы в связи с их более высокой эффективностью, удобством и лучшей переносимостью [1—3]. Терапия, включающая препараты пегилированного интерферона с рибавирином как в комбинации с препаратами прямого действия, так и без них, в настоящее время не входит в число рекомендованных режимов (табл. 1).

Длительность терапии в соответствии с современными рекомендациями представлена в таблице 2.

Помимо режимов, указанных в таблицах 1 и 2, в РФ используются комбинация асунапревира и даклатасвира, назначаемых на 24 недели, и режим, включающий комбинацию ингибиторов протеа-

Таблица 1

Режимы терапии пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты, в соответствии с международными рекомендациями*

Режим	Рекомендации EASL 2016 [1]		Рекомендации AASLD/IDSA 2016 [2]		Рекомендации ВОЗ 2016 [3]	
	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз
Даклатасвир/ софосбувир ± рибавирин	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Альтернативный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим
Симепревир/ софосбувир ± рибавирин	Не рекомендован	Не рекомендован	Предпочтительный режим у пациентов с ХГС 1b генотипа	Альтернативный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим
Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ дазабувир ± рибавирин	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Предпочтительный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим	Альтернативный режим

*Приведены режимы, включающие препараты, зарегистрированные в РФ.

Таблица 2

Длительность терапии пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты, в соответствии с международными рекомендациями

Режим	Рекомендации EASL 2016 [1]		Рекомендации AASLD/IDSA 2016 [2]		Рекомендации ВОЗ 2016 [3]	
	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз	Без цирроза	Компенсированный цирроз
Даклатасвир/ софосбувир ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	12 нед., без рибавирина	12 нед., без рибавирина	24 нед., ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	24 нед., без рибавирина 12 нед., с рибавирином
Симепревир/ софосбувир ± рибавирин	–	–	12 нед., без рибавирина	24 нед., ± рибавирин	12 нед., без рибавирина	24 нед., без рибавирина 12 нед., с рибавирином
Омбитасвир/ паритапревир/ ритонавир/ дазабувир ± рибавирин	Генотип 1a – 12 нед., с рибавирином Генотип 1b – 8–12 нед., без рибавирина	Генотип 1a – 24 нед., с рибавирином Генотип 1b – 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a – 12 нед., с рибавирином Генотип 1b – 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a – 24 нед., с рибавирином Генотип 1b – 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a – 12 нед., с рибавирином Генотип 1b – 12 нед., без рибавирина	Генотип 1a – 24 нед., с рибавирином Генотип 1b – 12 нед., с рибавирином

зы (в частности, симепревира и нарлапревира) с пэгинтерфероном альфа и рибавирином (12 нед.) и двойную терапию пэгинтерфероном альфа и рибавирином в течение последующих 12 нед.(нарлапревир назначается в комбинации с ингибитором фермента CYP3A4 ритонавиром). В международные рекомендации данные режимы не включены в связи с более низкой клинической эффективностью, а также большей частотой серьезных нежелательных реакций и обусловленным ими отказом от терапии по сравнению с включенными в число предпочтительных или альтернативных (табл. 3).

Таблица 3

Эффективность и переносимость терапии у пациентов с ХГС (1 генотип), не получавших ранее противовирусные препараты [3]

Режим	Эффективность, % (95% ДИ)	Частота серьезных нежелательных реакций, % (95% ДИ)	Частота отказа от терапии в связи с серьезными нежелательными реакциями, % (95% ДИ)
Пегилированный интерферон + рибавирин	46,86 (41,87–51,86)	7,67 (6,34–8,99)	3,25 (0,75–5,76)
Симепревир + пэгинтерферон альфа + рибавирин	80,51 (77,54–83,47)	4,35 (3,38–6,33)	2,09 (0,49–3,68)
Даклатасвир + софосбувир ± рибавирин	98,35 (96,14–100,00)	0,92 (0,00–2,49)	0,05 (0–1,21)

Окончание таблицы 3

Режим	Эффективность,% (95% ДИ)	Частота серьезных нежелательных реакций, % (95% ДИ)	Частота отказа от терапии в связи с серьезными нежелательными реакциями, % (95% ДИ)
Симепревир + софосбувир ± рибавирин	97,32 (90,35 – 100,00)	2,24 (0,00 – 6,56)	1,47 (0 – 4,90)
Даклатасвир + асунапревир	83,07 (75,99 – 90,15)	8,33 (1,02 – 15,65)	5,20 (2,53 – 7,88)
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	96,99 (95,19 – 98,78)	2,18 (1,01 – 3,35)	0,42 (0 – 0,87)

Еще один метаанализ был проведен раздельно для пациентов без цирроза и с циррозом (табл. 4) [17, 18].

Из таблицы 4 видно, что безинтерфероновые режимы терапии характеризуются более высокой клинической эффективностью, чем комбинация препарата прямого противовирусного действия, пэгинтерферона и рибавирина, причем более выражено это различие у пациентов с циррозом. Минимальная эффективность характерна для двойной терапии, включающей пэгинтерферон и рибавирин.

В настоящее время не все препараты прямого действия включены в Перечень ЖНВЛП, вследствие чего цены на них не регулируются государством. Одной из причин их отсутствия в указанном Перечне является высокая стоимость лечения.

Цель исследования – оценка величины и эффективности затрат на лечение ХГС (1 генотип) у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в соответствии с режимами, используемыми в клинической практике в РФ.

Материалы и методы

Оценку проводили с позиции системы здравоохранения. В базовом варианте анализ затрат на включенные в Перечень ЖНВЛП симепревир, препараты пэгинтерферона альфа и рибавирин осуществляли на основе медианы зарегистрированных цен с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения в РФ (12,02%). Доза рибавирина при расчете соответствовала DDD (1000 мг/сут). Затраты на неделю терапии составили: симепревир – 63895,23 руб.; пэгинтерферон альфа – 10849,62 руб.; рибавирин – 826,33 руб. Затраты на терапию, включающую омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир, рассчитывали с учетом предполагаемой цены регистрации в случае включения препарата в Перечень ЖНВЛП с учетом НДС и средневзвешенной оптовой надбавки с учетом численности населения (302454 руб./упаковку, или 75613,50 руб./неделю). Оценивали также вариант с расчетом затрат для всех препаратов на основе средневзвешенных цен аукционов за 2016 г. (затраты на неделю терапии комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир – 68353,24 руб.; симепревир – 52995,82 руб.; пэгинтерферон альфа – 8968,81 руб.; рибавирин – 553,00 руб.; асунапревир – 3040,30 руб.; даклатасвир – 29448,97 руб.; нарлапревир – 26966,96 руб.).

Анализ эффективности затрат проводили в двух вариантах: на основе сетевого метаанализа, положенного в основу при разработке рекомендаций ВОЗ [3] (в связи с отсутствием в данном мета-анализе детализации данных по эффективности у пациентов с циррозом и без цирроза, оценку осуществляли с учетом доли пациентов с циррозом в общей популяции пациентов, равной 15%), и на основе метаанализа, осуществленного в Канаде, в котором

Таблица 4

Эффективность терапии у пациентов с ХГС (1 генотип), ранее не получавших противовирусные препараты [17, 18]

Режим	Эффективность, %	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Пэгинтерферон альфа 48 нед. + рибавирин 48 нед.	49,13	39,58
Симепревир 12 нед. + пэгинтерферон альфа 24 нед. + рибавирин 24 нед.	78,1	67,1
Даклатасвир 12 нед. + софосбувир 12 нед.	93,2	Нд
Симепревир 12 нед. + софосбувир 12 нед.	88,5	86,1
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин 12 нед.	95,5	Нд

Нд – нет данных.

детализированы данные по эффективности терапии в данных группах пациентов [17]. Кроме того, дополнительно оценивали эффективность затрат с учетом различий в эффективности терапии у пациентов с циррозом и без цирроза, выявленных в отдельных исследованиях [5 – 16, 19 – 20].

При проведении анализа учитывали, что число пациентов с ХГС с генотипом 1b составляет в РФ 96,2% от общего количества пациентов с генотипом 1 [4]. При оценке на основе метаанализа, использованного при разработке рекомендаций ВОЗ [3], предполагали, что средняя продолжительность терапии пациентов с генотипом 1b без цирроза — 10 недель.

При расчете учитывали только стоимость противовирусных препаратов. При анализе затрат на режим, включающий симепревир, пэгинтерферон альфа и рибавирин, оценивали вариант как с отказом от терапии при отсутствии ответа через 4 недели, так и без него.

Результаты и обсуждение

Затраты на терапию и их эффективность в базовом варианте анализа, проведенном на основе зарегистрированных цен препаратов, включенных в ЖНВЛП, представлены в таблице 5.

Из таблицы 5 видно, что комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир характеризуется сопоставимыми или меньшими затратами на терапию по сравнению с комбинацией симепревир + пэгинтерферон + рибавирин при более высокой эффективности.

Так, при анализе с учетом полного курса терапии у пациентов без цирроза затраты на терапию омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин на 12,2 – 26,6% ниже по сравнению с комбинацией симепревир + пэгинтерферон + рибавирин. У пациентов с циррозом это снижение составляет 8,4%.

В случае отказа от терапии симепревиром при отсутствии ответа через 4 недели затраты на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир у пациентов без цирроза варьируют в пределах от -15,5% до +3,2% по сравнению с симепревиром. Увеличение затрат на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир у пациентов с циррозом в этом случае составляет лишь 5,6% по сравнению с симепревиром.

Вследствие этого во всех случаях режим, включающий омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир, характеризуется более низким коэффициентом «затраты/эффективность» по сравнению с симепревиром, т.е. является экономически более эффективным.

Таблица 5

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (базовый вариант, анализ на основе зарегистрированных цен)

Режим	Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Оценка на основе сетевого метаанализа [3]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	560,45	560,45	1196,0	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	1039,03	1039,03	1290,6	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	901,83	901,83	1120,1	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a)	917,28	1834,56	1087,6	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	604,91 – 907,36	917,28	804,5	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	762,26	952,13	815,3	
Оценка на основе метаанализа [17]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	560,45	560,45	1140,7	1416,0
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	1039,03	1039,03	1330,4	1548,5
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	883,9	802,0	1131,8	1195,2
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	912,32	–	955,3	–

В связи с тем, что большинство препаратов прямого действия не входят в настоящее время в ЖНВЛП, а вследствие этого невозможен анализ на основе зарегистрированных цен, оценивали также вариант со средневзвешенными ценами противовирусных препаратов по результатам аукционов в 2016 г. (табл. 6).

Из таблицы 6 видно, что и в случае анализа по рыночным ценам комбинация омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир не только обеспечивает снижение затрат по сравнению со всеми проанализированными вариантами терапии у пациентов без цирроза и по сравнению с большинством вариантов у пациентов с компенсированным циррозом (за исключением терапии симепревиром, пэгинтерфероном альфа и рибавирином с отказом от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.), но и характеризуется максимальной эффективностью затрат по сравнению со всеми проанализированными альтернативами.

Анализ чувствительности результатов к изменению данных по клинической эффективности терапии на основе исследований, в которых оценивалась эффективность у пациентов с циррозом и без него, представлен в таблице 7. В данном случае, в соответствии с результатами исследования PIONEER [19; 20], осуществлялась оценка эффективности затрат на отечественный ингибитор протеазы второй волны нарлапревир у пациентов без цирроза с генотипом 1b.

Анализ чувствительности показывает, что затраты на терапию комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир минимальны по сравнению с большинством проанализированных вариантов у пациентов как с циррозом, так и без него, за исключением назначения пациентам с циррозом комбинации симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином и отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед., а также назначения нарлапревира с пэгинтерфероном и рибавирином пациентам без цирроза с генотипом 1b. Эффективность затрат максимальна при назначении комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир по сравнению со всеми проанализированными альтернативами, за исключением нарлапревира с пэгинтерфероном и рибавирином у пациентов без цирроза с генотипом 1b (в этом случае как сами затраты, так и их эффективность при терапии нарлапревир/ритонавир + пэгинтерферон альфа и рибавирин, с одной сторо-

Таблица 6

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (расчет на основе цен аукционов за 2016 г.)

Режим	Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с компенсированным циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с компенсированным циррозом
Оценка на основе сетевого метаанализа [3]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	457,05	457,05	975,4	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	859,16	859,16	1067,2	
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	744,73	744,73	925,0	
Даклатасвир + асунапревир	960,76	960,76	1156,6	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a)	826,88	1653,75	980,4	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	546,83-820,24	826,88	726,9	
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	688,98	858,30	736,5	
Оценка на основе метаанализа [17]				
Пегилированный интерферон + рибавирин	457,05	457,05	930,3	1154,7
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа)	859,16	859,16	1100,1	1280,4
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.)	729,9	662,3	934,6	987,0
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	823,56	-	862,4	-

Таблица 7

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, и их эффективность (анализ чувствительности, расчет с учетом эффективности терапии, выявленной в исследованиях [5–16, 19])

Режим, [ссылка]	Частота УВО, %		Затраты, тыс. руб.		Затраты/эффективность, тыс. руб./пациента с УВО	
	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом	Пациенты без цирроза	Пациенты с циррозом
Анализ на основе зарегистрированных цен препаратов, включенных в ЖНВЛП						
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа) [5, 6]	82	60	1039,03	1039,03	1267,1	1731,7
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.) [5, 6]	82	60	912,92	749,09	1113,3	1248,5
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a) [12–14]	96	95	917,28	1834,56	955,5	1931,1
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b) [1, 12, 13, 16]	98	100	604,91–907,36	917,28	617,3–925,9	917,28
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	98	99	762,26	952,13	777,8	961,7
Анализ на основе цен аукционов за 2016 г.						
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (без учета отказа от терапии при отсутствии ответа) [5, 6]	82	60	859,16	859,16	1047,8	1431,9
Симепревир + пегилированный интерферон + рибавирин (с учетом отказа от терапии при отсутствии ответа через 4 нед.) [5, 6]	82	60	753,88	618,71	919,3	1031,2
Нарлапревир + пегилированный интерферон + рибавирин + ритонавир (генотип 1b) [19, 20]	88	–	552,86	–	628,3	–
Даклатасвир + асунапревир (генотип 1b) [11]	89	91	960,76	960,76	1079,5	1055,8
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир + рибавирин (генотип 1a) [12–14]	96	95	826,88	1653,75	861,3	1740,8
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b) [1, 12, 13, 16]	98	100	546,83–820,24	826,88	558,0–837,0	826,88
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотипы 1a и 1b)	98	99	688,98	858,30	703,0	867,0

ны, и омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир сопоставимы с учетом возможного использования 8-недельного курса терапии в последнем случае). Таким образом, анализ чувствительности продемонстрировал достаточно высокую надежность полученных результатов.

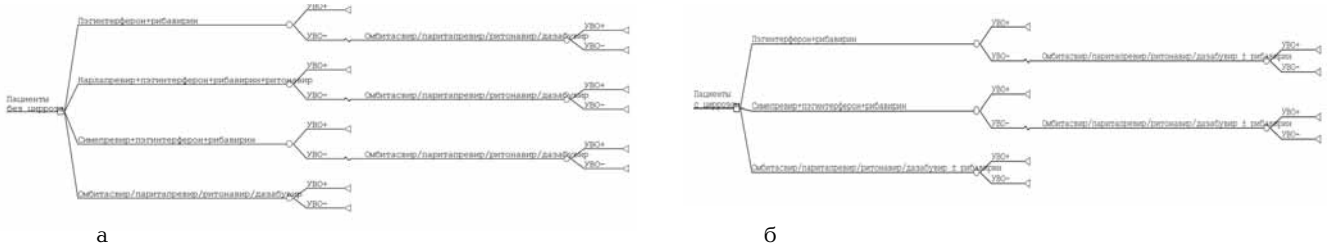
В настоящее время, в соответствии с обоснованием тарифа на оплату медицинской помощи пациентам с хроническим вирусным гепатитом С, которым показана противовирусная терапия в условиях дневного стационара в системе ОМС, 25% пациентов с ХГС 1 генотипа, ранее не получавших противовирусные препараты, получают комбинацию пэгинтерферона и рибавирина. В связи с этим важно оценить общие затраты на противовирусные препараты при различных подходах к выбору режимов первой линии (рис.). При проведении анализа оценивали наименее затратные режимы терапии (см. табл. 7). При этом учитывали, что эффективность нарлапревира оценивалась в масштабном исследовании III фазы PIONEER лишь у пациентов без цирроза с генотипом 1b. При проведении оценки предполагали, что терапия симепревиром прекращается при отсутствии ответа через 4 нед. В связи с тем, что пациенты в исследованиях PIONEER и QUEST-1 и QUEST-2 несколько различались по характеристикам включенных пациентов, в частности соотношению пациентов с генотипами 1a и 1b и близкой эффективностью препаратов в сопоставимых группах, предполагали, что эффективность симепревира у пациентов без цирроза равна эффективности нарлапревира. Эффективность двойной терапии пэгинтерфероном и рибавирином соответствовала данным метаанализа [17]. В связи с отсутствием в настоящее время на фармацевтическом рынке РФ софосбу-

вира (несмотря на то, что препарат зарегистрирован 25.03.2016 г.) при моделировании предполагали, что во второй линии терапии назначается комбинация комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир±рибавирин, хотя, в соответствии с рекомендациями AASLD/IDSA (2016), после неудачи терапии, включающей ингибитор протеазы, пэгинтерферон и рибавирин, целесообразно назначение комбинации даклатасвир/софосбувир ± рибавирин [2].

Затраты на терапию представлены в таблице 8.

Из таблицы 8 видно, что с учетом длительности терапии комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир в соответствии с инструкцией по применению (12 нед.) у пациентов без цирроза с генотипом 1b экономически наиболее оправдано назначение в качестве терапии первой линии нарлапревира в комбинации с пэгинтерфероном и рибавирином с переходом на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир при отсутствии ответа на лечение. При назначении комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир в данной группе пациентов на 8 недель минимальная нагрузка на бюджет будет характерна именно для данного препарата.

В группе пациентов с генотипом 1a без цирроза и у пациентов с компенсированным циррозом минимальные затраты соответствуют назначению в первой линии комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир.



а б

Рис. Модель терапии пациентов с ХГС 1 генотипа, ранее не получавших противовирусные препараты: а — пациенты без цирроза; б — пациенты с компенсированным циррозом

Таблица 8

Затраты на терапию ХГС у пациентов, ранее не получавших противовирусные препараты, в зависимости от выбора режима первой линии (анализ на основе цен аукционов за 2016 г.)

Режим	Затраты на терапию первой линии	Затраты на терапию второй линии	Общие затраты
Пациенты без цирроза			
Пэгинтерферон + рибавирин ® омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	457,05	418,94	875,99
Нарлапревир + пэгинтерферон + рибавирин + ритонавир ® омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1b)	552,86	98,82	651,68
Симепревир + пэгинтерферон + рибавирин ® омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	790,74	98,82	889,56
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир (генотип 1b, 8-недельный курс терапии)*	546,83	–	546,83
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин (генотип 1a; 12-недельный курс терапии)	823,56	–	823,56
Пациенты с циррозом			
Пэгинтерферон + рибавирин ® омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	457,05	497,59	954,64
Симепревир + пэгинтерферон + рибавирин ® омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	618,71	270,95	889,66
Омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин	823,56	–	823,56

*В настоящее время, в соответствии с инструкцией по применению, длительность терапии — 12 недель.

С учетом того, что в общей популяции доля пациентов с циррозом составляет около 15%, средняя величина затрат на эффективную противовирусную терапию пациентов с ХГС 1 генотипа, не получавших ранее противовирусные препараты, составляет при указанном выборе препаратов первой линии 677,46 тыс. руб. (в том числе терапия первой линии — 593,46 тыс. руб., терапия второй линии — 84,0 тыс. руб.).

Важно отметить, что назначение в первой линии терапии комбинации пэгинтерферона и рибавирина является не только клинически, но и экономически неоправданным как у пациентов с компенсированным циррозом, так и у пациентов без цирроза.

Выводы

1. Затраты на омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин у пациентов с ХГС 1 генотипа без цирроза и с компенсированным циррозом, ранее не получавших противовирусные препараты, сопоставимы с затратами на комбинацию симепревира с пэгинтерфероном альфа и рибавирином при более высокой клинической и экономической эффективности.

2. С учетом потребности в повторных курсах терапии пациентам с компенсированным циррозом, ранее не получавшим противовирусные препараты, экономически наиболее эффективно назначение в данной группе пациентов комбинации омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир ± рибавирин в первой линии терапии.

Литература

1. 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

2. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. //http://www.hcvguidelines.org Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.

3. 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/

4. Пименов, Н.Н. Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора /Н.Н. Пименов [и др.] //Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4—10.

5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive 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.

6. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-na ve 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.

7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. //N Engl J Med 2014;370:211—221.

8. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence //Hepatology 2016;63:1493—1505.

9. Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. //Hepatology 2016 Jan 22. doi: 10.1002/hep.28467.

10. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2) //Hepatology 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422

11. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study //Lancet 2014; 384: 1597—605.

12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin //N Engl J Med. 2014;370(17):1594-1603.

13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV //N Engl J Med. 2014;370(21):1983-1992.

14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis //N Engl J Med 2014;370:1973-1982.

15. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks //J Hepatol 2016;64:301—307.

16. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin //Hepatology 2014;60:1136A—1137A.

17. Therapeutic review: drugs for chronic hepatitis C infection [clinical report]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

18. Wong W., Lee K., Singh S., Wells G., Feld J., Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis //CMAJ Open 2017. DOI:10.9778/cmajo.20160161

19. Бакулин, И.Г. Предварительные результаты исследования 3 фазы нового отечественного ингибитора протеазы нарлапревира 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.

20. Бакулин И.Г. Нарлапревир — отечественный препарат прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С. Результаты исследования PIONEER /И.Г. Бакулин //Поликлиника. — 2016. — Т. 5, № 1. — С. 52—53.

21. 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.

References

1. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver //Jour-

nal of Hepatology 2016 http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf

2. AASLD/IDSA. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. //http://www.hcvguidelines.org Updated: July 6, 2016. Changes made September 27, 2016.

3. 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/

4. Pimenov N.N., Chulanov V.P., Komarova S.V. i dr. Gepatit S v Rossii: jepidemiologi-cheskaja harakteristika i puti sovershenstvovanija diagnostiki i nadzora //Jepidemio-logija i infekcionnye bolezni 2012; 3: 4-10.

5. Manns M., Marcellin P., Poordad F., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive 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.

6. Jacobson I.M., Dore G.J., Foster G.R., et al. Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a plus ribavirin in treatment-na ve 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.

7. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. //N Engl J Med 2014;370:211—221.

8. Poordad F, Schiff ER, Vierling JM, Landis C, Fontana RJ, Yang R, et al. Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence //Hepatology 2016;63:1493—1505.

9. Kwo P, Gitlin N, Nahass R et al. Simeprevir Plus Sofosbuvir (12 and 8 Weeks) in HCV Genotype 1-Infected Patients Without Cirrhosis: OPTIMIST-1, a Phase 3, Randomized Study. //Hepatology 2016 Jan 22. doi: 10.1002/hep.28467.

10. Lawitz E, Matusow G, DeJesus E et al. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A Phase 3 study (OPTIMIST-2) //Hepatology 2015 Dec 24. doi: 10.1002/hep.28422

11. Manns M., Pol S., Jacobson I.M., et al. All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study //Lancet 2014; 384: 1597—605.

12. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin //N Engl J Med. 2014;370(17):1594-1603.

13. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV //N Engl J Med. 2014;370(21):1983-1992.

14. Poordad F, Hezode C, Trinh R, et al. ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis //N Engl J Med 2014;370:1973-1982.

15. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, Tam E, Bourgeois S, Horsmans Y, et al. Sustained virologic re-sponse of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks //J Hepatol 2016;64:301—307.

16. Wyles DL, Sulkowski MS, Eron JJ, Trinh R, Lalezari J, Slim J, et al. TURQUOISE-I: 94% SVR12 in HCV/HIV-1 coinfected patients treated with ABT-450/r/ombitasvir, dasabuvir and ribavirin //Hepatology 2014;60:1136A—1137A.

17. Therapeutic review: drugs for chronic hepatitis C infection [clinical report]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2015.

18. Wong W., Lee K., Singh S., Wells G., Feld J., Krahn M. Drug therapies for chronic hepatitis C infection: a cost-effectiveness analysis //CMAJ Open 2017. DOI:10.9778/cmajo.20160161

19. 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 klinicheskuju praktiku», 02-03.03.2016, str.21.

20. Bakulin I.G. Narlaprevir — otechestvennyj preparat prjamogo protivovirusnogo dejstvija dlja lechenija hronicheskogo gepatita S. Rezul›taty issledovanija PIONEER //Poliklinika 2016; 5-1: 52-53.

21. Zhdanov K.V., Kozlov K.V. Klinicheskie preimuschestva i ekonomicheskaya effektivnost protivovirusnoy terapii y bol›nyh hronicheskim gepatitom C v usloviyah budzhetnogo zdravoohraneniya //HIV-infekciya i immunosupressii. — 2016. — T. 8. № 2. — C. 77-83.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, 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, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812)234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-111-120

ИСТОРИЯ ОТДЕЛА ВИРУСОЛОГИИ И МОЛЕКУЛЯРНО–БИОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЕТСКОГО НАУЧНО–КЛИНИЧЕСКОГО ЦЕНТРА ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

Е.А. Мурина, О.В. Голева, З.А. Осипова, А.Л. Мукомолова
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

History of the department of virology and molecular and biological methods of investigation of pediatric research and clinical center for infectious diseases

E.A. Murina, O.V. Goleva, Z.A. Osipova, A.L. Mukomolova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье освещается история становления вирусологической лаборатории с 1963 г. после постановления АМН СССР и Министерства здравоохранения по расширению вирусологических исследований в СССР.

Обобщены результаты научно-исследовательской работы по изучению различных инфекций у детей, разработке новых модифицированных подходов к этиологической экспресс-диагностике заболеваний, в том числе внедренных в практику не только самой лаборатории, но и региональных медицинских центров. Благодаря основному направлению исследований лаборатория получила название отдела этиологических методов диагностики. Основной задачей отдела является создание методов и диагностических алгоритмов для точной верификации инфекционных форм и прогноза развития патологического процесса, позволяющих определять направление дальнейшей терапевтической тактики с целью улучшения исходов заболеваний. С 2008 г. для отдела этиологических методов диагностики начался «золотой век», характеризующийся кардинальной модернизацией оборудования, усилением кадрового состава. В отделе появились приборы эксперт-класса, полностью заменившие ручную постановку анализов, активизировалась работа, связанная с расшифровками вспышек серозного менингита в России и ближнем зарубежье.

В настоящее время отдел представляет собой высокотехнологичный научно-практический центр по изучению вирусных и инвазивных форм заболеваний с приоритетным направлением дальнейших инноваций в лабораторной диагностике.

Ключевые слова: *лаборатория вирусологических и молекулярно-биологических исследований, вирусы, диагностика, инфекции, дети.*

Abstract

The article deals with the history of formation of virology laboratory since 1963 after the resolution of the Academy of Medical Sciences of the USSR and the Ministry of Public Health on the expansion of virology investigation in the USSR.

The results of the research work on studying various infections in children, developing new modified approaches to etiological express-diagnostics of the diseases, including those introduced into practice of the laboratory and regional medical centers are generalized. The laboratory got the name of the Department of Etiological Diagnostics Methods due to the basic direction of the research work. The primary goal of the department is to develop the methods and diagnostic algorithms for definite verification of infectious forms and the prognosis of the development of pathological process that allows determining the direction of further therapeutic approach to improve the disease outcome. In 2008 the Department of Etiological Diagnostics Methods began its «golden age» characterized by cardinal re-equipment and strengthening of the staff. There appeared the devices of expert class which completely replaced the manual testing process, the work connected with interpretation of serous meningitis outbreaks in Russia and the near abroad became more active.

Now the department is a hi-technology scientific and practical center on studying viral and invasive forms of diseases with a priority direction of further innovations in laboratory diagnostics.

Key words: *department of virology and molecular and biological methods of investigation, viruses, diagnostics, infection, children.*

В августе 1961 г., после реорганизации Ленинградского научно-исследовательского педиатрического института в Ленинградский научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ) началось расширение подразделений, направленное на решение основных проблем инфектологии: профилактика, клиника и лечение острых инфекций у детей.

Развивающиеся клинические отделы института нуждались в обследованиях детей, переносящих вирусные заболевания, для обнаружения этиологического агента.

Врачей-вирусологов в Ленинграде, да и вообще в стране было мало, и в 1962 г. решением АМН СССР и Министерством здравоохранения было принято постановление по расширению вирусологических исследований в СССР.

В связи со сложившейся ситуацией в 1963 г. была организована вирусологическая лаборатория Ленинградского научно-исследовательского института детских инфекций.

Первым руководителем и организатором лаборатории вирусологии была доктор медицинских наук, профессор Нина Алексеевна Пискарева, входящая в «золотой фонд» специалистов-инфекционистов Ленинграда (рис. 1, 2).

Рис. 1. Н.А. Пискарева — доктор медицинских наук, профессор. 1965 г.

Рис. 2. Сотрудники вирусологической лаборатории. 1971 г.

При организации лаборатории Н.А. Пискарева столкнулась с большими сложностями, заключавшимися как в кадровом составе, так и в оснащении лабораторными приборами. С первых дней работы лаборатория широко пользовалась консультативной и материальной помощью других медицинских и научно-исследовательских учреждений города. Большую помощь лаборатории тогда оказали кафедра микробиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, отдел вирусологии Института экспериментальной медицины, Институт им. Пастера и Ленинградская городская санитарно-эпидемиологическая служба. Без такой помощи создать высокоспециализированную вирусологическую лабораторию на базе клинического института было бы невозможно.

В лаборатории начали изучать этиологию и иммунологию острых инфекционных заболеваний у детей, проводить научные и экспериментальные исследования по разработке новых подходов и методов к лабораторной диагностике малоизученных форм инфекционного процесса.

1963—1974 гг. характеризовались для НИИДИ массовым поступлением больных с патологическими состояниями, связанными с введением различных вакцин. Особенно многочисленной группой была группа с поствакцинальными осложнениями после проведения противооспенной вакцинации. Большим и очень актуальным разделом в работе лаборатории стали исследования по изучению патогенеза поствакцинальных осложнений при проведении противооспенных прививок и поиск путей их профилактики.

Проводимая работа легла в основу 2 диссертационных работ (в 1967 г. — кандидатской диссертации Г.Н. Денисова «Сравнительное изучение иммунобиологических реакций у детей грудного возраста при прививках против оспы», а в 1979 г. — диссертации В.А. Евграфова «Вирусологическая и иммунологическая характеристика вакцинального процесса у детей в зависимости от метода прививок и штамма оспенной вакцины»).

Для предупреждения и лечения поствакцинальных осложнений после прививок от оспы были разработаны и активно применялись противооспенный гамма-глобулин и метисазон. Совместно с сотрудниками клиники прививочных реакций в их разработке принимали участие и сотрудники вирусологической лаборатории — Н.А. Пискарева, Г.М. Денисов, Ю.М. Гавилевский.

В существующей в институте клинике респираторно-вирусных инфекций с 1960-х гг. проводились клинико-лабораторные исследования респираторных заболеваний и испытания специфических лечебных препаратов. Наличие вирусологической лаборатории позволили в 1964 г. в стационарных условиях проводить испытания новых вакцин, в частности живой противогриппозной вакцины для детей, предложенной Институтом экспериментальной медицины (Ю.М. Гавилевский и Н.А. Пискарева). С момента создания лаборатории и на протяжении 8 с лишним лет сотрудники лаборатории совместно с сотрудниками НИИДИ и ВНИИ гриппа проводили наблюдения за движением заболеваемости гриппом и ОРЗ,

их этиологической расшифровкой, эпидемиологическим анализом (Н.А. Пискарева, К.А. Топленинова).

Общеизвестна роль ОРВИ в развитии пневмоний, занимающих ведущую роль в структуре причин детской летальности. В 1970-е гг. В.А. Григорьева совместно со специалистами института принимала участие в составлении их полной клинической и лабораторной характеристики, а в 1980-х гг. к данной работе присоединился И.Л. Коган. Была установлена связь пневмоний с ОРЗ, уточнены вопросы этиологии течения острых пневмоний на фоне ОРЗ. Проведенные исследования установили неоднородность состава возбудителей ОРЗ в отдельные периоды и выявили значительный процент смешанных инфекций (Н.А. Пискарева, Л.П. Майорова, К.А. Топленинова, Р.П. Попова, Э.Е. Кузнецова, Г.М. Денисов, Г.В. Цикаришвили). Результатом этой работы стала защита двух кандидатских диссертаций: Л.П. Майоровой «Этиология и иммунология ОРВИ у детей при неосложненном и осложненном течении» в 1968 г., посвященной изучению структуры спорадических ОРЗ, и Р.П. Поповой в 1972 г. «Материалы изучения этиологии вспышек острых респираторных заболеваний в детских коллективах».

С 1970 г. в лаборатории начинаются исследования микоплазменной, орнитозной и герпетической инфекций в патологии детского возраста. В 1973 г. проходит защита кандидатской диссертации М.Д. Бродовой «Значение mycoplasmapneumoniae в этиологии острых респираторных заболеваний у детей».

С 1964 г. в лаборатории начинается разработка и внедрение в работу экспресс-диагностики респираторных инфекций с использованием метода иммунофлуоресценции, который существенно сократил постановку лабораторного диагноза ОРЗ. Также совместно с сотрудниками ВМА был разработан метод выявления у детей вируса оспавакцины в материалах из пустул с применением контраститрования фона. Применение метода иммунофлуоресценции открыло новое направление в экспресс-диагностике инфекционных форм и позволило К.А. Топлениновой в 1965 г. защитить кандидатскую диссертацию «Применение метода флуоресцирующих антител при диагностике бешенства».

Совершенствуется лабораторная вирусологическая диагностика ОРВИ. Начинают внедряться в практику работы лаборатории модифицированные методы исследования — меркаминовая и цистеиновая пробы, используемые для уточнения природы антител, обнаруженных в крови детей. Данной проблемой с 1976 г. занимались Н.А. Пискарева, Э.Е. Кузнецова, Г.М. Денисов и И.Л. Коган.

Н.А. Пискарева и сотрудники (Э.Е. Кузнецова, И.Л. Коган, В.А. Григорьева, Р.П. Попова) принимали участие в работе отдела респираторных инфекций по профилактике ОРВИ в детских дошкольных учреждениях, с выяснением причин подъема заболеваемости ОРЗ, и применению новых лекарственных препаратов, предназначенных для снижения процента инфицированных.

С 1963 г. в лаборатории проводились исследования биологических материалов от больных с менингококковой инфекцией. Полученные данные выявили частое сочетание генерализованных форм менингококковой инфекции с ОРВИ, что значительно осложняло течение болезни и позволило ввести в комплекс терапевтических средств, на ее ранних этапах, противогриппозного гаммаглобулина с доказательством эффективности его применения. Данной проблеме посвятили свои силы и знания Н.А. Пискарева, Э.Е. Кузнецова и В.А. Григорьева.

Не менее острой проблемой нейроинфекционной патологии были и серозные менингиты. Ученым удалось связать серозные менингиты с такими возбудителями, как вирусы эпидемического паротита, энтеровирусами ЭКХО и КОКСАКИ, лимфацитарного хориоменингита, клещевого энцефалита, вирусами герпеса и др.

В 1964 г. в Ленинграде вышел приказ об обязательной госпитализации и регистрации всех больных с диагнозом «серозный менингит». Данный приказ предопределял дополнительное проведение эпидемического обследования в очагах инфекции, а также вирусологическое и серологическое обследование не только заболевших детей, но и лиц, находящихся в контакте. В лаборатории в 1964 г. налаживается метод выделения энтеровирусов с применением культуры ткани. Результаты данной работы нашли свое отражение на XII научной сессии Института полиомиелита и вирусных энцефалитов в 1965 г., где с докладами выступала Э.Е. Кузнецова.

Сотрудники лаборатории, работавшие под руководством Н.А. Пискаревой, с энтузиазмом откликались на все проблемы института.

К 1980-м гг. в лаборатории работал профессиональный коллектив единомышленников, чутко и своевременно реагирующий на возникающие потребности практического здравоохранения, связанные с детской инфекционной патологией.

В 1979 г. вирусологическую лабораторию возглавил молодой и перспективный ученый — кандидат медицинских наук О.А. Аксенов, занимающийся до этого проблемой интерфероногенеза в ВНИИ гриппа РАМН [1] (рис. 3, 4).

В 1981 г. лаборатория получает статус отдела этиологических методов диагностики.

Рис. 3. О.А. Аксенов — доктор медицинских наук, профессор. 1996 г.

Рис. 4. Сотрудники отдела этиологических методов диагностики. 1996 г.

Приход нового руководителя и поставленные перед ним задачи несколько изменили основные направления работы лаборатории. Углубляются научные разработки, усложняется круг решаемых задач. Основной проблемой отдела в этот период был уход от тотальных серологических методов, к экспресс-диагностике вирусных инфекций, модификации ранее существующих методик, создание методов позволяющих определять авидность различных антител, изучение интерферона как защитного фактора организма на ранних стадиях инфекций. В 1988 г. О.А. Аксенов защищает докторскую диссертацию.

Поскольку проблема гриппа и ОРЗ оставалась одним из важных направлений советского здравоохранения, то лаборатория включается в изучение защитных факторов организма на ранних стадиях данных инфекций, одним из которых является интерферон. Сотрудниками лаборатории впервые была выявлена способность вирусов гриппа воздействовать на интерферон и установить, что ускоренное выведение интерферона связано с действием нейраминидазы вирусов и коррелирует с уровнем ее ферментативной активности. З.А. Осиповой впервые показано, что у больных детей концентрация эндогенного интерферона определяется в значительной степени уровнем антинейраминидазных антител. У детей с высоким содержанием антинейраминидазных антител интерферон более длительно циркулирует в крови, предотвращая развитие постгриппозных осложнений. Также З.А. Осиповой был разработан ускоренный метод определения уровня вирус-нейтрализующих сывороточных ингибиторов, основанный на количественной оценке ненейтрализованного ингибиторами тест-вируса в культуре ткани по учету количества гемоглобина на спектрофотометре. По результатам работы в 1987 г. была защищена кандидатская диссертация З.А. Осиповой «Взаимодействие нейраминидаз миксовирусов с интерфероном и неспецифическими противовирусными ингибиторами», и ею в соавторстве с сотрудниками лаборатории было получено авторское свидетельство «Способ определения неспецифических противовирусных ингибиторов» (№ 1316241, 1987 г.).

Частое сочетание генерализованных форм менингококковой инфекции с ОРВИ (в 37% случаев у детей с менингококкцемией и в 55% с гнойными менингитами) значительно осложняло течение болезни, что и поставило перед учеными отдела задачи, касающиеся изучения патогенеза и иммунологических факторов при сочетанной гриппозно-менингококковой инфекции. Решение данных задач было связано с методическими сложностями изучения у человека таких вопросов, как диссеминация вируса и микроба в организме и определение активности адаптивного иммунитета. Поставленные вопросы могли быть решены созданием экспериментальной модели сочетанной гриппозно-менингококковой инфекции, и в 1985 г. начата работа по ее разработке. Е.А. Муриной в период с 1985 по 1987 г. была создана модель сочетанной гриппозно-менингококковой инфекции на белых мышах. Созданная модель позволяла при одновременном заражении мышей вирусом гриппа и менингококком обнаружить у экспериментальных животных в легких и головном мозге развивающийся патологический процесс, со структурными изменениями, как вирусного, так и бактериального компонентов инфекции. При изучении действия антивирусных и антибактериальных препаратов на данной модели было выявлено более существенное влияние их на патологический процесс при одновременном их применении. Автору удалось доказать, что при сочетанной гриппозно-менингококковой инфекции как в эксперименте, так и у детей наблюдалось существенное снижение способности организма к синтезу специфических антител и интерферона.

Впервые за все время существования лаборатории в ходе данной работы Е.А. Муриной удалось выделить от 2 больных детей новый вирус гриппа А с антигенной формулой HoN1, родственный штампу A /PK/8/38 («Выделение в 1981 г. в Ленин-

граде вирусов гриппа А с антигенной формулой HoN1, родственных штампу А /РК/8/38.» Вопросы вирусологии 1984, №1, Иванова Н.А., Смородинцев А.А., Гринбаум Е.В., Крамовая Т.А., Мурина Е.А., Аксёнов О.А., Лузянина Т.А.) Полученные данные пополнили копилку научных достижений лаборатории защитой Е.А. Муриной кандидатской диссертации в 1988 г. «Сочетанная гриппозно-менингококковая инфекция» и двумя изобретениями: «Способ моделирования менингококковой инфекции» (№ 11001157, 1986 г.) и «Способ отбора больных нейроинфекциями для выделения и идентификации вируса гриппа» (№ 1363068, 1987 г.).

Начиная с 1991 г., в Санкт-Петербурге обостряется эпидемическая ситуация по дифтерийной инфекции. Сотрудниками отдела совместно с иммунологами НИИДИ был разработан ряд новых методических приемов по возможности выявления циркулирующего в сыворотке крови дифтерийного токсина и специфических иммунных комплексов у больных дифтерией (Патент № 2087911 от 1997 г. — «Способ определения экзотоксина коринебактерий дифтерии в крови больных с токсической формой дифтерийной инфекции»). Сочетание ОРЗ и дифтерии у детей ставит перед отделом цель по изучению их роли в патогенезе вирусно-бактериальной (дифтерийной) инфекции у детей и разработке диагностических критериев для установления сочетания дифтерии при локализованных и токсических формах с респираторно-вирусной инфекцией. Впервые в отделе были разработаны серологические критерии диагностики ОРВИ при дифтерийной инфекции и охарактеризована частота сочетанных респираторно-вирусно-дифтерийных инфекций, разработан метод количественного определения интерферона с его дифференцировкой на альфа- и гамма-типы с доказательством способности дифтерийного экзотоксина индуцировать образование альфа-интерферона, а также выявлена меньшая эффективность сывороточного лечения при сочетанной с ОРВИ дифтерийной инфекции из-за предварительного расходования комплемента на иммунный комплекс, состоящий из респираторных вирусов и противовирусных антител. По результатам работы в 1996 г. сотрудник отдела О.А. Маркина защищает кандидатскую диссертацию «Клинико-лабораторное изучение действия дифтерийного токсина на интерфероногенез в условиях сочетанного вирусно-бактериального (дифтерийного процесса)», в ходе работы над нею создается два изобретения в соавторстве не только с сотрудниками отдела, но и с сотрудниками отдела респираторных инфекций.

К 2000 г. замедляется ход эпидемического процесса дифтерии. В институте за это время накоплен огромный массив научных данных по дифтерийной инфекции. Результатом работы клиницистов и лабораторных отделов НИИДИ явилось написание и выход монографии «Дифтерия у детей» (под редакцией д.м.н. Ивановой В.В., 2000 г., СПб), где в создании двух глав по патогенетическим аспектам дифтерийной инфекции и лабораторным методам диагностики дифтерии принимали участие О.А. Аксенов и Е.А. Мурина.

Несмотря на эпидемическую ситуацию по дифтерии, актуальными оставались и другие инфекционные формы. Существующие на тот момент методы лабораторной диагностики вирусных инфекций уже не отвечали современным требованиям, так как были очень трудоемкими и дорогостоящими, а этиологическая расшифровка инфекционного агента проводилась в течение недели и более. В отделе в 1993 г. начинается работа по разработке и созданию методов экспресс-диагностики (О.А. Аксенов, Е.А. Мурина и З.А. Осипова). Так, в лаборатории появляется унифицированный метод модифицированной реакции связывания комплемента (м-РСК), позволяющий в течение нескольких часов определять в биологических материалах больных антитела и/или антигены при различных инфекционных формах. Разработанный метод был не только экспрессным и низкозатратным, но легко воспроизводимым. Наибольшее применение данный метод нашел при лабораторной диагностике энтеровирусных инфекций по выявлению антигенов из различных биоматериалов от больных серозными менингитами («Способ экспресс-диагностики энтеровирусных инфекций» (патент № 2034025, 1997 г.). Он позволял производить типирование практически всех серотипов энтеровирусов, что являлось и является и сейчас актуальным для практического здравоохранения. Использование данного метода позволило проводить слежение за циркуляцией энтеровирусов в Северо-Западном регионе, а дополнительно взятые ретроспективные данные легли в основу создания карты циркуляции энтеровирусов с 1979 г. Данная работа продолжается и на сегодняшний момент и является эксклюзивным научным материалом института. В 1995 и 1997 гг. впервые в Санкт-Петербурге в НИИДИ были выделены и типированы вирусы полиомиелита через 24 ч после поступления больных в клинику нейроинфекций НИИДИ.

Главным управлением здравоохранения СПб выделенные в отделе вирусы были направлены в лабораторию полиомиелита ВНИИ полиомиелита и вирусных энцефалитов г. Москвы для подтверждения и установления принадлежности их к дикому или вакцинному варианту. На оба вируса из ВНИИПВЭ МЗ РФ в ГУЗЛ были получены ответы, подтверждающие правильность обнаружения возбудителей и принадлежность их к вакцинному варианту.

Предложенный экспресс-метод «Способ экспресс-диагностики энтеровирусных инфекций» (патент № 2034025, 1997г) утвержден в Комите-

те по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга в 1999 г. и зарегистрирован МЗ РФ в «Государственном реестре новых медицинских технологий» № 94/132, официальное издание (выпуск 1, 2). (М., 1999 и 2001 гг.).

В связи с проводимыми в мире мероприятиями по ликвидации полиомиелита (в мае 1988 г. на 41-й Всемирной ассамблее здравоохранения государства — члены ВОЗ приняли решение о глобальной ликвидации полиомиелита к 2000 г.), заключающимися и в проведении ежегодных дней национальной иммунизации, в 1999—2000 гг. вызвало особое беспокойство учащение расстройства здоровья детей в поствакцинальный период. В это время в отделе проводится работа по определению фактора вирулентности энтеровирусов, определяющим их потенции вызывать эпидемический подъем заболеваний и вносится предложение проводить вакцинацию детей оральной живой полиомиелитной вакциной после проведения экспресс-анализа фекальных масс ребенка на присутствие антигенов энтеровирусов, наличие которых в организме в 72,8% случаев обусловливает развитие острых вялых параличей в поствакцинальный период (Патент на изобретение № 2102089 «Способ определения доминирующего вируса для расшифровки заболевания серозными менингитами» от 1998 г. и Патент на изобретение № 2181886 от 2002 г. «Способ определения патогенности энтеровирусных штаммов, выделенных от детей, больных различными формами нейроинфекций»).

По результатам проведенной работы в 2002 г. Е.А. Мурина защитила докторскую диссертацию «Характеристика вирулентных энтеровирусов и их роль в генезе серозных менингитов и острых вялых параличей».

Предложенные методы экспресс-диагностики энтеровирусов, определения патогенности энтеровирусных штаммов и способ определения доминирующего вируса для расшифровки заболевания серозным менингитом с 1999 г. и по настоящее время используется в Городском диагностическом вирусологическом центре г. Санкт-Петербург и ближнем зарубежье (г. Запорожье), а также привлекались при подготовке распоряжения центра Госсанэпиднадзора Комитета по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга: «О мероприятиях по профилактике серозных менингитов энтеровирусной этиологии за № 133-Р/12 от 20.04.2000 г.

Под руководством О.А. Аксенова в отделе защищают кандидатские диссертации еще два сотрудника: 2002 г. — Голева О.В. «Разработка комплекса методов для ранней диагностики паротитно-вирусной инфекции и характеристики патогенеза осложненных и неосложненных форм» и 2004 г. — Мукомолова А.Л. «Значение измерения авидности антител класса IgG к отдельным белкам вируса гепатита С для диагностики различных форм инфекции».

В отделе продолжается работа по изучению факторов неспецифической резистентности и иммунитета при ОРВИ, нейроинфекциях, вирусном гепатите, бактериальных инфекциях и вакцинальном процессе. Проводятся исследования по патогенезу ряда вирусно-вирусных и вирусно-бактериальных ассоциаций. С целью усовершенствования вирусологической диагностики заболеваний у детей в отделе разрабатываются методы экспресс-диагностики герпеса, клещевого системного боррелиоза, инфекционного мононуклеоза и др. (Патент на изобретение «Способ экспресс-диагностики герпетических нейроинфекций у детей» № 2129717 от 1999 г., Патент на изобретение № 2140644 «Способ прогнозирования развития хронического течения клещевого системного боррелиоза у детей» от 1999 г. и патент на изобретение № 2172956 «Способ диагностики тяжелых форм инфекционного мононуклеоза, вызванного вирусом Эпштейна — Барр у детей» от 2001 г.). В практику работы отдела включается новый оригинальный способ дифференциальной диагностики различных форм ДНКвых инфекций, основанный на принципе определения антител различных подклассов по способности стафилококка сорбировать иммуноглобулины класса G с выявлением острой, хронической и персистирующей фазой (Патент на изобретение № 2121683 «Способ дифференциальной диагностики различных форм ДНКвых инфекций» от 1998 г. и патент на изобретение «Способ иммуноферментного выявления фаз оппортунистических инфекций» от 1999 г.).

В 2005 г. в связи с увольнением О.А. Аксенова заведующим отделом этиологических методов диагностики назначается доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Е.А. Мурина [2] (рис. 5).

Рис. 5. Е.А. Мурина — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник. 2005 г.

С 1 февраля 2008 г. руководителем НИИДИ становится академик РАМН Ю.В. Лобзин, и в этом же году отдел этиологических методов диагностики преобразуется в отдел вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования с лабораторией вирусологии и молекулярной диагностики [3] (рис. 6). Для отдела начинается «золотой век», который характеризуется ремонтом в отделе, реорганизацией парка оборудования, усилением кадрового состава. В отделе появляются приборы эксперт-класса, полностью заменяющие ручную постановку анализов (рис. 7—13). В связи с этим расширяется и линейка предлагаемых услуг, охватывающая практически все нозологические формы инфекционных заболеваний. Научная деятельность отдела вирусологии в последние годы была направлена на развитие новой стратегии диагностики социально-значимых заболеваний вирусной природы на основе создания научнообоснованного клинического и лабораторного диагностического алгоритма с использованием информационных систем и технологий с разработкой чувствительных и доступных для практического здравоохранения методов ранней этиологической диагностики, а практическая деятельность лаборатории на этиологическую расшифровку заболеваний, что обеспечивает единый лечебно-диагностический процесс. Как в научной, так и в практической работе отдел и лаборатория работают в тесном содружестве со всеми подразделениями института и ведущими институтами страны.

Рис. 6. Сотрудники отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования с лабораторией вирусологии и молекулярной диагностики. 2016 г.

Рис. 7. Биологический лабораторно-исследовательский микроскоп нового поколения AxioScope A1, предназначенный как для рутинных лабораторных исследований, так и для решения научно-исследовательских задач в биологии и медицине

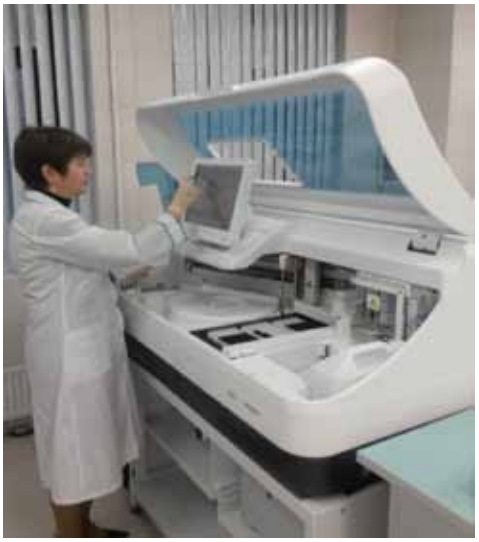


Рис. 8. Врач И.В. Афендикова за работой на иммунохемилюминесцентном аппарате эксперт-класса Cobas e 411. 2016 г.

Рис. 9. Лаборант Л.Н. Орлова проводит учет результатов проведенного исследования на микропланшетном ридере Infinite F50 (Tecan). 2016 г.

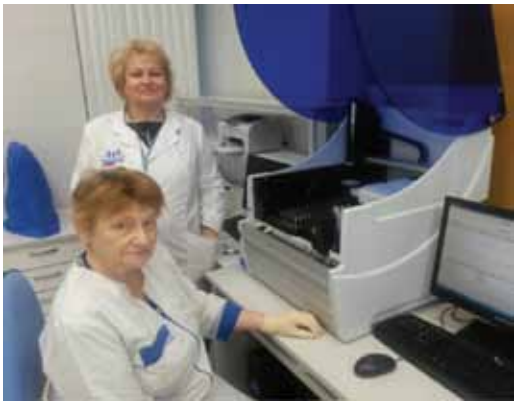


Рис. 10. Врач Е.Д. Вагина и лаборант О.В. Яковлева выполняют исследования на автоматизированном иммуно-ферментном аппарате открытого типа Лазурит. 2016 г.

Рис. 12. Прибор АвтоБлот 3000 предназначен для проведения всех этапов иммуноблота, является открытой системой для программирования протоколов любых тестов в формате Вестерн-Блот

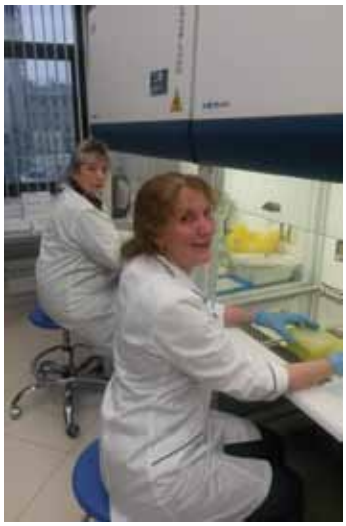


Рис. 11. Врач А.Ю. Дмитриевская и лаборант Л.Н. Орлова осуществляют пробоподготовку к проведению дальнейших исследований. 2016 г.

Рис. 13. Микропланшетный ридер Infinite F50 (Tecan, Швейцария)

Все научные разработки сотрудников отдела отличаются высокой воспроизводимостью и широкой внедряемостью в практику. Методологическая основа разработок изложена в полученных за последние 5 лет патентах, во фрагментах или главах трех изданных монографиях, методических рекомендациях, учебных пособиях для врачей, информационных письмах, опубликована в статьях и тезисах.

На данное время в отделе работает 4 научных сотрудника, 2 научных лаборанта с высшим биологическим образованием, 4 врача-вирусолога и 1 лаборант.

Сотрудниками отдела успешно разработана система тестов для выявления в крови антител различной степени авидности при оппортунистических инфекциях и вирусных гепатитах, изучены взаимоотношения между циркуляцией свободных антител различной степени авидности и репликацией вирусов при острых и хронических формах различных инфекций, разработаны оптимальные диагностические тесты для выявления ВУИ у детей первого года жизни, составлена оптимальная схема диагностических тестов для подтверждения поствакцинальных осложнений у детей, оптимизирована вирусологическая диагностика ОРВИ у детей, разработана карта циркуляции энтеровирусов в Северо-Западном регионе.

Впервые в России в 2012 г. разработан алгоритм вирусологического обследования больных, находящихся в критическом состоянии, позволивший рассматривать их как сочетанную инфекцию. Впервые выявлены особенности противокоревого иммунитета у лиц в разных возрастных группах

в Санкт-Петербурге, и отмечено, что снижение напряженности противокоревого иммунитета наблюдалось в возрастной группе от 15 до 25 лет.

В последние годы в отделе активизировалась работа, связанная с расшифровками вспышек серозного менингита в России.

Патент на изобретение «Способ экспресс-диагностики антигенов энтеровирусов в цереброспинальной жидкости при нейроинфекциях у детей» позволил в июне 2013 г., менее чем за 20 ч от момента начала работы обнаружить доминирующий серотип — Энтеро 71 с сопутствующим вирусом ECHO 11 типа в Ростовской области, а энтеровирус ECHO 30 типа в Липецкой области с последующим подтверждением правильности обнаруженного антигена в Роспотребнадзоре. Патент на изобретение «Способ определения антител к оппортунистическим инфекциям в ликворе детей» дал возможность использовать стандартизированные наборы для иммуноферментного исследования при определении классов антител в ликворе. Изобретение «Технология определения авидности иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса 6 типа» направлена как международная заявка на патент.

Ведущие сотрудники отдела оказывают методическую и практическую помощь не только в России, но и в странах ближнего зарубежья. Так, в 2014 г. Е.А. Мурина в составе выездной бригады института проводила массовые вирусологические исследования детского контингента в городе Байконур (Республика Казахстан). Отдел принимает активное участие и в экспертизе по правильности проведения мероприятий, связанных с локальными подъемами инфекционных заболеваний. В 2015 г. такая экспертиза проводилась в ЗАТО «Северск» Томской области, где наблюдался подъем заболевания серозным менингитом.

На базе отдела постоянно проходят обучение клинические ординаторы и аспиранты института, а также врачи из других городов.

Сотрудниками отдела с 1963 г. по настоящее время защищено 3 докторские и 10 кандидатских диссертаций.

Научная деятельность отдела за последние 10 лет: выпущено монографий (в соавторстве) — 6, статей — 79, докладов на конференциях различного уровня, включая международные, — 168, получено грантов — 2, патентов — 5 и 2 внедрения на международном уровне. С 2016 г. в отделе старшим научным сотрудником Голевой О.В. выполняется докторская диссертация.

В отделе проводятся испытания диагностических тест-систем, разработанных отечественными компаниями.

Работы, проводимые в отделе, выдвигались на соискание премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники и премию Правительства Санкт-Петербурга за выдающиеся научные результаты в области науки и техники по разделу «Физиология и медицина имени И.П. Павлова».

Ежегодно сотрудники отдела и лаборатории проводят в среднем до 65 000 лабораторных исследований биологического материала от детей с подозрением на инфекционные заболевания.

Такой объем работы, проводимый в отделе, стал возможен благодаря прекрасным условиям труда: сотрудники работают во вновь отстроенных корпусах лабораторного комплекса, оснащенного на высокотехнологичном уровне, торжественное открытие которого состоялось в конце ноября 2015 г.

Таким образом, научно-исследовательская работа отдела вирусологии и молекулярно-этиологических методов исследования, проводимая в соответствии с приоритетными направлениями деятельности института, отличается новизной, высокой практической значимостью, широким внедрением полученных результатов и востребованностью для практического здравоохранения.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. 85 лет научно-практической деятельности НИИ детских инфекций / Ю.В. Лобзин [и др.] // Детская медицина Северо-Запада. — 2011. — Т. 2, № 3. — С. 76—83.

2. Лобзин, Ю.В. Страницы истории Научно-исследовательского института детских инфекций / Ю.В. Лобзин, В.В. Иванова, Н.В. Скрипченко. — СПб.: Альта Астра, 2012. — 247 с.

3. Скрипченко, Н.В. Инновации в ведении нейроинфекций у детей (Результаты 25-летнего иследования). Актовая речь в день 88-й годовщины Института / Н.В. Скрипченко. — СПб.: СПб СРП «Павел» ВОГ, 2015. — 71 с.

References

1. Lobzin, Ju.V. 85 let nauchno-prakticheskoj dejatel'nosti NII detskih infekcij / Ju.V. Lobzin, N.V. Skripchenko, I.G. Samojlova, V.M. Volzhanin // Detskaja medicina Severo-Zapada. — 2011. — T. 2, № 3. — S. 76-83.

2. Lobzin, Ju. V. Stranicy istorii Nauchno-issledovatel'skogo instituta detskih infekcij / Ju.V. Lobzin, V.V. Ivanova, N.V. Skripchenko — SPb.: Al'ta Astra, 2012. — 247 s.

3. Skripchenko, N.V. Innovacii v vedenii nejroinfekcij u detej (Rezul'taty 25-letnego isledovanija). Aktovaja rech' v den' 88-j godovshhiny Instituta / N.V. Skripchenko.- SPb.: SPb SRP «Pavel» VOG, 2015. — 71 s.

Авторский коллектив:

Мурина Елена Александровна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

Осипова Зинаида Алексеевна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: zosipova11@mail.ru

Мукомолова Анна Львовна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: amukomolova@mail.ru

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-121-128

ДИАГНОСТИКА ХЛАМИДИЙНОГО ЭНЦЕФАЛИТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БИОПСИИ МОЗГА

И.А. Вознюк[1], Е.Н. Гневышев[2], Л.С. Онищенко[3], О.Н. Гайкова[4], И.В. Нуралова[5], И.Н. Самарцев[3], И.Д. Полтавский[3], В.Ю. Лизунов[3]

[1] Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия
[2] 3-й военный госпиталь, Санкт-Петербург, Россия
[3] Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия
[4] Институт токсикологии, Санкт-Петербург, Россия
[5] Государственный научно-исследовательский институт военной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Brain biopsy for diagnosis of chlamydia encephalitis

I.A. Voznyuk[1], E.N. Gnevyshev[2], L.S. Onishchenko[3], O.N. Gaykova[4], I.V. Nuralova[5], I.N. Samartsev[3], I.D. Poltavskiy[3], V.Yu. Lizunov[3]

[1] Saint-Petersburg Science Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia
[2] 3d Military Hospital, Saint-Petersburg, Russia
[3] Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia
[4] Institute of Toxicology, Saint-Petersburg, Russia
[5] The State Science Research Institute of Military Medicine, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Представлено исследование клинического случая энцефалита, ассоциированного с инфицированием центральной нервной системы (ЦНС) хламидиями. В работе применялись клинико-инструментальные методы: изучение общесоматического и неврологического статуса, лабораторная диагностика, нейровизуализация. Результаты выполненной работы подтвердили низкую информативность лабораторных исследований крови и ликвора для определения этиологии заболевания. Магнитно-резонансная томография позволила установить локализацию и воспалительный характер очаговых изменений головного мозга, а также выбрать наиболее удобный для стереотаксической биопсии участок белого вещества. Для постановки окончательного диагноза проведено светооптическое (иммуногистохимическое) и электронно-микроскопическое исследование биопсийного материала, которое позволило доказать наличие активной хламидийной инфекции и в сочетании с методикой определения чувствительности к антибактериальной терапии выбрать этиопатогенетическое лечение, вследствие чего был достигнут значительный регресс неврологической симптоматики и стойкая ремиссия заболевания.

Полученные результаты позволяют рекомендовать применение прижизненного патоморфологического исследования пораженных участков головного мозга при неблагоприятном и тяжелом течении энцефалита неясной этиологии.

Ключевые слова: *энцефалит, хламидии, полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ, магнитно-резонансная томография, световая и электронная микроскопия, иммуногистохимическое исследование.*

Abstract

This is the case of encephalitis associated with chlamydia infection of central nervous system. The diagnostic protocol of the patient included: a careful observation of somatic and neurological status, laboratory tests of blood and cerebrospinal fluid, neurovisualization. The results of the diagnostic protocol suggest that laboratory tests blood and cerebrospinal fluid possess low sensitivity and specificity. The MRI study has revealed the localization and inflammatory character of the changes in brain tissue; it has also helped to choose the most favorable area for the stereotaxic biopsy. The obtained tissue was evaluated by means of light (immunohistochemistry) and electronic microscopy. The active chlamydia infection was estimated. The subsequent antibacterial etiotropic therapy resulted in the regression of the neurologic symptoms and remission.

The intravitalpathomorphology study of the brain could be recommended for the management of the severe encephalitis of the unknown origin.

Key words: *encephalitis, chlamydia, polymerase chain reaction, magnetic resonance imaging, light (immunohistochemistry) and electronic microscopy.*

Введение

Несмотря на совершенствование лабораторных и инструментальных методов диагностики, большое количество инфекционных заболеваний ЦНС остаются этиологически неверифицированными [1—5]. Все чаще обсуждается вопрос участия хламидийной инфекции (Ch.Trachomatis, Ch. Pneumoniae, Ch. Psittaci) в развитии и течении различных заболеваний, протекающих с поражением ПНС [6] и ЦНС (лимфома головного мозга на фоне лейкоэнцефалита, рассеянный склероз, васкулиты, атеросклероз артерий головного мозга и др.) [7—14]. Культуральные и ПЦР-методы диагностики при демиелинизирующих заболеваниях и васкулитах ЦНС, ассоциированных с хронической персистирующей хламидийной инфекцией, в половине случаев являются неинформативными [17, 18]. Большое внимание исследователями уделяется особенностям течения скрытой хламидийной инфекции ЦНС [19].

Учитывая ранее накопленный опыт изучения хламидийного поражения ЦНС у человека и экспериментальных животных [5, 7], мы провели исследование пациентки с тяжелым течением энцефалита неясной этиологии с использованием биопсии головного мозга.

Цель исследования — показать роль прижизненного патоморфологического исследования биоптата головного мозга человека с энцефалитом неясного генеза.

Материалы и методы

Обследована пациентка с энцефалитом неустановленной этиологии после проведенного клинического, лабораторного и нейровизуализационного исследований. Продолжительность заболевания от появления острой неврологической симптоматики до поступления в стационар составила 2 суток.

Неврологический осмотр проводился по стандартной методике. Лабораторная диагностика включала иммуноферментный анализ (ИФА), полимеразную цепную реакцию (ПЦР) крови и ликвора. Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия), программное обеспечение Syngo 2004A, сила индукции магнитного поля 1,5 Тл.

С целью изучения патоморфологических изменений ЦНС выполнена пункционная биопсия наиболее крупного поверхностно расположенного очага белого вещества головного мозга и исследование биоптата в световом и электронном микроскопе. Взятие гистологического материала выполнено на 11-е сутки от начала заболевания. Материал для светооптического и электронно-микроскопического исследования подготавливался по стандартным методикам для световой и электронной микроскопии [20, 21]. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, а также проводили иммуногистохимическое окрашивание авидин-биотин-пероксидазным методом с антителами к Ch. Trachomatis и изучали в световом микроскопе. Полутонкие эпон-аралдитовые срезы биоптата толщиной до 1 мкм окрашивали по методу Ниссля для световой микроскопии. Ультратонкие срезы из того же участка биоптата толщиной 300—500 нм контрастировали цитратом свинца по Рейнольдсу и уранилацетатом и изучали в электронном микроскопе «LEO-910» (Германия).

Результаты и обсуждение

Мы представляем пациентку Т., 34 лет. Жалобы на момент поступления не предъявляла в связи с нарушением речи и сознания, психоэмоциональными нарушениями. Анамнез заболевания (со слов родственников): периодическую головную боль пациентка отмечала с 2003 г., тогда же выполнена КТ головного мозга, КТ-признаков очагового поражения вещества головного мозга диагностировано не было. В ноябре 2008 г. отметила усиление головной боли. В феврале 2009 г. была выполнена МРТ головного мозга, диагностированы единичные очаги демиелинизации в белом веществе. В мае 2009 г. пациентка перенесла острое респираторное заболевание со стойкой выраженной лихорадкой, после чего появилась острая очаговая неврологическая симптоматика, психоэмоциональные нарушения. В течение нескольких месяцев до начала данного заболевания пациентка принимала пероральное противозачаточное средство.

Объективный статус при поступлении: состояние средней степени тяжести обусловлено психоневрологической симптоматикой. Кожный покров и видимые слизистые физиологической окраски, без инфекционной сыпи, влажные. Периферические лимфатические узлы не увеличены, безболезненные. ЧДД 16 в 1 мин, дыхание везикулярное, хрипов нет, сатурация кислорода в крови 98%. ЧСС 74 в 1 мин. АД 130/70 мм рт. ст. Тоны сердца звучные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Физиологические отправления в норме. Неврологический статус: дезориентирована в пространстве, времени, собственной личности. Двигательное беспокойство разной степени выраженности от суетливости до агрессии, сопровождается речевым возбуждением, аффективными расстройствами. Эмоционально лабильна, критика к состоянию отсутствует. Смешанная афазия с преобладанием динамической моторной афазии. Зрачки округлые, средней величины, равные. Фотореакции ослаблены. Движения глазных яблок в полном объеме. Лицо симметричное. Глотание не нарушено.

Глубокие рефлексы умеренно повышены, рефлексогенные зоны расширены, больше в левых конечностях. Мышечный тонус незначительно изменен по пирамидному типу в левых конечностях. Мышечная сила удовлетворительная. Патологические кистевые рефлексы (Россолимо, Жуковского) положительные слева, патологических стопных рефлексов не выявлено. Положительные хватательные феномены и симптомы противодержания. Достоверно оценить нарушения чувствительности и координаторные функции невозможно. Менингеальные симптомы отрицательные. Функции тазовых органов не контролирует.

Выполнен обширный спектр лабораторных исследований. Обнаружены следующие отклонения от нормы: в общем анализе крови — СОЭ 30 мм/ч, лейкоциты $10{,}3\times10^9$/л; в биохимическом анализе крови — глюкоза 6,6 ммоль/л. Серологические реакции на вирусные гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ — отрицательные. ПЦР ликвора: вирус простого герпеса 1, 2, 3, 5 типов — ДНК отрицательный, вирус клещевого энцефалита — РНК отрицательный. ИФА крови: герпес 1 тип — IgM отрицательный, IgG положительный, клещевой энцефалит — IgM и IgG отрицательные. Исследование ликвора: белок 0,49 г/л, цитоз 63/3 — 21×10^6/л, 2 нейтрофила, 61 лимфоцит, глюкоза — 4,5 ммоль/л, Cl^- — 120 ммоль/л; начальное ликворное давление в положении больного лёжа на боку 180 мм вод. ст., ликворные пути проходимы. Иммунологическое исследование ликвора: свободные каппа-цепи Ig> 2,5 мкг/мл (норма 0—0,5 мкг/мл), свободные лямбда-цепи Ig 0,068 мкг/мл (норма 0—0,01 мкг/мл); изоэлектрофокусирование — олигоклонального IgG в ликворе и сыворотке не обнаружено. Исследование ликвора методом ПЦР: на Toxoplazma Gondii — ДНК «отрицательно», Ch. Pneumoniae, Ch. Trachomatis — ДНК «отрицательно».

Ультразвуковое дуплексное исследование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование щитовидной железы, органов брюшной полости, КТ органов малого таза без особенностей.

На серии МР-томограмм, взвешенных по Т2, в аксиальной проекции визуализированы суб- и супратенториальные структуры. В обоих полушариях головного мозга определяются множественные неправильной округлой формы очаги поражения белого вещества, склонные к слиянию, диметрами от 5 до 19 мм, окруженные по периферии тонкой капсулой, вероятнее всего, воспалительного характера. Самый крупный очаг располагается суправентрикулярно в правой лобной доле, имеет овальную форму и четкие ровные контуры, размерами 15×19×14 мм. Выявленные изменения могут быть проявлением мультифокального абсцедирования вещества головного мозга (рис. 1).

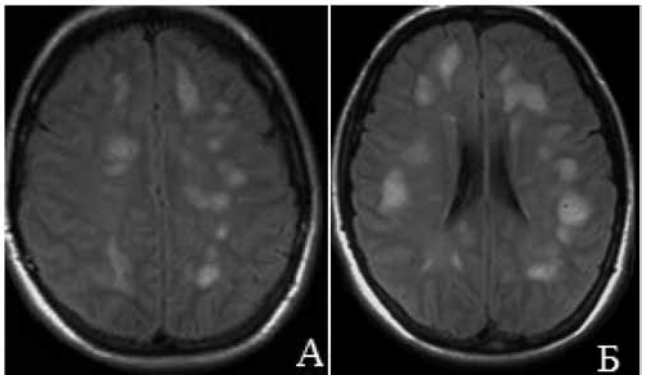


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Т. при поступлении (15.05.2009 г.).

В связи с нарастанием неврологического дефицита (усилением левостороннего гемипареза, изменением уровня сознания до уровня глубокого оглушения), выполнена повторная МРТ головного мозга с контрастным усилением: в обоих полушариях сохраняются множественные неправильной округлой формы очаги поражения вещества головного мозга, склонные к слиянию, диаметром от 5 до 19 мм, окруженные по периферии тонкой капсулой, характеризующиеся гиперинтенсивным МР-сигналом на Tirm и Т2-ВИ, изо-гипо — на Т1-ВИ. На серии диффузионно-взвешенных изображений (b>500) очаги имеют повышенный МР-сигнал по периферии и пониженный в центре. На постконтрастных Т1-ВИ отмечается неравномерное кольцевидное накопление контрастного вещества капсулами очагов поражения вещества головного мозга.

Учитывая наличие множественного очагового поражения головного мозга неясной этиологии, отрицательную клиническую и рентгенологическую динамику в состоянии пациентки, выполнена пункционная биопсия через трефинационное отверстие в правой лобной области под нейронавигацией. Взятие материала для гистологического исследования выполнено из наиболее крупного и поверхностно расположенного очага (рис. 2).

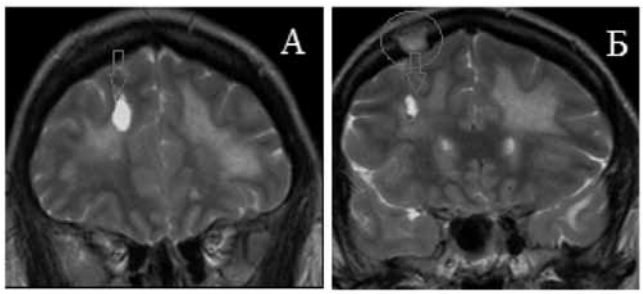


Рис. 2. МРТ головного мозга пациентки Т. после стереотаксической операции (16.06.2009 г.):
А — участок вещества головного мозга, из которого был взят биопсийный материал (обозначен стрелкой);
Б — трефинационное отверстие (обведено)

На серии контрольных МР-томограмм (см. рис. 2), взвешенных по Т2 в корональной плоскости в полушариях головного мозга визуализируются множественные очаги поражения белого вещества неправильной округлой формы, склонные к слиянию, диаметром от 8 до 23 мм, окруженные по периферии тонкой капсулой, характеризующиеся гиперинтенсивным МР-сигналом на Т2-ВИ. Вокруг них имеются зоны отека, характеризующиеся гиперинтенсивным МР-сигналом на Т2-ВИ.

Результаты гистологического исследования

В присланном материале — мелкие фрагменты белого вещества головного мозга. При светооптическом исследовании практически в каждом фрагменте обнаружены очаги некроза, окруженные зоной продуктивного гранулематозного воспаления (рис. 3А). Очаги расположены преимущественно периваскулярно и представлены незначительной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией с единичными сегментоядерными лейкоцитами и массивной глиальной реакцией за счет большого количества тучных астроцитов, в цитоплазме которых определяются мелкие шаровидные включения. Обнаружены также картины митоза этих астроцитов (рис. 3Б).

Иммуногистохимическая реакция с антителами к Ch. Trachomatis дает резко положительную реакцию в этих клетках. В то же время практически вся ткань белого вещества окрашивается, но менее интенсивно (рис. 3В). Следовательно, реакция положительная, но нельзя полностью исключить артефакт. Однако, по данным биопсии, выявление только Ch. trachomatis (без проведения диагностики Ch. psitacci и Ch. pneumoniae) не исключает наличие последних. С антигеном к цитомегаловирусу реакция отрицательная.

Результаты электронно-микроскопического исследования

В эндотелиоцитах и прилежащих к капиллярам отростках астроцитов, а также в поперечно срезанных миелинизированных и немиелинизированных аксонах обнаруживались типичные элементарные тельца хламидий, имевшие двойную мембрану и слабоосмиофильную сердцевину, а также ретикулярные тельца (рис. 4). В некоторых капиллярах эндотелий был дистрофически изменен по темному типу и даже некротизирован. Косвенным признаком нарушения гематоэнцефалического барьера является обнаружение в ткани мозга свободных лимфоцитов и нейтрофилов, иногда имеющих признаки апоптоза.

Весьма перспективным было бы цитологическое (светооптическое, в том числе иммуногистохимическое и электронно-микроскопическое) исследование ликворного осадка. Однако по техническим причинам это невозможно было выполнить в нашем исследовании. Специальное обсуждение несоответствия отрицательных результатов

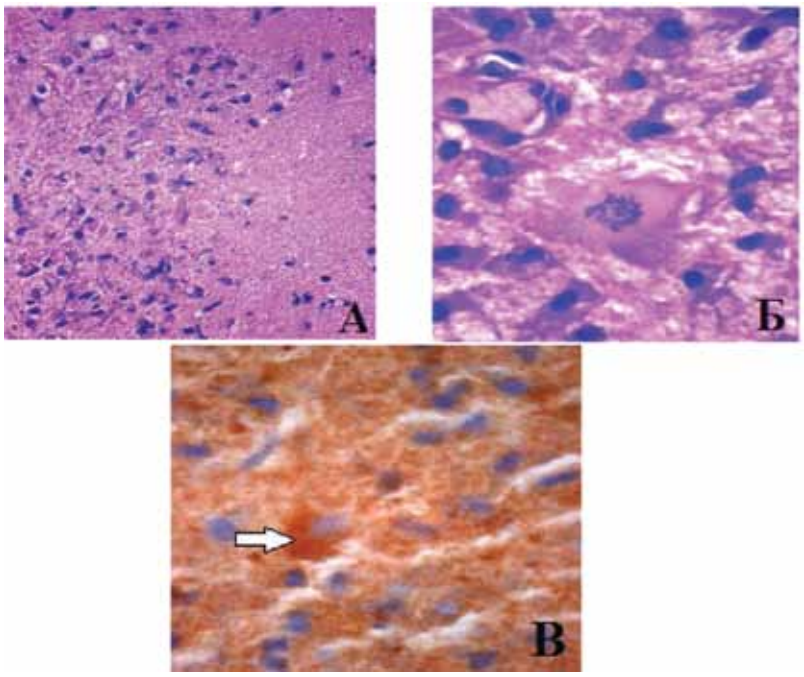


Рис. 3. Микроскопическое исследование биоптата головного мозга: А — очаг некроза, окруженный зоной пролиферации клеток глии и небольшим количеством клеток крови, ув. ×200; Б — фрагмент очага, в центре — митоз тучного астроцита, ув. ×1000, окраска гематоксилином и эозином; В — положительная реакция на хламидии (стрелка), на фоне диффузного прокрашивания ткани, авидин-биотин-пероксидазный метод с использованием антител к Ch. Trachomatis, ув. ×1000

ПЦР и очень большого числа всех морфологических форм хламидий (ретикулярные, элементарные, переходные) при электронно-микроскопическом исследовании практически во всех возможных структурах очень осложнило бы трактовку данного клинического случая, поскольку это было не научным, а лишь клиническим исследованием.

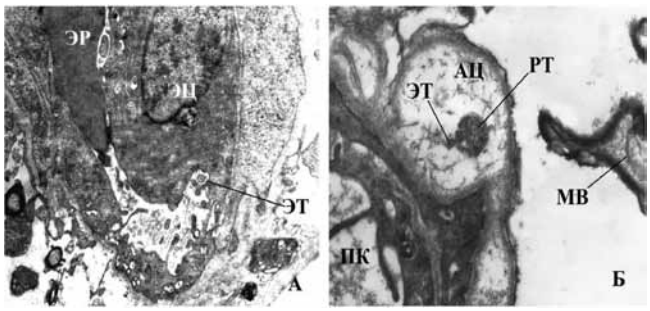


Рис. 4. Биопсия мозга пациентки Т.: А — капилляр с элементарным тельцем хламидии (ЭТ) в просвете (↑). ЭР — эритроцит, ЭЦ — эндотелиоцит. Ув. ×6300; Б — отросток астроцита (АЦ) с ретикулярным (РТ) и элементарным тельцем (ЭТ) хламидии. ПК — просвет капилляра. МВ — миелиновые волокна. Ув. ×16 000

В нейропиле тоже, как в самих волокнах, так и между ними, содержалось большое количество включений, по размерам и внутренней структуре похожих на переходные тельца хламидий. Переходные тельца, заключенные в двойную оболочку, образованную, возможно, мембранами эндоплазматической сети, обнаруживались также и в цитоплазме олигодендроцитов и астроцитов. Они называются в литературе тельцами Хальберштедтера — Провачека (рис. 5).

В присланном фрагменте белого вещества обнаруживались также в различной степени разрушенные олигодендроциты (ОДЦ). У большинства ОДЦ была сильно изменена цитоплазма: у одних она перегружена липидами и глиофибриллами (склероз ОДЦ), у других клеток встречались крупные вакуоли и участки запустения, а также элементарные тельца хламидий (рис. 5Б). Часть ОДЦ была изменена по типу апоптоза. В цитоплазме астроцитов обнаруживались расширенные канальцы эндоплазматической сети и редкие митохондрии небольших размеров с плотным матриксом. Отдельные астроциты превращались в липофаги. Единичные астроциты содержали светлые вакуоли с двойной оболочкой и мелкозернистыми, или волокнистыми осмиофильными включениями (рис. 5А).

В миелиновых волокнах имели место дистрофические изменения осевых цилиндров (ОЦ) — аксонопатия по темному и светлому типу. Темные ОЦ были перегружены различными включениями, среди которых находились и единичные элементарные тельца хламидий (с четкой и размытой структурой). Светлые ОЦ были почти прозрачными. Миелинопатия была выражена в меньшей степени, чем аксонопатия и часто проявлялась в виде слипания ламелл. При этом миелиновая оболочка одних волокон была чрезмерно толстой для ЦНС, а у других (с прозрачными ОЦ) — истончена (см. рис. 5). В ряде миелиновых волокон аксонопатия сопровождалась выраженной периаксональной дегенерацией миелина. Имели место также отчетливые нарушения перехватов Ранвье. В единичных случаях встречалось сильное разволокнение ламелл с образованием ими клубка (рис. 6).

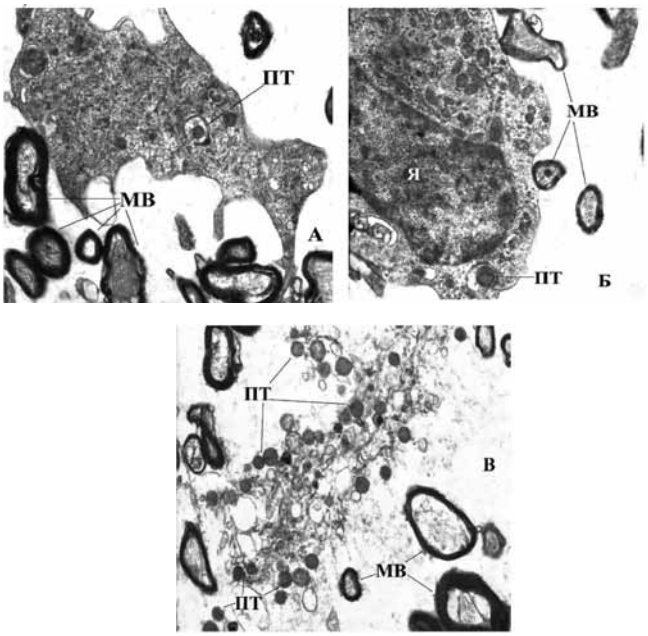


Рис. 5. Биопсия мозга пациентки Т. Тельца Хальберштедтера — Провачека (↓) в участке цитоплазмы астроцита (А) и олигодендроцита (Б). Я — ядро. Переходные тельца хламидий (ПТ) в нейропиле (В). МВ — измененные миелиновые волокна. Подробности в тексте. Электронограммы. Ув.: А, Б — × 10 000; В — × 8000

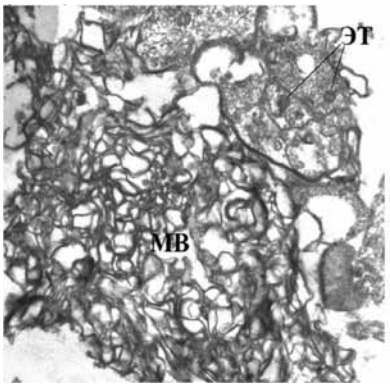


Рис. 6. Биопсия мозга пациентки Т. Расслоение ламелл миелина с образованием клубка. МВ — миелиновое волокно. ЭТ — элементарные тельца хламидий. Электронограмма. Ув. ×16 000

В исследованном белом веществе обращало на себя внимание большое количество макрофагов, фагоцитирующих миелин. Крупные фагоцитируемые миелиновые волокна при этом были заключены в прозрачную вакуоль. Отдельные макрофаги находились в состоянии апоптоза, и в их цитоплазме содержалось большое количество лизосом и липидных капель. Обнаружена также пролиферация макрофагов.

Таким образом, электронно-микроскопическое исследование биоптата головного мозга подтвердило хламидийную природу воспаления.

Проводимая терапия и состояние в динамике

До получения результатов патоморфологического исследования пациентка получала следующую терапию: Зовиракс 30 мг/кг/сут внутривенно капельно — 10 дней, пульс-терапия Метилпреднизолоном 1000 мг/сут внутривенно капельно — 5 дней, реопозитивная терапия Гепарином, на фоне которой наблюдалась отрицательная динамика в неврологическом статусе. После получения результатов морфологического исследования лечение было дополнено антибактериальной терапией (Метрогил1500 мг/сут внутривенно капельно — 10 дней), на фоне которого неврологическая симптоматика постепенно регрессировала (появилась осознанная речь, восстановилась ориентация, критика, уменьшились пирамидный синдром и атаксия). Антиоксидантная терапия Мексидолом и Цитофлавином, антигистаминная терапия Тавегилом, нейропротективная терапия Глиатилином проводились в течение всего срока стационарного лечения, а также в течение 3 месяцев после выписки из стационара.

При клиническом анализе ликвора (10.06.2009 г.) он был бесцветным, прозрачным, с содержанием белка 0,39 г/л, цитозом 27/3 см^3, 9×10^6/л, представленным лимфоцитами.

С середины июня 2009 г. пациентка полностью ориентирована в собственной личности, месте, времени. Продуктивной психопатологической симптоматики нет. Речь осмысленная, но круг интересов ограничен текущей ситуацией. Понимание сложных лексико-грамматических конструкций нарушено из-за трудности концентрации внимания. Пересказ длинных текстов затруднен. Отмечалось нарушение выполнения счетных операций.

На серии МР-томограмм, взвешенных по Т2 в аксиальной проекции, определяется состояние после оперативного вмешательства — биопсии очагов поражения правой лобной доли. В правой лобной доле визуализируются неправильной формы два кистозно-глиозных участка размерами 5×6×8 мм и 7×4×8 мм — послеоперационные изменения. В белом веществе головного мозга супра- и паравентрикулярно боковым желудочкам определяются неправильной округлой формы множественные очаги глиоза, диаметром 5—12 мм, склонные к слиянию (рис. 7).

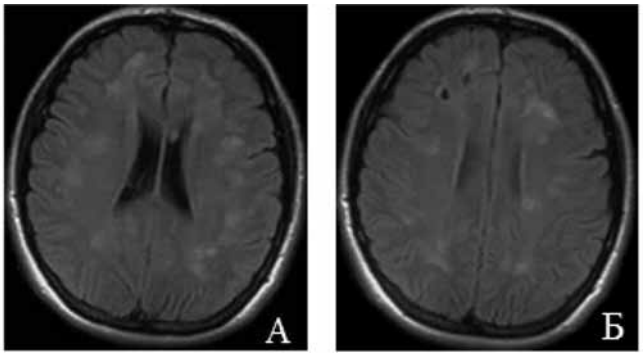


Рис. 7. МРТ головного мозга пациентки Т., на фоне проводимой терапии (31.08.2009 г.)

В июле 2009 г. пациентка была выписана домой и продолжила реабилитационное лечение. В сентябре 2009 г. она самостоятельно приезжала в клинику для контрольных осмотров. Сохранялась незначительная эмоциональная лабильность. Трудностей с речью, счетом, памятью не было. В неврологическом статусе сохранялась двусторонняя пирамидная симптоматика без силовых парезов и незначительно выраженная мозжечковая атаксия.

На серии МР-томограмм, взвешенных по Т1 в аксиальной проекции, определяется состояние после оперативного вмешательства — биопсии очаговых поражений правой лобной доли (рис. 8). В белом веществе правой лобной доли определяются рядом расположенные ликворные кисты размерами 9×4 мм и 7×2 мм, с зоной глиоза по периферии (последствия биопсии). В белом веществе полушарий головного мозга перивентрикулярно и субкортикально определяются множественные очаги неправильной формы, размерами до 15×8 мм (перивентрикулярно в правой лобной доле).

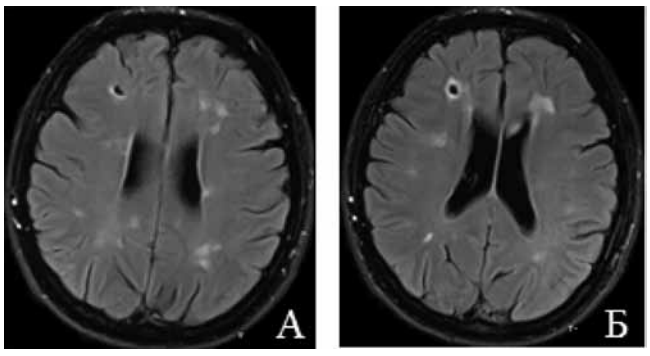


Рис. 8. МРТ головного мозга пациентки Т., отдаленный период после проведенного лечения (23.06.2014 г.)

Таким образом, нами были учтены различные инфекционные ассоциации, однако лишь санация ЦНС от хламидий, обнаруженных при иммуногистохимическом и электронно-микроскопическом исследованиях, сопровождалась полной нормализацией клинического состояния пациентки.

Заключение

Хроническая хламидийная инфекция в ЦНС имеет ряд клинических особенностей, а также сопровождается появлением в ликворе и сыворотке крови таких маркеров иммунологически-опосредованного демиелинизирующего поражения ЦНС, как олигоклональные IgG и свободные легкие цепи [3, 7, 17, 19]. В представленном клиническом случае при иммунологическом исследовании ликвора были повышены свободные каппа- и лямбда-цепи Ig, олигоклональный IgG в ликворе и сыворотке не обнаружен, результат исследования ликвора методом ПЦР на хламидийную инфекцию был отрицательным. Аналогичные результаты были получены и в других работах [3, 17]. Ch. Trachomatis также проявляла способность проникать в олигодендроциты и репродуцироваться в астроглиальных клетках головного мозга крыс [4]. В нашем исследовании наличие хламидий в биоптате головного мозга было установлено электронномикроскопически, что подтверждается полученными ранее результатами экспериментальных исследований [4, 8]. Важно отметить, что проведенная нами иммуногистохимическая реакция с антителами к Ch. Trachomatis оказалась положительной, и это позволяет с высокой степенью достоверности считать диагноз энцефалита, ассоциированного с данным видом хламидии, верифицированным. В связи с этим выполненное этиопатогенетическое лечение оказалось успешным.

Таким образом, комплексное изучение патогенеза хронической хламидийной инфекции нервной системы должно включать определение клинических, лабораторных, нейровизуализационных паттернов в сочетании с иммуногистохимическим и электронномикроскопическим исследованиями биопсийного материала.

Литература

1. Вайншенкер, Ю.И. Хламидиоз центральной нервной системы. Лабораторная диагностика и клинико-морфологические особенности / Ю.И. Вайншенкер [и др.] // Архив патологии. — 2014. — Т. 76, № 1. — С. 57—62.

2. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: Руководство для врачей / Ю.В. Лобзин. — СПб.: ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2003. — 399 с.

3. Мудрицкий, В.М. Клинико-лабораторная диагностика менингитов и менингоэнцефалитов у больных, инфицированных хламидиями : автореф. дис. ... канд. мед. наук. / В.М. Мудрицкий. — СПб.: ВМедА, 2002. — 22 с.

4. Одинак, М.М. Патология нервной системы при экспериментальной хламидийной инфекции / М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Рос. Воен.-мед. акад. — 2006. — № 1(15). — С. 42—48.

5. Almen L. (ed.). Barron Microbiology of Chlamydia. Florida: CRC Press; 1988. p. 72—91.

6. Михайленко, А.А. Патология периферической нервной системы хламидийной природы / А.А. Михайленко [и др.] // Неврол. вестн. им. В.М. Бехтерева. — 1996. — Т. 28, № 1-2. — С. 5-8.

7. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики: 2 изд. испр., доп. Руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — СПб.: Элби, 2011. —583 с.

8. Одинак, М.М. Случай изолированной лимфомы головного мозга на фоне лейкоэнцефалита / М.М. Одинак [и др.] // Нейроиммунология. — 2006. — Т.4, № 1—2. — С. 66—69.

9. Stratton C.W., Wheldon D.B. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydophila pneumonia. Trends. Microbiol. 2006; 14(11): 474-479.

10. Fainardi E., et al. Under the microscope: focus on Chlamydia pneumoniae infection and multiple sclerosis. Curr. Neurovasc. Res. 2008; 5(1):60-70.

11. Wagner A.D., Gerard H.C., Fresemann T. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dentritic cells. Arthrit. Rheum. 2000; 43(7):1543-1551.

12. Wohlschlaeger J., Wimmer M.L., Nagler D.K., et al. Identification of Chlamydia pneumoniae in intracranial and extracranial arteries in patients with stroke and in controls: combined immunohistochemical and polymerase chain reaction analyses. Hum. Pathol. 2005; 36(4):395-402.

13. Серопегин, А.Д. Хламидийные поражения нервной системы / А.Д. Серопегин [и др.] // Воен. — мед. журн. — 2006. — № 11. — С. 36—41.

14. Stratton C.W., Sriram S. Association of Chlamydia pneumoniae with central nervous system disease. Microbes. Infect. 2003; 5(13):1249-1253.

15. Grayston J.T., et al. Infection with Chlamydia pneumoniae as a cause of coronary heart disease: the hypothesis is still untested. Patholog. Dis. 2015; 73(1):1-9.

16. Gieffers J., et al. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in brain sections of Alzheimer's disease patients. J. Clin. Microbiol. 2000; (38):881-882.

17. Серопегин, А.Д. Неврологические аспекты хламидийной инфекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. / А.Д. Серопегин. — СПб.: ВМедА, 1995. — 20 с.

18. Robertson D.K., et al. Inclusion biogenesis and reactivation of persistent Chlamydia trachomatis requires host cell sphingolipid biosynthesis. PLoS. Pathol. 2009. 5(11). Available from: e1000664. doi: 10.1371/journal.ppat.1000664

19. Fukano H. Comparison of five PCR assays for detecting Chlamydia pneumoniae DNA. Microbiol. Immunol. 2004; 48(1):441-448.

20. Меркулов, Г.А. Курс патологогистологической техники / Г.А. Меркулов. — Л.: Медицина, 1969. — 424 с.

21. Миронов, А.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине / А.А. Миронов, Я.Ю. Комиссарчик, В.А. Миронов. — СПб.: Наука, 1994. — 400 с.

References

1. Vaynshenker, Yu.I. Khlamidioz tsentral'noy nervnoy sistemy. Laboratornaya diagnostika i kliniko-morfologicheskie osobennosti / Yu.I. Vaynshenker [i dr.] // Arkhiv patologii. — 2014. — T. 76, № 1. — S. 57-62.

2. Lobzin, Yu.V. Khlamidiynye infektsii: Rukovodstvo dlya vrachey / Yu.V. Lobzin. — SPb.: OOO «Izd-vo FOLIANT», 2003. — 399 s.

3. Mudritskiy, V.M. Kliniko-laboratornaya diagnostika meningitov i meningoentsefalitov u bol'nykh, infitsirovannykh khlamidiyami: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. / V.M. Mudritskiy. — SPb.: VMedA, 2002. — 22 s.

4. Odinak, M.M. Patologiya nervnoy sistemy pri eksperimental'noy khlamidiynoy infektsii / M.M. Odinak [i dr.] // Vestn. Ros. Voen. — med. akad. — 2006, № 1(15). — S. 42-48.

5. Almen L. (ed.). Barron Microbiology of Chlamydia. Florida: CRC Press; 1988. r. 72—91.

6. Mikhaylenko, A.A. Patologiya perifericheskoy nervnoy sistemy khlamidiynoy prirody / A.A. Mikhaylenko [i dr.] // Nevrol. vestn. im. V.M. Bekhtereva. — 1996. — T. 28, № 1-2. — S. 5-8.

7. Tsinzerling, V.A. Infektsionnye porazheniya nervnoy sistemy: voprosy etiologii, patogeneza i diagnostiki: 2 izd. ispr., dop. Rukovodstvo dlya vrachey / V.A. Tsinzerling, M.L. Chukhlovina. — SPb.: Elbi, 2011. —583 s.

8. Odinak, M.M. Sluchay izolirovannoy limfomy golovnogo mozga na fone leykoentsefalita / M.M. Odinak [i dr.] // Neyroimmunologiya. — 2006. — T.4, № 1-2. — S. 66-69.

9. Stratton C.W., Wheldon D.B. Multiple sclerosis: an infectious syndrome involving Chlamydophila pneumonia. Trends. Microbiol. 2006; 14(11): 474-479.

10. Fainardi E., et al. Under the microscope: focus on Chlamydia pneumoniae infection and multiple sclerosis. Curr. Neurovasc. Res. 2008; 5(1):60-70.

11. Wagner A.D., Gerard H.C., Fresemann T. Detection of Chlamydia pneumoniae in giant cell vasculitis and correlation with the topographic arrangement of tissue-infiltrating dentritic cells. Arthrit. Rheum. 2000; 43(7):1543-1551.

12. Wohlschlaeger J., Wimmer M.L., Nagler D.K., et al. Identification of Chlamydia pneumoniae in intracranial and extracranial arteries in patients with stroke and in controls: combined immunohistochemical and polymerase chain reaction analyses. Hum. Pathol. 2005; 36(4):395-402.

13. Seropegin, A.D. Khlamidiynye porazheniya nervnoy sistemy / A.D. Seropegin [i dr.] // Voen. — med. zhurn. — 2006. — № 11. — S. 36-41.

14. Stratton C.W., Sriram S. Association of Chlamydia pneumoniae with central nervous system disease. Microbes. Infect. 2003; 5(13):1249-1253.

15. Grayston J.T., et al. Infection with Chlamydia pneumoniae as a cause of coronary heart disease: the hypothesis is still untested. Patholog. Dis. 2015; 73(1):1-9.

16. Gieffers J., et al. Failure to detect Chlamydia pneumoniae in brain sections of Alzheimer's disease patients. J. Clin. Microbiol. 2000; (38):881-882.

17. Seropegin, A.D. Nevrologicheskie aspekty khlamidiynoy infektsii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. / A.D. Seropegin. — SPb.: VMedA, 1995. — 20 s.

18. Robertson D.K., et al. Inclusion biogenesis and reactivation of persistent Chlamydia trachomatis requires host cell sphingolipid biosynthesis. PLoS. Pathol. 2009. 5(11). Available from: e1000664. doi: 10.1371/journal.ppat.1000664

19. Fukano H. Comparison of five PCR assays for detecting Chlamydia pneumoniae DNA. Microbiol. Immunol. 2004; 48(1):441-448.

20. Merkulov, G.A. Kurs patologogistologicheskoy tekhniki / G.A. Merkulov. — L.: Meditsina, 1969. — 424 s.

21. Mironov, A.A. Metody elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine / A.A. Mironov, Ya.Yu. Komissarchik, V.A. Mironov. — SPb.: Nauka, 1994. — 400 s.

Авторский коллектив:

Вознюк Игорь Алексеевич — руководитель отдела острой цереброваскулярной патологии и неотложной неврологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)384-46-47, e-mail: voznjouk@yandex.ru

Гневышев Евгений Николаевич — старший врач-невролог 3-го военного госпиталя, к.м.н.; тел.: +7-906-255-93-71, e-mail: evg-gnevyshev@yandex.ru

Онищенко Людмила Семёновна — старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории (электронной микроскопии и гистохимии) научно-исследовательского отдела (медико-биологических исследований) научно-исследовательского центра Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.б.н.; тел.: +7-906-240-33-91, e-mail: ludonis1947@yandex.ru

Гайкова Ольга Николаевна — ведущий научный сотрудник лаборатории электронной микроскопии Института токсикологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)365-06-80, e-mail: institute@toxicology.ru

Нуралова Ирина Васильевна — старший научный сотрудник Государственного научно-исследовательского института военной медицины, к.м.н.; тел.: 8(812)527-78-24

Самарцев Игорь Николаевич — ассистент кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-892-06-72, e-mail: alpinaigor@mail.ru

Полтавский Илия Дмитриевич — слушатель ординатуры кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: +7-999-211-09-89

Лизунов Владимир Юрьевич — преподаватель кафедры (общей и военной гигиены, с курсом военно-морской радиационной гигиены) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: 8(812)329-71-76

DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-2-129-133

ХРОНИКА

Детскому научно-клиническому центру инфекционных болезней (ранее Научно-исследовательскому институту детских инфекций) — **90 лет.** 1—3 марта 2017 г. медицинская общественность страны и Санкт-Петербурга торжественно отметила 90 лет со дня основания Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (Научно-исследовательский институт детских инфекций). Следует особо отметить, что эту почетную дату научно-клинический коллектив под руководством академика РАН Ю.В. Лобзина встретил завершением федеральной адресной инвестиционной программы по реконструкции учреждения, приведшей к расширению площадей зданий более чем в три раза, улучшению условий размещения больных и реализации создания одной из самых совершенных диагностических, лечебных и реабилитационных баз в стране.

Юбилейные мероприятия начались с торжественного заседания Ученого совета Центра, которое открыл директор академик РАН, профессор Ю.В. Лобзин. В ярком вступительном слове он представил основные исторические события учреждения и людей, их вершивших.

Затем коллектив Центра и многочисленных гостей поздравила с этим знаменательным событием министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова. Она отметила, что сегодня Центр по праву считается одним из ведущих медицинских учреждений России и единственным по профилю, который органично сочетает разработку и внедрение в практику научных достижений по лечению детей с инфекционными заболеваниями. Коллектив Центра составляют поистине уникальные специалисты, бесконечно преданные своему делу, воспитанные на традициях беззаветного служения профессиональному долгу, результат их работы — тысячи спасенных детских жизней.

Многочисленные сотрудники и гости Центра с большим вниманием выслушали поздравления, полученные от Председателя Правительства Российской Федерации Д.А. Медведева, Председателя

Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации В.И. Матвиенко, заместителя Председателя Правительства Российской Федерации О.Ю. Голодец, губернатора Санкт-Петербурга Г.С. Полтавченко. Сердечные поздравления и пожелания успехов прозвучали с трибуны от руководителя ФМБА В.В. Уйба, вице-губернатора Санкт-Петербурга А.В. Митяниной, главного федерального инспектора по Санкт-Петербургу В.А. Миненко, депутата ЗАКСа Санкт-Петербурга председателя постоянной комиссии по социальной политике и здравоохранению ЗАКСа Е.Ю. Киселевой, академиков РАН Л.С. Барановой-Намазовой и Г.А. Софронова, большой группы заведующих кафедрами инфекционных болезней из разных регионов страны и директоров научно-исследовательских учреждений.

Красочно и торжественно прошла церемония вручения диплома и атрибутов «Почетного доктора Научно-исследовательского института детских инфекций» академику РАН профессору доктору медицинских наук Алексею Георгиевичу Баиндурашвили, который был удостоен этого звания за достижения в области лечения хирургических осложнений инфекционных болезней у детей. Очень символичным явился тот факт, что первыми поздравили выдающегося доктора бывший маленький пациент и его мама.

Актовая речь профессора доктора медицинских наук Сергея Владимировича Сидоренко «Эволюция: инфекции — антибиотики — резистентность» была посвящена проблеме, которая как дамоклов меч нависла над многими областями медицины — это проблема устойчивости микроорганизмов к применяемым против них антибиотикам и химиопрепаратам. Большую тревогу специалистов вызывает нарастающая способность патогенных микробов вырабатывать карбапенемазы, постепенно выводящая из арсенала для лечения тяжелых инфекций антибиотики-карбапенемы. Видный ученый в этой области — профессор С.В.Сидоренко — предложил перспективные направления решения этой проблемы.

Торжественное заседание Ученого совета, посвященное 90-летию Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства, завершилось блестящим выступлением хора Государственной академической Капеллы Санкт-Петербурга под руководством народного артиста СССР В.А. Чернушенко, который проникновенно исполнил русские народные и православные произведения.

Продолжением программы юбилейных мероприятий явилась Российская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфекционной патологии», которая состоялась 2—3 марта в гостинице «Прибалтийская». В рамках конференции были рассмотрены следующие вопросы: междисциплинарные проблемы бактериальных

и вирусных инфекций; завозные, тропические и паразитарные болезни; госпитальные инфекции; микозы; проблема резистентности возбудителей и рациональная антимикробная химиотерапия; интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных; реабилитация инфекционных больных; вакцинопрофилактика; лабораторная и инструментальная диагностика инфекционных болезней; организация медицинской помощи.

Научная программа включала в себя: 1 пленарное заседание, 6 симпозиумов, 1 мастер-класс, 13 семинаров и 2 свободные сессии. В рамках программы были представлены 101 устный доклад и 8 стендовых докладов. Конференция была аккредитована в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России, с присвоением 12 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации. В конференции приняли участие 575 человек из России, Беларуси, Казахстана, Узбекистана, Киргизии, Австрии, Израиля. Материалы конференции представлены в Приложении к Журналу инфектологии (Т.9, №1, 2017).

Подготовил доцент В.М. Волжанин

Апрель 2017 г. ознаменовался очередным выдающимся событием в мире гепатологии. С 18 по 23 апреля в конгресс-центре RAI в **г. Амстердам** прошел **52-й Международный конгресс Европейской ассоциации по изучению печени** (EASL). Столица Нидерландов встретила более 9000 специалистов в области изучения заболеваний печени.

Традиционно в рамках Конгресса проводились генеральные, параллельные сессии, образовательные семинары, симпозиумы с участием молодых ученых. При этом нельзя не отметить оказываемое организаторами мероприятия внимание молодым специалистам, которые ежегодно представляют результаты своих научных работ, большая часть которых посвящена изучению фундаментальных основ патогенеза заболеваний печени. В этих работах, посвященных иммунологическим аспектам формирования патологических процессов, исследованиям в области коморбидных состояний, механизмам эпигенетической регуляции, перспективам применения технологий регенеративной медицины, заложена основа будущего развития гепатологии. При этом последовательность и преемственность в проведении фундаментальных исследований подчеркивалась форматом проведения части научных сессий, где ведущие мировые специалисты в своих докладах представляли работы, выполненные в научных центрах, подчеркивая их актуальность и востребованность, а результаты этих исследований докладывали молодые ученые, непосредственно их выполнявшие.

Конечно, в очередной раз хотелось бы отметить колоссальную работу, проделанную командой EASL по организации Конгресса, благодаря которой был обеспечен уже привычный всем нам высочайший уровень проведения мероприятия. Параллельные сессии позволили специалистам посвятить время интересующей их тематике, рабочие симпозиумы дали возможность обсуждения на единой площадке основных проблемных вопросов представителями различных научных ассоциаций, а генеральные сессии собирали всех участников Конгресса, позволяя осветить широкой аудитории ключевые тенденции в различных областях современной гепатологии.

Одним из важных элементов программы стала презентация обновленных практических рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени по диагностике и лечению вирусного гепатита С, включивших в себя все доступные на настоящий момент схемы противовирусной терапии пациентов с использованием препаратов прямого противовирусного действия.

Таким образом, Конгресс снова подтвердил свой статус одного из важнейших ежегодных событий в научном мире, а также основного мероприятия по определению вектора научной деятельности всего мирового гепатологического сообщества.

Подготовил: к.м.н. В.С. Сукачев

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. Подрисуночные 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; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagin A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c 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; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематоэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА,1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-татов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c 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 A61H23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: http://bama.ua.edu/~jhooper/.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandeberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. Infect Control Hosp Epidemiol [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html

20. **Второй список литературы (References)** полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskiy monitoring vozbuditeley ostrykh kishechnykh 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).