

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, № 4, 2017

**Главный редактор**

академик РАН д.м.н. профессор  
Лобзин Ю.В.

**Ответственный секретарь**

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

**Редакционная коллегия**

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. Бабаченко И.В.

академик РАН д.м.н. профессор

Беляков Н.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН д.м.н.

профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Клишко Н.Н.

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. профессор 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 Нецаев 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 Ф.И. (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 Мальшев Н.А. (Москва)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаяев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

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

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Пapatheodoridis 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)

иностраный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

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

**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 Kovelenuov A.Yu.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. professor Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

**Editorial council**

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)

M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)

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

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (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](http://www.journal.niidi.ru); e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru)

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

Статьи из журнала доступны на сайте [www.niidi.ru](http://www.niidi.ru), [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru), [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

## СОДЕРЖАНИЕ

### Обзор

- Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени, Н.Н. Климко*  
Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций .....5
- Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина*  
Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях .....14
- В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, В.В. Данильченко, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурyleв, Е.Е. Киселева, А.В. Четкин*  
Вирусный гепатит В у онкогематологических больных (обзор литературы) .....24

### Оригинальное исследование

- Е.Н. Беляева, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедляева, Н.В. Сапожникова, А.А. Старшинова*  
Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* .....31
- Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских, Е.В. Замятина, В.П. Зуевский*  
Цитогенетические последствия микст- или моноклещевых инфекций в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 или GSTT1) в генотипе больного .....37
- Л.А. Степанова, М.А. Шуклина, Е.А. Блохина, Р.Ю. Котляров, А.А. Ковалева, Н.В. Равин, Л.М. Цыбалова*  
Эффективность кросс-протективной рекомбинантной противогриппозной вакцины, включающей консервативные эпитопы вирусных белков М2 и гемагглютинина .....43
- А.А. Яковлев, В.А. Цинзерлинг, Е.В. Эсауленко*  
Летальные исходы при гриппе: клиничко-морфологический подход к непосредственным причинам смерти .....53
- К.В. Жданов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев, В.Г. Морозов, К.В. Козлов*  
Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований .....59
- М.П. Костинов, А.П. Черганцев, А.Д. Шмитко, А.Д. Протасов, В.Б. Полищук, Ю.Н. Дементьева, А.М. Костинова, Д.А. Праулова*  
Уровень антител к вирусу гриппа у беременных, вакцинированных субъединичной вакциной .....69
- Ю.И. Ляшенко*  
Брюшной тиф с летальным исходом у людей с выраженной трофологической недостаточностью организма в экстремальных условиях .....76

## CONTENTS

### Review

- N.B. Serebryannaya, P.P. Yakutseni, N.N. Klimko*  
Role of thrombocytes in pathogenesis of bacterial infections .....5
- E.V. Sharipova, I.V. Babachenko, A.S. Levina*  
Defeat of the cardiovascular system in viral infections .....14
- V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmeltsev, V.V. Danilchenko, E.I. Kajtanzhan, V.V. Burylev, E.E. Kiseleva, A.V. Chechetkin*  
Viral hepatitis b in patients with hematological malignancies (overview) .....24

### Original Research

- E.N. Belyaeva, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, N.V. Sapozhnikova, A.A. Starshinova*  
Markers of inflammatory response in patients with drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* .....31
- N.N. Ilyinskikh, E.N. Ilyinskikh, E.V. Zamyatina, V.P. Zuevskiy*  
Cytogenetic effects of tick-borne transmitted co- or mono-infections depending on the variants of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 or GSTT1) in the patient's genotype .....37
- L.A. Stepanova, M.A. Shuklina, E.A. Blokhina, R.Y. Kotlyarov, A.A. Kovaleva, N.V. Ravin, L.M. Tsybalova*  
Effectiveness of cross-protective recombinant influenza vaccine based on conserved epitopes of viral proteins M2 and hemagglutinin .....43
- A.A. Yakovlev, V.A. Zinserling, E.V. Esaulenko*  
Lethal outcomes in influenza: clinic-pathological approach to immediate death causes .....53
- K.V. Zhdanov, I.G. Bakulin, D.A. Gusev, V.G. Morozov, K.V. Kozlov*  
Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C: the results of two multicenter, prospective, open, non-comparative clinical trials .....59
- M.P. Kostinov, A.P. Cherdantsev, A.D. Shmitko, A.D. Protasov, V.B. Polischuk, Yu.N. Dementieva, A.M. Kostinova, D.A. Praulova*  
The level of antibodies to the influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine .....69
- Yu.I. Lyashenko*  
Typhoid fever with fatal outcome in people with severe trophological failure in extreme conditions .....76

Л.В. Клочкова, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева,  
Ю.А. Яровая  
Туберкулезный менингит у детей:  
современные требования к диагностике.....85

#### Фармакоэкономика

А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков, И.В. Шестакова,  
Ю.В. Лобзин  
Эффективность затрат на терапию хронического  
гепатита С (1 генотип) при фиброзе печени различной  
степени тяжести .....93

#### Эпидемиология

Д.А. Жарков, А.А. Кузин, С.А. Свистунов, П.И. Огарков,  
Г.Г. Марьин, Р.В. Николаев, И.О. Вольнков  
Экспресс-диагностика стрептококковых тонзиллитов  
в эпидемиологической практике.....102

Л.В. Рубис  
Особенности эпидемического процесса острых  
респираторных инфекций в Республике Карелия  
в современный период .....109

Т.В. Балаева, О.В. Самогова, А.Л. Санников  
Эпидемиологическая характеристика инфекции,  
вызванной вирусом герпеса 2 типа, в крупном центре  
Арктической зоны России.....119

В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.А. Сакра, Е.С. Романова,  
Л.В. Лялина, Л.Н. Пожидяева  
Хронические вирусные гепатиты, туберкулез  
и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания:  
от теории к практике .....126

А.В. Зотова, С.С. Слепцова, М.И. Михайлов,  
Е.Ю. Малинникова, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова,  
С.В. Маркова, М.Е. Игнатьева, М.Н. Андриев  
Эпидемиологическая характеристика парентеральных  
вирусных гепатитов среди оленеводов-кочевников  
в Южной Якутии .....133

#### Клинический случай

К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, И.А. Лисица  
Завозной случай тропической малярии с летальным  
исходом в Санкт-Петербурге.....139

Е.Н. Куделка, Д.М. Шахманов, А.Ф. Соболев, Р.А.  
Раводин, А.В. Чаплыгин, М.В. Гусаров, С.С. Якушенко  
Токсический эпидермальный некролиз  
(синдром Лайелла).....144

А.С. Левина, О.В. Голева, А.А. Вильниц, Р.А. Иванова,  
Е.Н. Суспицын, Н.В. Скрипченко, Е.Н. Имянитов,  
Е.Ю. Скрипченко  
Роль генетических факторов в развитии  
герпетического энцефалита. Случай из практики .....153

Хроника .....160

Правила для авторов .....168

Перечень статей .....172

L.V. Klochkova, M.E. Lozovskaja, E.B. Vasilyeva,  
Yu.A. Yarovaja  
Tuberculosis meningitis in children: modern requirements  
to diagnostics.....85

#### Pharmacoeconomics

A.V. Rudakova, D.A. Gusev, A.N. Uskov, I.V. Shestakova,  
Yu.V. Lobzin  
Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive  
patients with chronic hepatitis C (genotype 1)  
with various severity of fibrosis stage .....93

#### Epidemiology

D.A. Zharkov, A.A. Kuzin, S.A. Svistunov, P.I. Ogarkov,  
G.G. Maryin, R.V. Nikolaev, I.O. Volynkov  
Rapid diagnosis of streptococcal tonsillitis  
in epidemiological practices .....102

L.V. Rubis  
Characteristics of the epidemical process of acute  
respiratory infections in the Republic of Karelia in the  
modern period .....109

T.V. Balaeva, O.V. Samodova, A.L. Sannikov  
Epidemiological characteristic of herpes simplex virus  
type 2 infection at a large center of Russian Arctic zone.....119

V.V. Nechaev, A.K. Ivanov, A.A. Sacra, E.S. Romanova,  
L.V. Lyalina, L.N. Pozhidaeva  
Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV  
as comorbidity: From theory to practice .....126

A.V. Zotova, S.S. Sleptsova, M.I. Mihajlov,  
E.Yu. Malinnikova, P.G. Petrova, N.V. Borisova,  
S.V. Markova, M.E. Ignat'eva, M.N. Andreev  
Epidemiological Characteristics of Parenteral Viral  
Hepatitis Among Reindeer Herders in South Yakutia .....133

#### Clinical Case

K.E. Novak, E.V. Esaulenko, I.A. Lisitsa  
Imported case of tropical malaria with a lethal outcome  
in Saint-Petersburg.....139

E.N. Kudelka, D.M. Shakhmanov, A.F. Soboлев,  
R.A. Ravodin, A.V. Chaplygin, M.V. Gusarov,  
S.S. Yakushenko  
Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome).....144

A.S. Levina, O.V. Goleva, A.A. Vilnits, R.A. Ivanova, E.N.  
Suspitsin, N.V. Skripchenko, E.N. Imyanitov,  
E.Yu. Skripchenko  
The role of genetic factors in the development of herpetic  
encephalitis. A case from practice .....153

Chronicle.....160

Instruction to autor .....168

List of Papers, 2017 .....172

## РОЛЬ ТРОМБОЦИТОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Н.Б. Серебряная<sup>1,2,3</sup>, П.П. Якуцени<sup>4</sup>, Н.Н. Клишко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный политехнический университет Петра Великого, Санкт-Петербург, Россия

### Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций

N.B. Serebryannaya<sup>1,2,3</sup>, P.P. Yakutseni<sup>4</sup>, N.N. Klimko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Polytechnic University of Peter the Great, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

За последние годы скопилась критическая масса информации, которая позволила определить тромбоциты как клетки врожденного иммунитета, обеспечивающие инициацию воспаления и защитных иммунных реакций. В представленном обзоре литературы тромбоциты рассмотрены с точки зрения их участия в реакциях антибактериального иммунитета. Описаны механизмы, позволяющие тромбоцитам распознавать бактерии и их растворимые продукты, характерные как для клеточной иммунной системы (через рецепторы TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9, FcγRIIIa и рецепторы для компонентов комплемента), так и для структур, задействованных в процессе гемостаза (через рецепторы GPIb, GPIIb-IIIa). Следствием распознавания бактерий является активация тромбоцитов, инициация ими гемокоагуляции и врожденного иммунного ответа. Показана способность тромбоцитов фагоцитировать бактерии и останавливать их рост за счет выраженного микробицидного потенциала (который описывается как тромбодины, или микробицидные белки тромбоцитов, и β-дефензины человека hBD-1, -2 и -3), которым обладают эти безъядерные клетки. Обсуждается, что бактерии активно противодействуют антимикробным реакциям тромбоцитов, в том числе используя различные токсины. Выделено несколько групп бактериальных токсинов, которые активируют тромбоциты, разрушая электрохимический градиент плазматической мембраны, перфорируя ее. Ряд токсинов вызывают активацию тромбоцитов и клеточной иммунной системы, действуя как суперантигены. В реакциях антибактериального иммунитета тромбоциты привлекают нейтрофилы, моноциты и активируют систему комплемента. При этом тромбоциты действуют совместно с этими клетками и белками, способствуя полному раскрытию микробицидного потенциала фагоцитов и комплемента. Особенно это важно при инфекциях бактериями, контролировать которые не способны только моноциты/макрофаги или

### Abstract

In recent years, a critical mass of information has accumulated, which has made it possible to equate platelets to the cells of innate immunity, which ensures the initiation of inflammation and the reactions of innate immunity. In the presented review platelets were examined from the point of view of antibacterial immune reactions. Mechanisms that allow platelets to recognize bacteria and their soluble products as characteristic of immune cells (via TLR2, TLR4, TLR7 and TLR9, FcγRIIIa and receptors for complement components), as well as the mechanisms involved in the hemostasis process (GPIb, GPIIb-IIIa). The consequence of the recognition of bacteria is the activation of platelets, the initiation of hemocoagulation and the innate immune response. The ability of platelets to phagocytose bacteria and stop their growth due to the pronounced microbicidal potential (thrombocidins or microbicidal proteins of platelets and human β-defensins hBD-1, -2 and -3), which these anucleate cells possess, is shown. Discussed that bacteria actively oppose antimicrobial reactions, including using various toxins. Several groups of bacterial toxins have been isolated that activate platelets, destroying the electrochemical gradient of the plasma membrane through membrane perforation. A number of toxins cause the activation of platelets and cells of the immune system, acting as superantigens. In the antibacterial immunity, platelets attract neutrophils, monocytes and activate the complement system. In this case, platelets act together with these cells and proteins, promoting the full disclosure of the microbicidal potential of phagocytes and complement. This is especially important for bacterial infections, which monocytes / macrophages or only platelets cannot control, but, combining, they create the necessary conditions for the clearance of pathogenic bacteria from circulation.

только тромбоциты, но, объединяясь, они создают необходимые условия для клиренса патогенных бактерий из циркуляции.

**Ключевые слова:** тромбоциты, бактерии, токсины, воспаление, инфекционный эндокардит, сепсис.

## Введение

Кровяные пластинки, впервые обнаруженные в 1841 г., с 1882 г. получили название тромбоцитов на основании выявленной у них способности регулировать тромбоз и гемокоагуляцию. Огромный объем новых данных о тромбоцитах, накопленный за последние десятилетия, показывает, что тромбоциты являются полифункциональными клетками, играющими ведущую роль в регуляции состояния сосудистой стенки, иммунных реакциях, воспалении, онкогенезе и метастазировании. Некоторые аспекты вновь выявленных активностей тромбоцитов обобщены нами ранее в обзорных публикациях [1–3]. Настоящий обзор посвящен анализу роли тромбоцитов в организации антибактериальной защиты.

Впервые на связь тромбоцитов с бактериальной инфекцией обратил внимание С. Levaditi еще в 1901 г., когда заметил, что тромбоциты формируют агрегаты с холерным вибрионом [4]. В 1970-е гг. С. Clawson et al. опубликовали первые систематические исследования, показавшие, что бактерии могут связываться с определенными рецепторами тромбоцитов, вызывая сигналы, которые приводят к агрегации и дегрануляции внутриклеточного содержимого [5–8]. С 2005 г. значительно расширилась область исследований тромбоцитов как участников иммунного ответа, в том числе антибактериальных реакций. К настоящему времени опубликованы многочисленные исследования, в которых детально исследован воспалительный и регуляторный потенциал тромбоцитов. Показано, что эти клетки экспрессируют множество рецепторов, растворимых молекул и сигнальных факторов, позволяющих им обеспечивать широкое участие в защите от бактерий.

## Тромбоциты как сенсоры бактерий

Тромбоциты являются самыми многочисленными и быстро активируемыми воспалительными клетками, которые отвечают на повреждение эндотелия или микробную колонизацию. Они обладают возможностями для развития самых ранних воспалительных ответов, способствующих защите организма от внутрисосудистой инфекции.

Активация тромбоцитов бактериями определяется механизмом адгезии к рецепторам тромбоцитов (GPIb, GPIIb-IIIa, рецепторам комплемента, FcγRIIIa или TLR). Эта адгезия может возникать

**Key words:** platelets, bacteria, toxins, inflammation, infective endocarditis, sepsis.

как из-за прямого взаимодействия между структурами на поверхности бактерий с рецепторами тромбоцита, так и косвенным механизмом, когда бактерии покрываются белками плазмы крови (фибриноген, фибронектин, фактор Виллебранда, факторы комплемента и IgG) и связываются с тромбоцитами через рецепторы для этих белков плазмы крови [9]. Причиной активации тромбоцитов может быть и связывание секреторных бактериальных продуктов, особенно токсинов. Такой механизм описан для *S. aureus*, *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* и *Porphyromonas gingivalis* и других патогенных микроорганизмов. Необходимо подчеркнуть, что одна и та же бактерия может использовать все перечисленные пути активации тромбоцитов, как это показано для *S. aureus* и *Str. sanguinis* [10].

В 2004 г. на тромбоцитах впервые выявлены Toll-подобные рецепторы (TLR), что существенно продвинуло представление о них как о клетках, вовлеченных в распознавание патогенов и связанного с ними воспаления [11]. Показано наличие функциональных TLR2, TLR4, TLR7 и TLR9 [12]. Известно, что TLR2 распознает множество бактериальных структур, таких как липопотеины, липотейхоевая кислота и пептидогликаны [13]. Тромбоцитарный TLR4 связывает липополисахарид, компонент бактериального эндотоксина грамотрицательных бактерий. Тромбоциты, экспрессирующие TLR7, вовлечены в ответ организма на вирусные инфекции. TLR9 представлен в тубулярной системе тромбоцитов и действует как рецептор для островков метилированных последовательностей CpG, характерных для бактериальной и вирусной ДНК [14]. Активация тромбоцитов через все перечисленные TLR приводит к высвобождению иммуномодулирующих агентов, активации других клеток и представлению им патогенов для фагоцитоза [15]. При этом стимуляция тромбоцитов через TLR2 и TLR9 вызывает их агрегацию, а через рецептор TLR7 – нет.

Тромбоциты активно взаимодействуют и с опсонизированными бактериями через FcγRIIIa, единственный тип Fc-рецептора, присутствующий на тромбоцитах [16]. Связывание других рецепторов тромбоцитов бактериями очень часто требует одновременного участия FcγRIIIa, что приводит к эффективному ответу тромбоцитов и интенсивной агрегации. Большое количество циркулирующих тромбоцитов и большое количество на них

FcγRIIIa (приблизительно 5000 копий) свидетельствует, что тромбоциты являются богатым резервуаром FcγRIIIa, обеспечивающим их важную роль в антибактериальном ответе [17, 18]. Комплексы патогенов с IgG, распознаваемых FcγRIIIa, интернализируются тромбоцитами [19]. То же касается и бактерий, опсонизированных компонентами комплемента, которые связываются с соответствующими рецепторами (CR2, CR3, CR4) на тромбоцитах. В случае опсонизации бактерий компонентом комплемента C3b их связывание с тромбоцитами может идти через P-селектин (CD62P), который также связывает этот белок, образующийся при классическом, лектиновом или альтернативном пути активации комплемента [20]. При этом активированные тромбоциты способствуют дальнейшей активации системы комплемента путем высвобождения протеинкиназ и АТФ, а также при фосфорилировании C3 и C3b [21].

### Действие бактериальных токсинов на тромбоциты

Токсины бактерий способны к активации тромбоцитов различными механизмами. Например, альфа-токсин некоторых штаммов *S. aureus* связывается с липидным бислоем мембраны тромбоцитов, формируя пору, что вызывает приток ионов кальция и активацию тромбоцита [22]. Стрептолизин O, токсин *Str. pyogenes*, и пневмолизин, токсин *Str. pneumoniae*, также формируют поры в мембране тромбоцита [22–24]. Свойством повреждать мембраны обладает также гемолизин, продуцируемый *E. coli*, который нарушает мембранный потенциал митохондрий, что приводит к деградации антиапоптотического белка BclxL в тромбоцитах, вызывая их апоптоз [25].

Стафилококковый β-токсин имеет ферментативную активность сфингомиелиназы и расщепляет сфингомиелин на церамид и фосфорилхоллин, изменяя состав липидов клеточной мембраны, что нарушает функции тромбоцитов и эндотелиальных клеток [26]. *Porphyromonas gingivalis* секретирует семейство цистеиновых протеаз, называемых гингипаины. Эти токсины способны связываться с тромбоцитарным протеазоактивируемым рецептором (PAR-1) и расщеплять его аналогично тромбину, что вызывает приток внутриклеточного кальция и агрегации тромбоцитов [27]. Другой пример – токсин Шига, продуцируемый некоторыми штаммами *E. coli*. Токсин Шига (Stx) часто вызывает связанный с диареей гемолитико-уремический синдром, который характеризуется острой почечной недостаточностью, тромбоцитопенией, микроангиопатией и гемолитической анемией. В цельной крови Stx увеличивает связывание тромбоцитов с фибриногеном, что усиливает их агрегацию. Было показано, что Stx свя-

зывает тромбоциты через липидные структуры, ганглиозид-церамидный рецептор Gb3 и минорный тромбоцитарный гликолипид, после чего токсин интернализируется [10]. Коклюшный токсин (PT), производимый *Bordetella pertussis*, содержит субъединицу A, обладающую ферментативной активностью АДФ-рибозилтрансферазы, и субъединицу B, которая связывается с поверхности клеток-мишеней, в том числе и тромбоцитов, вызывая их активацию (с вовлечением GPIb), агрегацию и секрецию плотных гранул [28].

*S. aureus* и *S. pyogenes* производят суперсемейство токсинов, подобных стафилококковому суперантигену (*staphylococcal superantigen-like-SSL*), которые имеют суперантигенный эффект. Из них SSL5 взаимодействует непосредственно с GPIIbα через остатки сиалированных лактозоаминов в терминальных позициях гликановых цепей и с высокой аффинностью связывает тромбоцитарный GPIV [29].

Таким образом, имеется несколько групп бактериальных токсинов, которые активируют тромбоциты, разрушая электрохимический градиент плазматической мембраны, перфорируя ее, другие, являясь секреторными молекулами или структурами на бактериальной поверхности, вызывают взаимодействие и активацию тромбоцитов и клеток иммунной системы.

### Эффекты активации тромбоцитов бактериями

Поскольку бактерии связываются с тромбоцитами через рецепторы, которые также вовлечены в гемостаз, неудивительно, что бактерии могут индуцировать агрегацию тромбоцитов. Бактерии, которые связываются с GPIIb-IIIa через фибриноген или фибронектин, вызывают агрегацию, подобную другим объектам, покрытым фибриногеном [13]. Однако в случаях прямой адгезии бактерий к GPIIb-IIIa индукция агрегации наблюдается не всегда (например, непосредственное связывание белка PadA *S. gordonii* с GPIIb-IIIa не вызывает агрегации) [29]. Бактерии, которые связывают с GPIb через фактор Виллебранда (фВ), в частности *S. pyogenes* и *S. aureus*, могут привести к связыванию других белков тромбоцитов, таких как FcγRIIIa или GPIIb-IIIa, что вызывает их агрегацию [30].

В тех случаях, когда связывание бактерий не приводит к агрегации (например, связывание *S. sanguinis* с GPIb), тромбоциты активируются и выпускают содержимое своих плотных гранул, в которых содержатся вазоактивные вещества, включая адениновые нуклеотиды АТФ и АДФ. Внеклеточный АТФ захватывается экто-АТФазами на поверхности *S. sanguinis* и гидролизуется до АДФ, который связывается с P2Y-рецепторами тромбоцитов [13]. Способность бактерий индуцировать агрегацию тромбоцитов, тем не менее,

не является общепризнанной. Ряд исследований показывают, что стимуляция бактериями может не приводить к агрегации, а скорее стимулирует воспалительный ответ — выпуск хемокинов, активацию лейкоцитов и формирование внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular trap — NET), что в значительной степени связано с наличием на тромбоцитах TLR и последствиями их связывания.

### Фагоцитарная активность тромбоцитов

Первые изучения взаимодействия тромбоцитов с бактериями показали, что некоторые тромбоциты осуществляют интернализацию *Staphylococcus aureus* [6]. В дальнейшем эти наблюдения подтвердили электронные микрофотографии, которые показали размещение *S. aureus* и *P. gingivalis* в вакуолях тромбоцитов, не связанных с открытой канальцевой системой [16]. Эксперименты показали, что тромбоциты способны фагоцитировать частицы полистирола (диаметром 0,5–1,5 мкм), покрытые IgG, с участием FcγRIIIa [31]. Эта интернализация ингибируется цитохалазином D, что свидетельствует о необходимости реконструировать актин цитоскелета тромбоцитов для поглощения бактерий [17].

В отличие от фагосом лейкоцитов, которые полностью отделены от внеклеточного пространства и цитоплазмы клетки, в тромбоцитах вакуоли, содержащие бактерии, почти никогда не закрыты полностью от внеклеточного пространства. Это не позволяет сформировать фаголизосому, «камеру смерти», которая создается в лейкоцитах для киллинга бактерий [32]. Поэтому тромбоциты используют другой путь разрушения бактерий. Показано, что эндосомы, содержащие бактерии, способны сливаться с альфа-гранулами, содержащими много бактерицидных молекул [33]. Прямую антибактериальную активность могут проявлять также реактивные радикалы кислорода, производимые активированными тромбоцитами [34].

Судьба бактерий, фагоцитированных тромбоцитами, долгое время остается предметом обсуждения, поскольку интернализация патогенов может вызвать как их разрушение, так и выживание и распространиться в организме. Недавние исследования показали способность тромбоцитов разрушать бактерии *Escherichia coli*, опсонизированные IgG при их интернализации через FcγRIII [17]. Однако даже если интернализации бактерий не происходит и процесс ограничивается адгезией бактерий или бактериальных продуктов к поверхности тромбоцита, этого достаточно для стимулирования защитного ответа тромбоцитов [31]. Активированные тромбоциты формируют тромб вокруг бактерий, гарантирующий максимальное воздействие на них секретировавшихся тромбоцитарных антибактериальных пептидов. Тромбо-

циты также высвобождают цитокины, которые привлекают другие иммунные клетки к месту инфекции. Такая последовательность событий может эффективно прекратить транзиторную бактерию без развития тяжелого инфекционного процесса. Однако в некоторых случаях инфицирующие бактерии резистентны к тромбоцитарным антибактериальным пептидам, что облегчает их рост в циркуляторном русле и может приводить к сепсису.

### Микробицидный потенциал тромбоцитов

Первая демонстрация антибактериальных эффектов тромбоцитов была проведена еще в 1887 г., когда J.A. Fodor нашел бактерицидную термостойкую субстанцию в прогретых сыворотках, названную β-лизином [цит. по 35]. Его тромбоцитарное происхождение было обосновано тем фактом, что он появляется только в коагулированной плазме и не определяется в других компонентах/клетках крови.

Современная классификация антимикробных белков тромбоцитов определяет их как тромбоцидины или микробицидные белки тромбоцитов (PmP). Имеются два PmP (PmP1 и PmP2), которые высвобождаются при активации тромбином или бактериями и отличаются от дефензинов молекулярной массой, последовательным расположением остатков лизина и аргинина, что создает у них катионный заряд [36].

Чтобы стать функциональными, эти молекулы должны быть расколоты тромбином; далее две субъединицы действуют автономно, но дополняют активность друг друга в нарушении проницаемости бактериальной стенки [34]. Выпуск PmP тромбоцитами зависит прежде всего от наличия АТФ/АДФ и активации P2-рецепторов [37].

К семейству PMP отнесены также киноцидины, цитокины тромбоцитов, которые имеют прямое бактерицидное действие [16, 38]. Они разделены на две подгруппы согласно номенклатуре цитокинов. К α-киноцидинам относят СХС-хемокины [PF4, тромбоцитарный основной белок (PBP), пептид активации соединительной ткани (СТАР3) и пептид активации нейтрофилов (NAP2)], а к β-киноцидинам — СС-хемокины (RANTES). Эти молекулы синергично усиливают действие друг друга. Например, СТАР3 не влияет на жизнеспособность *E. coli*, но в присутствии PF4 потенцирует его активность и таким образом уменьшает плотность бактерий на 2 log. Такой результат получен не только для PF4, но и для других хемокинов [39]. Киноцидины сохраняют свою хемотаксисную активность для лейкоцитов, что обеспечивает сотрудничество тромбоцитов и лейкоцитов при удалении бактерий [9].

Тромбоцитарный цитокин PF4 обладает дополнительными свойствами, которые могут способ-

ствовать клиренсу бактерий. PF4 способен связываться с положительно заряженными молекулами на поверхности бактерий, что приводит к формированию нового участка распознавания для IgG и иммунных клеток-эффекторов [40]. Известно, что при взаимодействии с грамотрицательными бактериями PF4 связывается с липидным компонентом липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, образуя комплекс PF4-ЛПС, облегчающий захват бактерий фагоцитами. Интересно, что тот же самый механизм (связывание PF4 с положительно заряженными молекулами) становится причиной гепарин-индуцируемого тромбоцитопенического синдрома. Причиной тромбоцитопении в этом случае является закрепление комплекса PF4-гепарин на тромбоцитах. Образовавшийся неоантиген PF4-гепарин распознается IgG, что приводит к формированию иммунных комплексов на тромбоцитах и обеспечивает ускоренный клиренс тромбоцитов макрофагами селезенки.

В цитоплазме мегакариоцитов и тромбоцитов (не в гранулах!) присутствуют  $\beta$ -дефензины человека 1, 2 и 3 (hBD-1, -2 и -3) [34, 41, 42]. Тромбоцитарный hBD-1 выпускается в ответ на альфа-токсин *S. aureus*; но не в ответ на тромбин или фактор активации тромбоцитов (PAF), то есть выпуск hBD-1 не зависит от дегрануляции.

Микробицидный потенциал тромбоцитов, вероятно, включает также и реактивные радикалы азота (PPA) и кислорода (PPK). Стимуляция тромбоцитов различными агонистами, включая бактериальные продукты, такие как ЛПС, увеличивает экспрессию ферментов, формирующих реактивные радикалы (индуцибельную NO-синтазу и активную NADPH-оксидазу NOX2). В этот процесс вовлечены TLR2 и рецепторы, имеющие последовательности ITAM [43]. При взаимодействии NO и супероксид-аниона создается ядовитый пероксинитрит, который является мощным нитратирующим и окисляющим агентом и может изменять структуру и функцию различных биомолекул. Образование PPA и PPK связано с процессом тромбообразования, активацией тромбоцитов и лейкоцитов и, возможно, используется для антибактериальной защиты. Однако мнения об участии радикалов в антибактериальной защите противоречивы, так как не ясно, реализуется ли эта возможность в циркуляции в условиях сдвига [33, 34, 44].

Эксперименты показали, что при инкубации *S. aureus* с тромбоцитами рост этого микроорганизма ограничивается [25]. В исследовании на волонтерах определили критическую концентрацию тромбоцитов в богатой тромбоцитами плазме, необходимую для ингибции роста патогенов полости рта (*E. faecalis*, *C. albicans*, *S. agalactiae*, *S. oralis* и *P. aeruginosa*). Эта концентрация зависела от вида бактерий, и, напри-

мер, рост *P. aeruginosa* богатая тромбоцитами плазма никак не тормозила [45].

### **Взаимодействие тромбоцитов с клетками врожденного иммунитета в печени в клиренсе бактерий**

Тромбоциты вовлечены в антибактериальный иммунный ответ, и, как показано выше, могут непосредственно продуцировать и высвобождать антибактериальные факторы. Однако тромбоциты действуют и опосредованно, секретируя цитокины, что позволяет им привлекать иммунные клетки, усиливать их микробицидную активность и модулировать иммунный ответ.

*Взаимодействие с Купферовскими клетками.* Недавнее исследование показало, что тромбоциты кооперируются с Купферовскими клетками при уничтожении переносимых кровью бактерий *Bacillus cereus* и *Staphylococcus aureus* [35]. Сотрудничество между тромбоцитами и макрофагами обеспечивает захват бактерий при адгезии и агрегации тромбоцитов на Купферовских клетках.

В физиологических условиях (при отсутствии инфекции) GPIIb на поверхности тромбоцитов взаимодействует с фВ, постоянно присутствующим на Купферовских и клетках эндотелия синусоидов печени, и тромбоциты сканируют внутрисосудистую поверхность синусоидов, что является механизмом надзора над этими клетками [46].

Однако если развивается инфекционный процесс, переносимые кровью бактерии (например, *Bacillus cereus* и резистентные к метициллину *Staphylococcus aureus*), распознаются и захватываются Купферовскими клетками, а на поверхности активированных Купферовских клеток быстро закрепляются тромбоциты, которые формируют агрегаты GPIIb3-зависимым способом (тромбоциты соединяются через мостики через IIb3-фибриноген- $\alpha$ IIb3), в которые «упаковываются» бактерии [43]. При истощении (деплеции) Купферовских клеток захват бактерий и агрегация тромбоцитов в синусоидах печени не происходит; а при истощении тромбоцитов или дефиците GPIIb наблюдали намного более высокую смертность мышей в течение нескольких часов после заражения *B. cereus* или *S. aureus*. Также показано, что для успешного клиренса бактерий необходима их опсонизация C3b компонентом комплемента. То есть во время бактериального клиренса в печени имеется сложное взаимодействие между Купферовскими клетками, тромбоцитами и системой комплемента.

Такая сложная кооперация, по-видимому, связана с тем, что и *S. aureus*, и виды *Bacillus* имеют механизмы, позволяющие уклоняться от микробицидной активности макрофагов; а проявление антибактериальной активности тромбоцитов в

циркуляции в условиях сдвига также ограничено. То есть одни макрофаги или только тромбоциты не способны контролировать такие патогены, но, объединяясь, они создают необходимые условия для клиренса патогенных бактерий из циркуляции.

**Нейтрофилы.** Адгезия тромбоцитов к Купферовским клеткам происходит очень быстро, в течение нескольких минут, и предшествует привлечению нейтрофилов к печени. Нейтрофилы в синусоидах печени выпускают внеклеточные ловушки – NET [47]. NET образуют внеклеточные петли хроматина и гистонов, на которых закреплены нейтрофильные протеазы и антибактериальные молекулы. При формировании NET в нейтрофилах последовательно происходят деконденсация хроматина, формирование реактивных радикалов кислорода, модификация актинового цитоскелета и разрушение всех клеточных мембран. В результате проходящих процессов белки гранул адсорбируются на отрицательно заряженных фибриллах деконденсированного хроматина, и образовавшаяся из ДНК и белков сеть выбрасывается наружу через разрывы плазматической мембраны. Нейтрофилы выпускают NET при определенных воспалительных сценариях, так как ловушки способствуют захвату и удержанию внеклеточных патогенов, предотвращая их дальнейшее распространение [48].

Тромбоциты играют важную роль при активации нейтрофилов к NETозу. Плазма крови пациентов с тяжелым сепсисом вызывает TLR4-зависимое взаимодействие нейтрофил – тромбоцит, приводя к формированию NET. Для закрепления тромбоцитов на нейтрофилах необходима TLR4-опосредованная активация тромбоцитов. [49]. Механизмы адгезии нейтрофил – тромбоцит связаны с P-селектином и его лигандом PSGL-1, а также взаимодействием GPIb-Мас-1, возможно также вовлечение гликопротеинового комплекса IIb3. Создаваемые при участии тромбоцитов внеклеточные ловушки нейтрофилов эффективно задерживают распространение и уничтожают патогены в синусоидах печени.

### Заключение

Исследования последних лет привели к новому представлению о тромбоцитах как полифункциональных клетках и пониманию их сложных взаимодействий с клетками врожденного иммунитета во время бактериальной инфекции. Тромбоциты являются сенсорами бактерий, полноправными участниками и организаторами врожденных иммунных реакций в циркуляторном русле. Совсем недавно раскрыты механизмы того, как тромбоциты способствуют уничтожению бактерий в печени, где действуют сообща с Купферовскими клетками, системой комплемента и нейтрофилами.

Учитывая важность тромбоцитов в борьбе с инфекциями, возникает вопрос о влиянии анти-тромбоцитарных препаратов, таких как аспирин и клопидогрел/тиклопидин, которые многие больные получают длительное время, на способность организма противостоять патогенным бактериям. Дальнейшее изучение антибактериальных возможностей тромбоцитов и их роли в иммунном ответе может дать новые варианты коррекции недостаточной или гиперактивной реакции тромбоцитов на патоген, что в конечном итоге должно улучшить результаты лечения больных с наиболее тяжелыми формами бактериальных инфекций.

### Литература

1. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты при опухолевых заболеваниях: неожиданные возможности давно знакомых клеток / Н.Б. Серебряная, К.А. Васильев, П.П. Якуцени // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.60, № 5. – С. 725 – 736.
2. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как участники внутрисосудистых иммунных реакций / Н.Б. Серебряная, Е.В. Казеннова, П.П. Якуцени // Российский иммунологический журнал. – 2016. – Т. 10(19), №2(1). – С. 46 – 48.
3. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как регуляторы гематоэнцефалического барьера / Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени // Российский иммунологический журнал. 2016 – Т. 10(19), №2(1). – С, 48 – 50.
4. Levaditi C. Et des organism vaccines contre le vibron cholérique. Ann Inst Pasteur. 1901; 15:894-924.
5. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. Am. J. Pathol. 1971; 65:367-380.
6. Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria, Am. J. Pathol. 1971; 65:381-397.
7. Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. Am. J. Pathol. 1975; 81:411-20.
8. Clawson CC. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. Diagn. Histopathol. 1982; 5:3-10.
9. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, et al. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. Front Immunol. 2015; 6:82.
10. Deppermann C, Kubers P. Platelets and infection. Semin Immunol. 2016; 28(6):536-545
11. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. Front Immunol. 2015; 6:83- 93.
12. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. Blood. 2005; 106(7):2417-2423.
13. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. J Thromb. Haemost. 2011; 9:1097-107.
14. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, et al. T-granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. J. Cell Biol. 2012; 198(4):561-574.
15. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. Nat Rev Microbiol. 2006; 4:445-457.
16. Worth RG, Chien CD, Chien P, et al. Platelet FcγRIIA binds and internalizes IgG-containing complexes. Exp. Hematol. 2006; 34(11):1490-1495.

17. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG, Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(2):210-216.
18. Huang ZY, Chien P, Indik ZK, Schreiber AD, Human platelet FcγRIIA and phagocytes in immune-complex clearance. *Mol. Immunol.* 2011; 48:691–696.
19. Zucker-Franklin D, Seremetis S, Zheng ZY, Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood.* 1990; 75(10):1920-1923.
20. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* 2005; 201:871-879.
21. Speth C, Rambach G, Würzner R, et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. *Mol Immunol.* 2015; 67(1):108-118.
22. Arvand M, Bhakdi S, Dahlback B, Preissner KT, Staphylococcus aureus alpha-toxin attack on human platelets promotes assembly of the prothrombinase complex. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(24):14377-14381.
23. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY, et al. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in Streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:1014-1022.
24. Johnson MK, Boese-Marrazzo D, Pierce WA Jr. Effects of pneumolysin on human polymorphonuclear leukocytes and platelets. *Infect Immun.* 1981; 34:171–176.
25. Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood.* 2012; 120(25):5014-5020.
26. Herrera A, Kulhankova K, Sonkar VK, et al. Staphylococcal β-Toxin Modulates Human Aortic Endothelial Cell and Platelet Function through Sphingomyelinase and Biofilm Ligase Activities. *MBio.* 2017; 8(2): e00273-17.
27. Fitzpatrick RE, Wijeyewickrema LC, Pike RN. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Future Microbiol.* 2009; 4:471-487.
28. Berube BJ, Wardenburg JB. Staphylococcus aureus - toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013; 6:1140-1166.
29. Cox D. Bacteria-platelet interactions. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7:1865-1866.
30. Petersen HJ, Keane C, Jenkinson HF, et al. Human platelets recognize a novel surface protein, PadA, on Streptococcus gordonii through a unique interaction involving fibrinogen receptor GPIIb/IIIa. *Infect. Immun.* 2010; 78(1):413–22.
31. White JG, Clawson CC. Effects of large latex particle uptake of the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 1981; 2(3):277–287.
32. White JG. Why human platelets fail to kill bacteria. *Platelets.* 2006; 17(3):191-200.
33. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 2002; 99(11):4021-4029.
34. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiol.* 2010; 5(3):471-506.
35. Wong CHY, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.* 2013; 14(8):785-792.
36. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin. Immunol.* 2010; 135:1–11.
37. Trier DA, Gank KD, Kupferwasser D, et al. Platelet antistaphylococcal responses occur through P2X1 and P2Y12 receptor-induced activation and kinocidin. *Infect Immun.* 2008; 76(12):5706-5713.
38. Yang D, Chen Q, Hoover DM, et al. Many chemokines including CCL20/MIP-3α display antimicrobial activity. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74(3): 448-55.
39. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002; 70(12):6524-6533.
40. Krauel K, Weber C, Brandt S, et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood.* 2012; 120(16):3345-3352.
41. Tohidnezhad M, Varoga D, Podschun R, et al. Thrombocytes are effectors of the innate immune system releasing human beta defensin-3. *Injury.* 2011; 42(7):682-686.
42. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, et al., Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2. *Platelets.* 2012; 23(3):217-23.
43. Mantovani A, Garlanda C. Platelet-macrophage partnership in innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2013; 14(8):768-770.
44. Speth C, Löffler J, Krappmann S, et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013; 8(11):1431-1451.
45. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol.* 2013; 13:47.
46. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie.* 2015; 35(3):211-224.
47. McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2013; 305(11):G797-806
48. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3):324-333.
49. Clark SR, Ma AC, Tavener S, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13:463–469.

## References

- Serebryanaya N.B., Vasilev K.A., Yakutseny P.P. *Voprosy onkologii.* 2015; 60:725-36 (in Russian)
- Serebryanaya N.B., Kazennova E.V., Yakutseni P.P. *Russian Journal of Immunology.* 2016; 10: 46-8 (in Russian)
- Serebryanaya N.B., Yakutseny P.P. *Russian Journal of Immunology.* – 2016; 10: 48 – 50 (in Russian)
- Levaditi C. Et des organism vaccines contre le vibron cholérique. *Ann Inst Pasteur.* 1901; 15:894-924.
- Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. I. Reaction phases and effects of inhibitors. *Am. J. Pathol.* 1971; 65:367-380.
- Clawson CC, White JG. Platelet interaction with bacteria. II. Fate of the bacteria, *Am. J. Pathol.* 1971; 65:381-397.
- Clawson CC, Rao GH, White JG. Platelet interaction with bacteria. IV. Stimulation of the release reaction. *Am. J. Pathol.* 1975; 81:411-20.
- Clawson CC. Effects of small latex particle uptake on the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Diagn. Histopathol.* 1982; 5:3-10.
- Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, et al. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. *Front Immunol.* 2015; 6:82.

10. Deppermann C, Kubes P. Platelets and infection. *Semin Immunol.* 2016; 28(6):536-545
11. Cognasse F, Nguyen KA, Damien P, et al. The Inflammatory Role of Platelets via Their TLRs and Siglec Receptors. *Front Immunol.* 2015; 6:83-93.
12. Andonegui G, Kerfoot SM, McNagny K, et al. Platelets express functional Toll-like receptor-4. *Blood.* 2005; 106(7):2417-2423.
13. Cox D, Kerrigan SW, Watson SP. Platelets and the innate immune system: mechanisms of bacterial-induced platelet activation. *J Thromb. Haemost.* 2011; 9:1097-107.
14. Thon JN, Peters CG, Machlus KR, et al. T-granules in human platelets function in TLR9 organization and signaling. *J. Cell Biol.* 2012; 198(4):561-574.
15. Fitzgerald JR, Foster TJ, Cox D. The interaction of bacterial pathogens with platelets. *Nat Rev Microbiol.* 2006; 4:445-457.
16. Worth RG, Chien CD, Chien P, et al. Platelet Fcγ<sub>2</sub>RIIA binds and internalizes IgG-containing complexes. *Exp. Hematol.* 2006; 34(11):1490-1495.
17. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG. Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol.* 2011; 18(2):210-216.
18. Huang ZY, Chien P, Indik ZK, Schreiber AD. Human platelet Fcγ<sub>2</sub>RIIA and phagocytes in immune-complex clearance. *Mol. Immunol.* 2011; 48:691-696.
19. Zucker-Franklin D, Seremetis S, Zheng ZY. Internalization of human immunodeficiency virus type I and other retroviruses by megakaryocytes and platelets. *Blood.* 1990; 75(10):1920-1923.
20. Del Conde I, Cruz MA, Zhang H, et al. Platelet activation leads to activation and propagation of the complement system. *J. Exp. Med.* 2005; 201:871-879.
21. Speth C, Rambach G, Würzner R, et al. Complement and platelets: Mutual interference in the immune network. *Mol Immunol.* 2015; 67(1):108-118.
22. Arvand M, Bhakdi S, Dahlback B, Preissner KT. Staphylococcus aureus alpha-toxin attack on human platelets promotes assembly of the prothrombinase complex. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(24):14377-14381.
23. Bryant AE, Bayer CR, Chen RY, et al. Vascular dysfunction and ischemic destruction of tissue in Streptococcus pyogenes infection: the role of streptolysin O-induced platelet/neutrophil complexes. *J. Infect. Dis.* 2005; 192:1014-1022.
24. Johnson MK, Boese-Marrazzo D, Pierce WA Jr. Effects of pneumolysin on human polymorphonuclear leukocytes and platelets. *Infect Immun.* 1981; 34:171-176.
25. Kraemer BF, Campbell RA, Schwertz H, et al. Bacteria differentially induce degradation of Bcl-xL, a survival protein, by human platelets. *Blood.* 2012; 120(25):5014-5020.
26. Herrera A, Kulhankova K, Sonkar VK, et al. Staphylococcal β-Toxin Modulates Human Aortic Endothelial Cell and Platelet Function through Sphingomyelinase and Biofilm Ligase Activities. *MBio.* 2017; 8(2): e00273-17.
27. Fitzpatrick RE, Wijeyewickrema LC, Pike RN. The gingipains: scissors and glue of the periodontal pathogen, Porphyromonas gingivalis. *Future Microbiol.* 2009; 4:471-487.
28. Berube BJ, Wardenburg JB. Staphylococcus aureus - toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013; 6:1140-1166.
29. Cox D. Bacteria-platelet interactions. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7:1865-1866.
30. Petersen HJ, Keane C, Jenkinson HF, et al. Human platelets recognize a novel surface protein, PadA, on Streptococcus gordonii through a unique interaction involving fibrinogen receptor GPIIb/IIIa. *Infect. Immun.* 2010; 78(1):413-22.
31. White JG, Clawson CC. Effects of large latex particle uptake of the surface connected canalicular system of blood platelets: a freeze-fracture and cytochemical study. *Ultrastruct. Pathol.* 1981; 2(3):277-287.
32. White JG. Why human platelets fail to kill bacteria. *Platelets.* 2006; 17(3):191-200.
33. Youssefian T, Drouin A, Masse JM, et al. Host defense role of platelets: engulfment of HIV and Staphylococcus aureus occurs in a specific subcellular compartment and is enhanced by platelet activation. *Blood.* 2002; 99(11):4021-4029.
34. Yeaman MR. Bacterial-platelet interactions: virulence meets host defense. *Future Microbiol.* 2010; 5(3):471-506.
35. Wong CHY, Jenne CN, Petri B, et al. Nucleation of platelets with blood-borne pathogens on Kupffer cells precedes other innate immunity and contributes to bacterial clearance. *Nat. Immunol.* 2013; 14(8):785-792.
36. Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin. Immunol.* 2010; 135:1-11.
37. Trier DA, Gank KD, Kupferwasser D, et al. Platelet anti-staphylococcal responses occur through P2X1 and P2Y12 receptor-induced activation and kinocidin. *Infect Immun.* 2008; 76(12):5706-5713.
38. Yang D, Chen Q, Hoover DM, et al. Many chemokines including CCL20/MIP-3α display antimicrobial activity. *J. Leukoc. Biol.* 2003; 74(3): 448-55.
39. Tang YQ, Yeaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun.* 2002; 70(12):6524-6533.
40. Krauel K, Weber C, Brandt S, et al. Platelet factor 4 binding to lipid A of Gram-negative bacteria exposes PF4/heparin-like epitopes. *Blood.* 2012; 120(16):3345-3352.
41. Tohidnezhad M, Varoga D, Podschun R, et al. Thrombocytes are effectors of the innate immune system releasing human beta defensin-3. *Injury.* 2011; 42(7):682-686.
42. Tohidnezhad M, Varoga D, Wruck CJ, et al. Platelets display potent antimicrobial activity and release human beta-defensin 2. *Platelets.* 2012; 23(3):217-23.
43. Mantovani A, Garlanda C. Platelet-macrophage partnership in innate immunity and inflammation. *Nat Immunol.* 2013; 14(8):768-770.
44. Speth C, Löffler J, Krappmann S, et al. Platelets as immune cells in infectious diseases. *Future Microbiol.* 2013; 8(11):1431-1451.
45. Drago L, Bortolin M, Vassena C, et al. Antimicrobial activity of pure platelet-rich plasma against microorganisms isolated from oral cavity. *BMC Microbiol.* 2013; 13:47.
46. Ruggeri ZM, Mendolicchio GL. Interaction of von Willebrand factor with platelets and the vessel wall. *Hamostaseologie.* 2015; 35(3):211-224.
47. McDonald B, Jenne CN, Zhuo L, et al. Kupffer cells and activation of endothelial TLR4 coordinate neutrophil adhesion within liver sinusoids during endotoxemia. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* 2013; 305(11):G797-806
48. McDonald B, Urrutia R, Yipp BG, et al. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *Cell Host Microbe.* 2012; 12(3):324-333.
49. Clark SR, Ma AC, Tavener S, et al. Platelet TLR4 activates neutrophil extracellular traps to ensnare bacteria in septic blood. *Nat. Med.* 2007; 13:463-469.

---

*Авторский коллектив:*

*Серебряная Наталья Борисовна* — профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, ведущий научный сотрудник отдела общей патологии и патологической физиологии Института экспериментальной медицины, профессор кафедры гистологии и цитологии Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: serebr@gmail.com

*Якуцени Павел Павлович* — главный научный сотрудник Центра перспективных исследований Санкт-Петербургского государственного политехнического университета Петра Великого, д.б.н.; тел.: 8(812) 596-28-31, e-mail: ypp@csa.ru

*Климко Николай Николаевич* — заведующий кафедрой клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-51-46, e-mail: n\_klimko@mail.ru

## ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

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

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

### Defeat of the cardiovascular system in viral infections

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

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

### Резюме

*Статья посвящена изучению представленных эпидемиологических, клинических, инструментальных, лабораторных данных о патологии сердечно-сосудистой системы при различных вирусных инфекциях. Обзор основан на результатах отечественных и зарубежных исследований. При вирусных инфекциях поражение сердца и его проводящей системы возможно как в острый период болезни, так и в периоде реконвалесценции или при хроническом течении вирусного процесса. Наибольшей кардиотропностью обладают энтеровирусы, которые поражают миокард в 5–15% случаев. Большое внимание уделяется герпес-вирусам, широко распространенным, длительно персистирующим в организме, как одной из причин развития дилатационной кардиомиопатии, коронарного васкулита, раннего атеросклероза, нарушения ритма сердца. К другим инфекциям, при которых возможно поражение сердечно-сосудистой системы, следует отнести вирусы гриппа, аденовирус, вирус полиомиелита, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита, паротита, краснухи, простого герпеса, ветряной оспы, арбовирус, респираторно-синтициальный вирус, вирус желтой лихорадки и др. Осложнения и функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы могут выявляться вне зависимости от возраста.*

**Ключевые слова:** вирусные инфекции, дети, сердце, миокардит, миокардиопатия, нарушение ритма сердца.

### Введение

Нарушение функции сердечно-сосудистой системы является распространенным явлением на фоне острых инфекционных патологий как у взрослых, так и у детей разных возрастных групп, особенно у лиц с отягощенным преморбидным фоном и кардиологической патологией в семье [1–4]. У большинства детей эти изменения носят нестойкий характер. Распространенность нарушений сердечно-сосудистой системы, среди которых преобладают функциональные кардиопатии вегето-сосудистого генеза, у школьников составляет 58,6% [5].

### Abstract

*Article is devoted to studying of the submitted epidemiological, clinical, tool, laboratory data on pathology of cardiovascular system at various viral infections. The review is based on results of domestic and foreign researches. At viral infections damage of heart and his carrying-out system perhaps as during the sharp period of a disease, and the period of a convalescence or at the chronic course of virus process. The greatest cardiostrogenism is possessed by enteroviruses, which affect the myocardium in 5–15% of cases. Much attention is paid to herpesviruses, widespread, persistently persistent in the body, as one of the reasons for the development of dilated cardiomyopathy, coronary vasculitis, early atherosclerosis, cardiac rhythm disturbance. Other infections that may affect the cardiovascular system include influenza viruses, adenovirus, poliovirus, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, human immunodeficiency virus, hepatitis, mumps, rubella, herpes simplex, varicella, arbovirus, respiratory-syntial virus, yellow fever virus et al. Complications from cardiovascular system can come to light at various age.*

**Key words:** viral infections, children, heart, myocarditis, kardiopatiya, violation of a rhythm and carrying out heart.

Связь кардиальной патологии с инфекционными возбудителями показана в ряде исследований [6, 7]. Поражение сердечно-сосудистой системы возможно при бактериальных и вирусных инфекциях. В патологический процесс вовлекаются все оболочки сердца с развитием перикардита, эндокардита, миокардита, поражением сократительного аппарата, проводящей системы, эндотелия сосудов. Миокардит при инфекционных заболеваниях встречается у взрослых с частотой 5–20%. Наибольшей кардиотропностью обладают энтеровирусы, которые поражают миокард в 5–15% случаев. В период эпидемии гриппа клинические и ин-

струментальные признаки миокардита обнаруживают у 1 – 5% больных. В последнее время большое внимание уделяется герпес-вирусам, повсеместно распространенным и длительно персистирующим в организме, как одной из причин развития дилатационной кардиомиопатии, коронарного васкулиста, раннего атеросклероза, нарушения ритма сердца. Инфекционно-токсическое воздействие в острый период инфекционных заболеваний является одним из факторов развития и прогрессирования нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Высокая частота данной патологии определяется у пациентов с персистирующей герпес-вирусной инфекцией [8 – 12]. При гепатите В миокардит регистрируют у 5 – 15% больных. У ВИЧ-инфицированных поражение миокарда встречается в 20 – 40% случаев [13].

При поражении сердца с развитием миокардита в половине случаев остается не верифицированным возбудитель, явившийся причиной заболевания («идиопатические» миокардиты), но, как правило, подразумевается вирусная этиология [14, 15]. К вирусным возбудителям миокардита относят энтеровирусы, в частности Коксаки В, вирус гриппа, аденовирус, вирус полиомиелита, вирус Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита, паротита, краснухи, простого герпеса, ветряной оспы, арбовирус, респираторно-синцициальный вирус, вирус желтой лихорадки.

В острый период инфекционного заболевания поражение миокарда обусловлено прямым цитопатическим действием возбудителей на клетки миокарда, а также воздействием токсинов и провоспалительных цитокинов, в том числе и на проводящую систему сердца. Имеют значение также метаболические нарушения вследствие изменения доставки необходимых для жизнедеятельности клеток субстратов. На поздних сроках важную роль играют как запуск аутоиммунного процесса, так и персистенция возбудителя в эндотелиоцитах или клетках миокарда [10, 15, 16].

Несмотря на высокую частоту кардиальной патологии инфекционного генеза, диагностируется она редко [13]. В большинстве случаев в разгар инфекционного заболевания миокардит остается невыявленным, что в дальнейшем может приводить к развитию кардиосклероза. По результатам изучения эндомикардиальных биопсий в последние десятилетия была подтверждена роль инфекционных агентов в формировании кардиомиопатий, показана постепенная трансформация острого миокардита в дилатационную кардиомиопатию [17, 18], которая является ведущей причиной внезапной смерти у лиц моложе 40 лет. У 14 – 52% пациентов характерно развитие кардиомиопатии в течение 5 лет после перенесенного острого вирусного миокардита [19].

В связи со сложностью диагностики инфекционных поражений сердечно-сосудистой системы комитет экспертов ВОЗ в 1997 г. предложил использовать термин «воспалительная кардиомиопатия» (ВКМП) для обозначения всех случаев инфекционных поражений миокарда, включая острые и хронические миокардиты, а также их последствий, в том числе аутоиммунные поражения и все случаи дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [20].

В 2006 г. American Heart Association (АНА, Американская кардиологическая ассоциация) предложила рассматривать кардиомиопатию как гетерогенную группу заболеваний миокарда, проявляющуюся его механической и/или электрической дисфункцией, которая приводит, как правило, но не обязательно, к патологической гипертрофии или дилатации желудочков. В 2008 г. Европейским обществом кардиологов (ESC) была предложена новая классификация кардиомиопатий, в которой исключается словосочетание «неизвестной этиологии», а также специфические миопатии, такие как ишемическая, гипертензионная, клапанная и др. Согласно данной трактовке, кардиомиопатии являются заболеваниями миокарда, при которых сердечная мышца структурно и функционально изменена в отсутствие патологии коронарных артерий, артериальной гипертензии, поражений клапанного аппарата и врожденных пороков сердца [21].

### **Воспалительная кардиомиопатия при вирусных инфекциях**

В настоящее время установлено, что большинство случаев некоронарогенной патологии миокарда связано с вирусной инфекцией [22 – 24].

В Европе и Северной Америке вирусная этиология миокардитов и кардиомиопатий подтверждается в 75% случаев [25, 26]. Преобладающими возбудителями сердечно-сосудистой патологии считают вирусы Коксаки А и В (В3 и В5), аденовирусы, вирус гриппа, а также герпес-вирусы (ВГЧ-6, ВЭБ, ЦМВ, ВПГ 1, 2 типа), парвовирус В19, вирус гепатита С, вирус иммунодефицита человека, причем если в середине прошлого века ведущим кардиотропным агентом считались вирусы Коксаки, то в последние годы в эндомикардиальных биоптатах больных миокардитом и ВКМП чаще других выявляют вирус герпеса 6 типа и парвовирус В19. Однако результаты исследований различаются. Одна из наиболее крупных работ, основанная на анализе результатов исследования биоптатов миокарда от 624 детей и взрослых с острым миокардитом и 149 с ДКМП методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) продемонстрировала значительную роль аденовирусы и энтеровирусной инфекций. Геном аденовируса определяли у 23%

пациентов с миокардитом и 12% — с ДКМП, энтеровирус — у 14% и 8% соответственно. ЦМВ, парвовирус В19, вирус гриппа А, ВЭБ, ВПГ 1 и 2 типа, РС-вирус обнаруживали в незначительном числе наблюдений при миокардите и ни в одном случае при ДКМП [27]. В другом исследовании при изучении эндомикардиальных биоптатов 245 взрослых с ДКМП вирусы выделяли в 67,4% образцов, при этом парвовирус В19 — в 51,4%; ВГЧ-6 — в 21,6%; энтеровирус — в 9,4%; аденовирус — в 1,6%; ВЭБ — в 2%; ЦМВ — в 0,8%; микст-инфекцию — в 27,3%, причем признаков острого или подострого миокардита у этих пациентов выявлено не было. Был сделан вывод о роли вирусной персистенции в патогенезе ДКМП [24].

Основным механизмом повреждения сердца при развитии вирусных миокардитов является аутоагрессия факторов клеточного и гуморального иммунитета в ответ на острую инфекцию (вируса Коксаки В, гриппа) или реактивацию хронической инфекции.

Поражаются кардиомиоциты, интерстиций, эндотелиальные клетки микрососудов, что приводит к формированию в миокарде воспалительного очага. Отмечаются нарушения микроциркуляции, стаз эритроцитов, микротромбоз, следствиями чего являются внутритканевая гипоксия, отек стромы, некроз кардиомиоцитов, замещение функциональной ткани сердца фиброзной [28]. Микроскопически при этом можно обнаружить очаги некроза, дистрофии, отека. Поражение ткани миокарда проявляется снижением сократительной способности сердца, дилатацией камер сердца, систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка, возникновением аритмий, блокад в результате поражения проводящей системы.

Для острого миокардита характерна смена фаз воспаления и кардиосклероза. Однако при затяжных и хронических миокардитах оба процесса — воспалительный и склеротический — развиваются одновременно. Распространяющийся фиброз может иметь очаговый или диффузный характер, в зависимости от локализации — заместительный, интерстициальный и периваскулярный. Выявление в миокарде очагов воспаления и кардиосклероза одновременно указывает на хронический или рецидивирующий характер миокардита [28]. Клинические и лабораторные проявления заболевания зависят от выраженности и соотношения очагов воспаления, дистрофии и фиброза соответственно.

#### **Поражение сердца при энтеровирусной инфекции**

Энтеровирусы — РНК-содержащие вирусы из семейства Picornaviridae. Из группы энтеровирусов наиболее часто поражения сердца связывают с вирусом Коксаки В [16].

Помимо миокардита, Коксаки В может вызывать развитие миоперикардитов.

Для данного вируса характерна выраженная кардиотропность, что приводит к дистрофии и некрозу мышечных клеток миокарда. Коксаки-вирус, как и аденовирус, использует специфический рецептор CAR (Коксаки и аденовирусный рецептор) для проникновения в клетку. Помимо этого, при острой инфекции токсинами поражаются сосуды, что приводит к повышению проницаемости их стенки, стазу эритроцитов, микротромбозу и, как следствие, развивающейся гипоксии ткани, дистрофии сердечной мышцы, очагам некроза. Вирусная персистенция в миокарде приводит к хроническому воспалению и развитию дилатационной кардиопатии [17, 28].

Коксаки В миокардит встречается в любом возрасте, но чаще поражает пациентов молодого и среднего возраста, причем 60% больных составляют мужчины. У женщин Коксаки миокардит нередко развивается в период беременности, при этом возможно поражение сердца и других органов плода и мертворождение. Описаны Коксаки-миокардиты у новорожденных и детей раннего возраста при инфицировании от больной матери [11, 28, 29].

Энтеровирусная инфекция как причина антенатального поражения сердца с развитием его пороков показана в некоторых ретроспективных исследованиях. У новорожденных энтеровирусная инфекция была представлена вирусами Коксаки А и В, полиомиелита 1–3, энтеровирусами 68–71. Смешанная энтеровирусная инфекция выявлялась в 97,5% случаев при одновременном обнаружении 2–6 антигенов, в том числе в сочетании с цитомегаловирусом (87,5%), вирусом простого герпеса (70%), гриппа (62,5%), краснухи (32,5%). При энтеровирусной инфекции врожденные пороки сердца выявлялись у 75% пациентов [30].

Для приобретенных энтеровирусных заболеваний характерны сезонность (лето — осень) и полиморфизм клинической картины, помимо кардиальной симптоматики, например явления гастроэнтерита, экзантемы, фарингита.

В молодом возрасте Коксаки-миокардит, как правило, сопровождается яркой клинической манифестацией. Помимо поражения миокарда, часто наблюдаются признаки перикардита и плеврита. Характер течения острый, но доброкачественный, заканчивающийся выздоровлением. У пожилых людей признаки миокардита появляются постепенно, сопровождаются значимой кардиалгией, что затрудняет диагностику, поскольку заболевание часто принимается за ишемическую болезнь сердца [11, 29].

Дилатационная кардиомиопатия лишь изредка развивается в исходе Коксаки-миокардита, в от-

личие от других возбудителей. Летальные исходы описаны, но крайне редки [11, 28].

Возможно развитие аутоиммунного миокардита после острой инфекции, вызванной вирусом Коксаки. Заболевание чаще протекает в легкой форме и проявляется только болезненными ощущениями в грудной клетке и изменениями на ЭКГ. Сердечная недостаточность не характерна [25].

### **Поражение сердца при парвовирусной инфекции В19**

Парвовирус В19 является возбудителем инфекционной эритемы, водянки плода, апластической анемии. Некоторые исследования указывают также на вероятность развития в результате парвовирусной инфекции артритов, васкулитов, гепатита, неврологических заболеваний [31].

В последние годы большой спектр кардиальной патологии связывают с парвовирусной инфекцией. При беременности инфицирование парвовирусом В19 может стать причиной миокардита, как у матери, так и у плода [32]. Установлена связь левожелудочковой диастолической дисфункции с поражением эндотелиальных клеток вирусом В19 у пациентов при отсутствии классических факторов риска (ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет): при исследовании эндомикардиальных биоптатов в 95% случаев выявляли кардиотропные вирусы, из них парвовирус В19 в 84% случаев [33]. По данным других авторов, геном парвовируса В19 обнаруживали в 65% эндомикардиальных биоптатов взрослых пациентов с миокардитом [34].

В разных регионах мира результаты этиологических исследований различаются. Так, американские авторы описывают более частое выделение генома аденовируса из эндомикардиальных биоптатов пациентов с воспалительным поражением сердца в 22,8% случаев, энтеровируса — в 13,6%, парвовируса В19 — только в 1% [27]. В Японии наиболее часто выявляемым патогеном при кардиальной патологии оказался вирус гепатита С [35].

Кардиотропность парвовируса обусловлена наличием специфического рецептора (Р-антигена группы крови) на эндотелиальных клетках. Методом гибридизации геном парвовируса В19 выявляли в эндотелиальных клетках миокарда пациентов с воспалительной кардиомиопатией, преимущественно в мелких интрамикардиальных артериях. Повреждение эндотелия приводит к нарушению микроциркуляции и некрозу кардиомиоцитов. Инфицирование эндотелиальных клеток вызывает местную воспалительную реакцию, которая проявляется скоплением, адгезией и периваскулярной инфильтрацией сердца Т-лимфоцитами и макрофагами. Описаны специфические антигены и структурные белки, влияющие на функциональное состояние иммунных клеток и приводящих к

хроническому воспалению путем неконтролируемой продукции провоспалительных цитокинов [19].

### **Поражение сердца при гриппе**

Грипп — одна из причин миокардитов. Считают, что 1–5% острых респираторных заболеваний и гриппа сопровождаются развитием миокардита [36, 37]. В пандемию гриппа А Н1N1pdm (2009) миокардит диагностировали в 5–15% случаев по клиническим признакам и изменениям на электрокардиограмме. Описаны случаи молниеносного течения миокардита при гриппе. Тяжелый миокардит при гриппе, как правило, носит вторичный характер и развивается через некоторое время после первых симптомов гриппа (1–2 недели), нередко сопровождаясь перикардитом [38].

Помимо классического синдрома комплекса миокардита, при гриппе часто регистрируют изменения в миокарде метаболического характера на фоне выраженной интоксикации и воспаления. На ЭКГ у пациентов с гриппозным миокардитом отмечают удлинение интервалов PQ и QRS, уплощенный или двугорбый зубец Т, нарушение реполяризации желудочков. В исходе гриппозного миокардита возможно формирование слабости синусового узла [28]. Токсико-инфекционная кардиопатия наблюдается у 70% детей в острый период заболевания с быстрой положительной клинико-инструментальной динамикой, отсутствием формирования антикардиальных антител к клеткам проводящей системы сердца и кардиомиоцитам, выработкой антител к эндотелию, вероятно, как следствие эндотелиотропности вируса гриппа [16].

### **Поражение сердца при аденовирусной инфекции**

Аденовирусная инфекция широко распространена и составляет 5–10% всех вирусных заболеваний. Аденовирусы — ДНК-содержащие вирусы рода Mastadenovirus размером 60–90 нм; известно около 80 серотипов (сероваров).

Большая часть поражений сердца приходится на детский возраст (около 75%), при этом 35–40% случаев кардиомиопатий регистрируют у детей в возрасте до 5 лет, остальные — в возрасте до 14 лет. Токсико-инфекционная кардиопатия выявляется у 29% детей с острой аденовирусной инфекцией [16].

С аденовирусом связывают значительное число миокардитов в детском возрасте, этиология которого подтверждена выделением генома вируса из ткани миокарда с помощью ПЦР. Преобладающими возбудителями считают аденовирусы серотипов 2 и 5 [39]. В наблюдательном исследовании, в которое включали новорожденных и взрослых, ДНК аденовируса методом ПЦР выделяли из сер-

дечной ткани у 23% пациентов с миокардитом, у 12% пациентов с дилатационной кардиомиопатией и ни в одном случае у пациентов контрольной группы [27].

### **Поражения сердца при вирусных гепатитах**

Миокардиты при острых вирусных гепатитах развиваются в 5–15% случаев.

Для хронического гепатита С характерны разнообразные внепеченочные поражения, в том числе поражение сердца. Известно, что вирус гепатита С обладает лимфотропностью, особенно по отношению к В-лимфоцитам, длительная стимуляция которых вирусом приводит к повышенной продукции иммуноглобулинов, в том числе аутоантител, поликлональных и моноклональных антител класса IgM с активностью ревмофактора, к высокой концентрации иммунных комплексов, криоглобулинов.

Миокардит, связанный с вирусом гепатита С, носит, как правило, хронический характер. Поражение сердца обусловлено как прямым вирусным воздействием на миокард, так и иммунологическими механизмами аутоагрессии [40]. Доказано повреждающее действие на миокард core-белка вируса гепатита С.

Кардиомиопатии, обусловленные вирусом гепатита С, регистрируют в основном в азиатских странах, таких как Япония, поскольку в этих странах распространенность гепатита С значительно выше, чем в США и европейских странах. С гепатитом С связывают частое развитие дилатационной и гипертрофической кардиомиопатии. Предполагают, что вирус гепатита С может иметь непосредственное влияние на рост и гипертрофию клеток миокарда [39].

### **Поражение сердца при ВИЧ-инфекции**

Поражение сердца регистрируют у 60% пациентов с ВИЧ на стадии бессимптомной инфекции. Как правило, выявляют признаки аритмии на ЭКГ — наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы. Наиболее распространенной формой поражения сердца при ВИЧ-инфекции является дилатационная кардиомиопатия, причиной которой, как правило, является миокардит. Этиологическими факторами миокардита обычно являются следующие возбудители — *Toxoplasma gondii*, вирус Коксаки В, вирусы Эпштейна — Барр, аденовирусы, цитомегаловирус. Возможно также прямое инфицирование ВИЧ-кардиомиоцитов, а также запуск аутоиммунных реакций. В развитии ДКМП, ассоциированной с ВИЧ, известную роль играет гиперпродукция цитокинов (ФНО- $\alpha$ , эндотелина-1, оксида азота и других веществ, угнетающих сократительную способность миокарда) [41].

Поражение ЖКТ при ВИЧ-инфекции и, как следствие этого, развивающийся синдром мальабсорбции приводит к электролитным нарушениям, недостатку витаминов (например, В12, карнитина), что также пагубно влияет на функцию миокарда.

Еще одной формой поражения сердца при ВИЧ-инфекции является развитие перикардиального выпота, причиной которого могут служить характерные для ВИЧ-инфекции заболевания вирусной, бактериальной, опухоловой природы, эндокринные нарушения. Перикардиальный выпот у больных ВИЧ-инфекцией часто имеет доброкачественный характер.

У больных ВИЧ-инфекцией описаны случаи инфекционного эндокардита, который чаще встречается у лиц, использующих парентеральный путь введения наркотиков. Возбудителями инфекционного эндокардита у таких больных являются преимущественно бактериальные или грибковые патогены (*Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, грибы *Aspergillus*, *Candida*, *Cryptococcus*), реже вирусы.

Инфекционный эндокардит, ассоциированный с ВИЧ, нечасто сопровождается деструкцией клапанов и, как правило, хорошо поддается этиотропной терапии.

Для пациентов в стадии СПИД наиболее характерны тромботические или тромбоэмболические осложнения. Есть данные о влиянии ВИЧ на скорость развития атеросклероза, который прогрессирует значительно быстрее, чем у людей, не инфицированных ВИЧ, что связывают как с самим вирусом, так и с атерогенными свойствами герпес-вирусных инфекций (ВПГ, ЦМВ).

При ВИЧ-инфекции возможно опухолевое поражение сердца, которое может проявляться перикардиальным выпотом. Чаще остальных при ВИЧ-инфекции сердце поражают метастазы саркомы Капоши [41].

### **Поражения сердца при герпес-вирусных инфекциях**

Эпштейна — Барр вирусный острый инфекционный мононуклеоз достаточно часто сопровождается органическим поражением сердечно-сосудистой системы: миокардит в 12,5% случаев, эндокардит — в 2,5%, коронарит — в 37%, синдром Кавасаки — в 17,5% [42]. По данным Толстиковой Т.В. и др. (2010), миокардит при типичной форме инфекционного мононуклеоза преимущественно развивался через неделю от начала заболевания и протекал в легкой или среднетяжелой форме [42]. При инструментальном обследовании диагностировали умеренную дилатацию левого желудочка с минимальным снижением фракции выброса, умеренное снижение вольтажа зубцов комплекса QRS и неспецифические изменения ST-T. В единичных случаях со 2–3-й недели забо-

левания выявляли нарушение ритма сердца в виде желудочковой экстрасистолии, желудочковой парасистолии по типу би- и тригиминии, предсердной параксизмальной тахикардии, правожелудочковой парасистолии, эктопической желудочковой полиморфной тахикардии. В некоторых работах установлена роль Эпштейна – Барр вирусной инфекции, протекающей в атипичной форме с последующим формированием ее хронического течения более чем в половине случаев и приводящей к тяжелому поражению сердца с развитием сердечной недостаточности и миокардита, как в острый период инфекции, так и в период реконвалесценции [43]. Также описаны тяжелые миокардиты при атипичном инфекционном мононуклеозе с исходом в ДКМП.

Эндокардит при инфекционном ВЭБ-мононуклеозе является редкой патологией и диагностируется в единичных случаях [42, 44].

Частым осложнением как острой, так и хронической ВЭБ-инфекции является коронарит, который диагностируют у 55% детей, перенесших инфекционный мононуклеоз [42]. Частота развития коронарита возрастает при инфекционном мононуклеозе с лихорадкой длительностью более 5 дней. Заболевание характеризуется мягким течением, заканчивается в 2/3 случаев выздоровлением и не приводит к сердечной недостаточности. У 1/3 пациентов при наблюдении в течение года после перенесенного острого ВЭБ-инфекционного мононуклеоза диагностирован синдром Кавасаки. Синдром Кавасаки, инициируемый ВЭБ-инфекцией, также часто приводит к вторичной ДКМП, коронарной дилатации и инфаркту миокарда [45, 46, 47].

При герпес-вирусной инфекции токсико-инфекционная кардиопатия характеризуется длительным сохранением после острого периода изменений на ЭКГ в виде нарушения проводимости и реполяризации, высокими титрами антикардиальных антител, в частности антикардиальных антител к проводящей системе и кардиомиоцитам [16].

Для цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) характерен крайний полиморфизм проявлений в зависимости от состояния иммунитета и условий инфицирования. Она вызывает различные клинические проявления: от субклинических до генерализованных форм. Наиболее тяжелые формы с поражением внутренних органов, сердца описаны главным образом у лиц с иммунодефицитом и новорожденных.

Частота врожденной цитомегаловирусной инфекции, согласно различным исследованиям, колеблется от 0,5 до 7% новорожденных. При инфицировании на ранних сроках характерно формирование врожденных пороков сердца (ВПС): пора-

жение клапанов аорты, легочного ствола, дефекты перегородок, эндокардиальный фиброзластоз. При инфицировании плода на поздних сроках возможно развитие внутриутробного миокардита, который сопровождается дилатацией левого желудочка, признаками сердечной недостаточности, изменениями на ЭКГ (снижение вольтажа комплекса QRS, аритмии). У новорожденных с врожденной ЦМВИ нередко имеется сочетание ВПС и миокардита, что затрудняет диагностику, значительно утяжеляет клинику и ухудшает прогноз.

По данным М.С. Логиновой, цитомегаловирусный миокардит диагностировали у пациентов детского кардиоцентра в 9% случаев, из них у 63% миокардит сочетался с ВПС, что сопровождалось тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью. У 72% пациентов с миокардитом выявлялись кардиомегалия и тахикардия [48].

Частота поражения сердца при ВГЧ-6 инфекции отличается большим разнообразием. По результатам различных исследований, ДНК ВГЧ-6 в эндокардиальных биоптатах выявляют с частотой от 1% до 35% миокардитов. Kuhl et al. (2005) определили наличие ВГЧ-6 в 22% проб из 172 биоптатов больных с миокардитом. Есть данные о способности вируса герпеса 6 типа вызывать прогрессирующие поражения миокарда, следствием которых является хроническая сердечная недостаточность.

Для миокардита, вызванного вирусом герпеса 6 типа, не характерны жалобы на боли в грудной клетке, что приводит к позднему обращению [50]. Показано, что при миокардите, ассоциированном с ВГЧ-6, прекращение активной репликации вируса в организме сопровождается медленным восстановлением функционального состояния сердца, тогда как при сохранении репликативной активности вируса отмечается прогрессирующее развитие сердечной недостаточности [24].

Вирус герпеса 6 типа тропен к эндотелию, что приводит к поражению мелких и крупных сосудов сердца. Затяжной характер локального воспаления, сопровождающийся синтезом провоспалительных цитокинов, является патогенетической основой поражения миокарда при герпес-вирусной 6 типа инфекции. ВГЧ-6 может обуславливать тромботическую микроангиопатию, артерииты крупных сосудов, молниеносный миокардит [50].

Известна способность вируса герпеса 6 типа вызывать внутриутробные поражения сердца – пороки развития, фетальный миокардит [51].

Поражения сердца при генерализованной герпетической инфекции характеризуются разнообразием: от легких дистрофических изменений мышечных волокон до развития лимфоплазматических панкардитов с пристеночными тромбами. В ретикулоэндотелиальных клетках и мышечных

волокон сердца выявляются внутриядерные герпетические включения. При генерализованной герпетической инфекции в половине случаев выявляют специфические включения в фибробластах, мышечных волокнах, эндотелиальных клетках эндокарда, что сопровождается локальной пролиферацией эндотелиальных клеток с последующей десквамацией и формированием пристеночных тромбов [52, 53]. Благодаря использованию иммуногистохимического метода установлено поражение клапанов сердца и аорты вирусом простого герпеса 1 и/или 2 типа или их сочетанием [54, 55].

Вовлечению в патологический процесс сердца при хронических герпес-вирусных инфекциях в последние годы уделяется большое внимание. В ряде работ показана связь поражения сердечно-сосудистой системы, в частности нарушения ритма у детей, с частым выявлением маркеров реактивации и рецидивирующим течением герпес-вирусных инфекций (ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ 1, 2 типов) [56]. Предполагается, что активная герпес-вирусная инфекция является причиной нарушений ритма в результате воздействия на нервные структуры проводящей системы сердца [5, 12].

Демонстративны отклонения при холтеровском мониторировании у пациентов с синдромом хронической усталости (СХУ), при котором выявлена активная Эпштейна – Барр вирусная, цитомегаловирусная и герпес 6 типа вирусная инфекции. Причем после терапии с использованием противогерпетических препаратов (ганцикловир и валацикловир) показано улучшение со стороны кардиальных функций так же, как и купирование симптомов СХУ [50].

Герпес-вирусы тропны к эндотелиоцитам и гладкомышечным клеткам сосудов. Показано присутствие вирусов в биоптатах атеросклеротически измененных сосудов, тогда как в неизмененных сосудах вирусных ДНК не выявляли [57, 58]. В лабораторных испытаниях установлено более выраженное развитие атеросклеротических изменений аорты у кроликов при заражении их вирусом простого герпеса. В некоторых работах показано влияние герпес-вирусов (ВПГ, ЦМВ) на агрегационные свойства форменных элементов крови и функцию эндотелиальных клеток [59]. Наибольшее число экспериментальных работ по изучению связи инфекции и атеросклероза посвящено ЦМВ. ДНК ЦМВ обнаруживали в атеросклеротических бляшках, а титр антител к ЦМВ коррелировал с тяжестью патологического процесса в сосудах и выраженностью сердечно-сосудистого заболевания [12].

Антигены ЦМВ и ВПГ при морфологическом исследовании внутренних органов выявлены у пациентов с ИБС, получавших лечение в инфарктном отделении и умерших от осложнений ИБС

[60]. В контрольной группе умерших от некардиальных причин антигены этих вирусов находили в 10 раз реже, причем антиген ЦМВ выявляли в 2 раза чаще, чем ВПГ, особенно при исследовании венечных артерий и миокарда.

Патогенез вирусного поражения сосудов с прогрессированием атеросклероза, вероятно, связан с их эндотелиотропностью и способностью нарушать взаимодействие клеток крови со стенкой сосуда. Повреждение эндотелиоцитов сопровождается хронической воспалительной реакцией в стенке сосуда. Гибель клеток приводит к изъязвлению атеросклеротической бляшки и атеротромбозу. Поражение вирусом соседних эндотелиальных клеток способствует быстрому прогрессированию атеросклероза.

При выявлении герпес-вирусов в миокарде сердечные аритмии регистрировались очень часто — в 83,3% случаев [12].

Имеются данные о роли ВЭБ в развитии диффузных заболеваний соединительной ткани, вероятно, за счет стимуляции синтеза IgM-ревматоидного фактора. При системной красной волчанке и ревматоидном артрите выявляют высокий уровень антител к капсидному антигену ВЭБ как в сыворотке, так и в синовиальной жидкости [12].

### Заключение

Таким образом, анализ литературных данных, представленных в отечественных и иностранных источниках, показывает, что этиологическими факторами, приводящими к патологии сердечно-сосудистой системы, могут быть многие вирусы и их сочетания. Развитие острого поражения сердечной мышцы или проводящей системы не всегда возможно диагностировать только на основании клинических данных. Несвоевременная верификация приводит к неправильной тактике ведения пациентов, как в острый период заболевания, так и при диспансерном наблюдении. Ранняя скрининговая диагностика способствует эффективно-му сохранению качества жизни пациентов.

### Литература

1. Леонтьева, И.В. Лекции по кардиологии детского возраста / И.В. Леонтьева. — М., 2005. — 535 с.
2. Руженкова, Т.А. Состояние миокарда у детей, больных острыми кишечными инфекциями: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Руженкова. — М., 2006. — 24 с.
3. Филиппов, П.Г. Поражение сердечно-сосудистой системы при некоторых инфекционных болезнях: дис. ... д-ра. мед. наук / П.Г. Филиппов. — М., 2001. — 185 с.
4. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях: клиника, диагностика, лечение / Ю.П. Финогеев [и др.]. — СПб.: Фолиант, 2003. — С. 44-47.
5. Цицилашвили, М.Ю. Состояние сердечно-сосудистой системы и спектр гетерофильных антикардиальных антител у детей на фоне вирусных и бактериальных инфекций: дис. ... канд. мед. наук / М.Ю. Цицилашвили. — М., 2006. — 143 с.

6. Богдановская, В.А. Факторы риска экстрасистолии у детей / В.А. Богдановская, О.О. Сударева, Д.К. Волосников // Материалы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2004». — М., 2004. — С. 144–145.
7. Dennert R, Strijns HL, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2073-82.
8. Дидковский, Н.А. Актуальные вопросы герпетической инфекции у взрослых / Н.А. Дидковский, И.К. Малашенкова, Ж.Ш. Сарсания и др. // Лечащий врач. — 2006. — № 9. — С. 8-12.
9. Симованьян, Э.Н. Хроническая инфекция вируса Эпштейн-Барр у детей: современные аспекты диагностики и лечения / Э.Н. Симованьян [и др.] // Педиатрия (прил. Consilium medicum). — 2006. — № 2. — С. 29–35.
10. Тябут, Т.Д. Некоронарогенные заболевания миокарда. Инфекционный эндокардит: курс лекций / Т.Д. Тябут. — Мн.: БелМАПО, 2004. — 145 с.
11. Reunanen A, et al. Enterovirus, Mycoplasma and other infections as predictors for myocardial infection. *J Intern Med*. 2002 Nov; 252 (5): 421-9.
12. Юлиш, Е.И. Хронические внутриклеточные инфекции и сердечно-сосудистая патология / Е.И. Юлиш, Н.В. Нагорная // Здоровье ребенка. — 2007. — № 2(5). — <http://www.mif-ua.com/archive/article/728>
13. Руженцова, Т.А. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — № 2. — С. 80–87.
14. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология / Ю.М. Белозеров. — М.: МЕДпресс\_информ, 2004. — 600 с., илл.
15. Толстикова, Т.В. Клинический случай тяжелого вирусного миокардита с поражением проводящей системы сердца / Т.В. Толстикова, Т.П. Марчук // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — № 7. — С. 124–126.
16. Кантемирова, М.Г. Гетерофильные антикардиальные антитела и сердечно-сосудистые изменения у детей с вирусными инфекциями / М.Г. Кантемирова [и др.] // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. — 2008. — №16. — С. 49–54.
17. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanism of inflammation and cttl death: Learning from the past for the future. *Circulation*. 1999; 99: 1091-100.
18. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1659-96.
19. Щедрина, А.Ю. Роль парвовируса В19 в развитии воспалительной кардиомиопатии / А.Ю. Щедрина [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2013. — 9 (5). — С. 542–550.
20. Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach C, Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol*. 2006. 47 (2): 54-65.
21. Сторожаков, Г.И. Кардиомиопатия: эволюция взглядов на проблему / Г.И. Сторожаков // Лечебное дело. — 2009. — № 1. — С. 3–12.
22. Гиляревский, С.Р. Миокардиты: современные подходы к диагностике и лечению / С.Р. Гиляревский. — М.: Медиа Сфера, 2008. — 324 с.
23. Мутафьян, О.А. Кардиомиопатии у детей и подростков / О.А. Мутафьян. — СПб.: Диалект, 2003. — 271 с.
24. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111: 887-93.
25. Wynne J, Vaughman KL. Myocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of cardiovascular Medicine*. 7th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1697-718.
26. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trend in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113 (6): 876-90.
27. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:466-72.
28. Сторожаков, Г.И. Руководство по кардиологии: учебное пособие в 3 т. / под ред. Г.И. Сторожакова, А.А. Горбаченкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа — 2009. — Т. 3. — 512 с.
29. Самсон, А.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях / А.А. Самсон, Е.П. Кишкурно // Медицина неотложных состояний. — 2008. — №1 (14). — С. 19–24.
30. Гейдарова, Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных / Н.Ф. Гейдарова // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 4. — С. 72–75.
31. Шарипова, Е.В. Клинико-эпидемиологические особенности парвовирусной инфекции В19 у детей / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Педиатрия. Имени Г.Н. Сперанского. — 2015. — Т. 94, № 2. — С. 82–86.
32. Crane J. Parvovirus B 19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002; 24: 727-43.
33. Tschope C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 879-886.
34. Bock CT, Klingel K, Kandolf RN. Human B19 associated myocarditis. *Engl J Med*. 2010; 362; 13.
35. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circ Res* 96: 2005; 96: 144.
36. Поражения сердца при инфекционных болезнях / Ю.П. Финогеев [и др.]. — СПб: Фолиант, 2003. — 251 с.
37. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crane T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 165-8.
38. Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ*. 2010; 109: p.209.
39. Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 1999; 54 (2); 83-8.
40. Sanchez MJ, Bergasa NV. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications. *Med Sci Monit*. 2008; 14(5): 55-63.
41. Моисеев, В.С. Внутренние болезни: учебник: в 2 т. / В.С. Моисеев ; под ред. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. — 3-е изд., испр. и доп. — 2013. — Т2. — 896 с.
42. Толстикова, Т.В. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 33–35.
43. Толстикова, Т.В. Атипичная форма Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 113–115.
44. Zhiburt EB, Serebrianaia NB, Diakova VV, et al. The Epstein-Barr virus in patient with infectious endocarditis // *Ter Arkt*. 1977. Vol. 69. №4. P. 42-3.
45. Толстикова, Т.В. Вторичная кардиомиопатия и коронарный васкулит при Эпштейн-Барр-вирусной инфекции / Т.В. Толстикова [и др.] // Материалы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2002». — М., 2002. — С. 83–84.
46. Толстикова, Т.В. Коронариты у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 2. — С. 67–69.

47. Толстикова, Т.В. Коронарит и болезнь Kawasaki при Эпштейн-Барр вирусной инфекции / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель, В.М. Субботин // Сибирский медицинский журнал. — 2005. — № 7. Прил. 1. — С. 97–98.

48. Логинова, М.С. Поражение сердца у детей с цитомегаловирусной инфекцией / М.С. Логинова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2012. — Т. 110, № 3. — С. 79–81.

49. Толстикова, Т.В. Осложнения инфекционного мононуклеоза и Эпштейн-Барр-вирусной инфекции / Т.В. Толстикова, Л.В. Брегель // Тюменский медицинский журнал. — 2005. — № 3. — С. 15–17.

50. Казимирчук, В.Е. Диагностика и лечение инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (методические рекомендации) / В.Е. Казимирчук, Д.В. Мальцев // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2011. — № 9–10 — С. 32–48.

51. Ramalho C, Monterroso J, Simões J, et al. Human herpes virus 6 causing myocarditis in a fetus: an infectious cause to a congenital heart defect. *J Clin Pathol.* 2011; 64(8): 733-4.

52. Зубрицкий, М.Г. Морфологическая диагностика заболеваний, вызванных вирусом простого герпеса / М.Г. Зубрицкий, М.К. Недзведь // Журнал ГрГМУ. — 2008. — № 4. — С. 136–139.

53. Герасимович, А.И. Структурные изменения миокарда при генерализованной герпетической инфекции / А.И. Герасимович [и др.] // Здравоохранение. — 1995. — № 12. — С. 40–42.

54. Митрофанова, Л.Б. Мезенхимальная дисплазия клапанов сердца, кистозный медианекроз аорты и герпетическая инфекция / Л.Б. Митрофанова [и др.] // Архив патологии. — 2005. — Т. 67, № 5. — С. 20–23.

55. Шарипова, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика и возрастные особенности инфекционного мононуклеоза у детей: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Шарипова. — СПб., 2012. — 161 с.

56. Нагорная Н.В. Персистирующая внутриклеточная инфекция у детей с нарушениями ритма сердца / Н.В. Нагорная, С.С. Острополец, Е.В. Пшеничная // Тезисы Всероссийского конгресса «Детская кардиология 2004». — М., 2004. — С. 166.

57. Friedman HM. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev Infect Dis.* 1989. 11(4). 700-4.

58. Сурнин, С.А. Индуцирующая роль вирусов острых респираторных вирусных инфекции в прогрессии атеросклеротического процесса / С.А. Сурнин [и др.] // Фундаментальные науки и практика. — 2011. — Т. 3, № 1.

59. Ганджа И.М. Механизм влияния вирусной инфекции на поражение сосудов и миокарда / И.М. Ганджа // Медицинский Вестник. — 2001. — № 1. — С. 23–24.

60. Перемот, С.Д. Влияние представителей семейства Herpesviridae на течение ишемической болезни сердца / С.Д. Перемот [и др.] // Український кардіологічний журнал. — 2000. — № 3. — С. 42–46.

## References

1. Leonteva I.V. *Leksii po kardiologii detskogo vozrasta*: Moscow; 2005 (in Russian).  
 2. Ruzhenkova T.A. *Sostoyanie miokarda u detey, bolnykh ostrymi kishhechnymi infektsiyami* [The state of the myocardium in children with acute intestinal infections] [dissertation]. Moscow (Russia); 2006. 24 p (in Russian).  
 3. Filippov P.G. *Porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy pri nekotorykh infektsionnykh boleznyah* [The defeat of the cardiovascular system in certain infectious diseases] [dissertation]. Moscow (Russia); 2001. 185 p (in Russian).

4. Finogeev Yu.P., et al. *Porazhenie serdechno-sosudistoy sistemy pri infektsionnykh zabollevaniyah: klinika, diagnostika, lechenie*: Foliant. St.Petersburg; 2003 (in Russian).

5. Tsitsilashvili, M.Yu. *Sostoyanie serdechno-sosudistoy sistemy i spektr geterofilnykh antikardialnykh antitel u detey na fone virusnykh i bakterialnykh infektsiy* [The state of the cardiovascular system and the spectrum of heterophilic anti-cardiac antibodies in children against viral and bacterial infections] [dissertation]. Moscow (Russia); 2006. 143 p (in Russian).

6. Bogdanovskaya VA, Sudareva OO, Volosnikov DK. *Faktory riska ekstrasistolii u detey* [Risk factors for extrasystoles in children]. In: *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Detskaya kardiologiya 2004»* [Materials of the All-Russian Congress "Children's Cardiology 2004"]. Moscow; 2004. P. 144-5 (in Russian).

7. Dennert R, Crijns HL, Heymans S. Acute viral myocarditis. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2073-82.

8. Didkovskiy N.A., Malashenkova I.K., Sarsaniya Zh.Sh., et al. *Lechaschiy vrach.* 2006; 9: 8-12 (in Russian).

9. Simovanyan E.N., Denisenko V.B., Saryichev A.M., Grigoryan A.V. *Pediatrics (pril. Consilium medicum)*. 2006; 2: 29-35 (in Russian).

10. Tyabut T.D. *Nekoronarogennyye zabollevaniya miokarda. Infektsionnyy endokardit: kurs lektsiy*: BelMAPO. Minsk; 2004 (in Belarus).

11. Reunanen A, et al. Enterovirus, Mycoplasma and other infections as predictors for myocardial infection. *J Intern Med.* 2002 Nov; 252 (5): 421-9.

12. Yulish E.I. *Zdorove rebenka.* 2007; 2(5) (in Russian). <http://www.mif-ua.com/archive/article/728>

13. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktualnyye voprosy.* 2014; 2: 80-7 (in Russian).

14. Belozherov Yu.M. *Detskaya kardiologiya: MEDpress\_inform.* Moscow; 2004 (in Russian).

15. Tolstikova T.V., Marchuk T.P. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; 7: 124-6 (in Russian).

16. Kantemirova M.G., Degtyareva E.A., Tsitsilashvili M.Yu., Artamonova V.A., Egorova N.Yu., Troshcheva O.N. *Mezhdunarodnyy zhurnal interventsionnoy kardioangiologii.* 2008; 16: 49-54 (in Russian).

17. Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanism of inflammation and cell death: Learning from the past for the future. *Circulation.* 1999; 99: 1091-100.

18. Wynne J, Braunwald E. The cardiomyopathies. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1659-96.

19. Schedrina A.Yu. *Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii.* 2013; 9 (5): 542-50 (in Russian).

20. Karatolios K, Pankuweit S, Kisselbach C, Maisch B. Inflammatory cardiomyopathy. *Hellenic J Cardiol.* 2006. 47 (2): 54-65.

21. Storozhakov G.I. *Lechebnoe delo.* 2009; 1: 3-12 (in Russian).

22. Gilyarevskiy S.R. *Miokarditi: sovremennyye podhody k diagnostike i lecheniyu*: Media Sfera. Moscow; 2008 (in Russian).

23. Mutafyan O.A. *Kardiomiopatii u detey i podrostkov*: Di-alekt. St.Petersburg; 2003 (in Russian).

24. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation.* 2005; 111: 887-93.

25. Wynne J, Baughman KL. Myocarditis. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 7th edition. Philadelphia: WB Saunders. 2005: 1697-718.

26. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trend in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006; 113 (6): 876-90.
27. Bowles NE, Ni J, Kearney DL, et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:466-72.
28. Storozhakov G.I., Gorbachenkova A.A. *Rukovodstvo po kardiologii: uchebnoe posobie v 3 t: GEOTAR-Media*. Moscow; 2009 (in Russian).
29. Samson A.A., Kishkurno E.P. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2008; 1 (14): 19-24 (in Russian).
30. Geydarova N.F. *Fundamentalnyye issledovaniya*. 2014; 4: 72-5 (in Russian).
31. Sharipova E.V. *Pediatrics*. Imeni G.N. Speranskogo. 2015; 94 (2): 82-6 (in Russian).
32. Crane J. Parvovirus B 19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2002; 24: 727-43.
33. Tschope C, Bock CT, Kasner M, et al. High prevalence of cardiac parvovirus B19 infection in patients with isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Circulation*. 2005; 111(7): 879-86.
34. Bock CT, Klingel K, Kandolf RN. Human B19 associated myocarditis. *Engl J Med*. 2010; 362; 13.
35. Matsumori A. Hepatitis C virus infection and cardiomyopathies. *Circ Res* 96: 2005; 96: 144.
36. Finogeev Yu.P., et al. Porazheniya serdtsa pri infektsionnykh boleznyah: Foliant. St.Petersburg; 2003 (in Russian).
37. Greaves K, Oxford JS, Price CP, Clarke GH, Crake T. The prevalence of myocarditis and skeletal muscle injury during acute viral infection in adults: measurement of cardiac troponins in 152 patients with acute influenza infection. *Arch Intern Med*. 2003; 163: 165-8.
38. Rezkalla SH, Kloner RA. Influenza-related viral myocarditis. *WMJ*. 2010; 109: p.209.
39. Grumbach IM, Heim A, Pring-Akerblom P, et al. Adenoviruses and enteroviruses as pathogens in myocarditis and dilated cardiomyopathy. *Acta Cardiol*. 1999; 54 (2); 83-8.
40. Sanchez MJ, Bergasa NV. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications. *Med Sci Monit*. 2008; 14(5): 55-63.
41. Moiseev V.S., Martynov A.I., Muhin N.A. *Vnutrennie bolezni: uchebnyk: v 2 t: GEOTAR-Media*. Moscow; 2013 (in Russian).
42. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Kiklevich V.T., Subbotin V.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 5: 33-5 (in Russian).
43. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Kiklevich V.T., Subbotin V.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 113-5 (in Russian).
44. Zhiburt EB, Serebrianaia NB, Diakova VV, et al. The Epstein-Barr virus in patient with infectious endocarditis // *Ter Arkt*. 1977. Vol. 69. №4. P. 42-3.
45. Tolstikova TV, Bregel LV, Subbotin VM, Kondrateva TG. Vtorichnaya kardiomiopatiya i koronarniy vaskulit pri Epstein-Barr-virusnoy infektsii [Secondary cardiomyopathy and coronary vasculitis with Epstein-Barr virus infection]. In: *Materialy Vserossiyskogo kongressa «Detskaya kardiologiya 2002»* [Materials of the All-Russian Congress "Children's Cardiology 2002"]. Moscow; 2002. P. 83-4 (in Russian).
46. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Kiklevich V.T., Subbotin V.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 2: 67-9 (in Russian).
47. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Subbotin V.M. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 7 (1): 97-8 (in Russian).
48. Loginova M.S., et al. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 110 (3): 79–81 (in Russian).
49. Tolstikova T.V., Bregel L.V. *Tyumenskiy meditsinskiy zhurnal*. 2005; 3: 15-7 (in Russian).
50. Kazimirchuk V.E., Maltsev D.V. *Klinicheskaya immunologiya. Allergologiya. Infektologiya*. 2011; 9-10: 32-48 (in Russian).
51. Ramalho C, Monterroso J, Simões J, et al. Human herpes virus 6 causing myocarditis in a fetus: an infectious cause to a congenital heart defect. *J Clin Pathol*. 2011; 64(8); 733-4.
52. Zubritskiy M.G., Nedzved M.K. *Zhurnal GrGMU*. 2008; 4: 136-9 (in Russian).
53. Gerasimovich A.I., Grigorev D.G., Kupriyanov D.B., Sanfirova M.A. *Zdravoohranenie*. 1995; 12: 40-2 (in Russian).
54. Mitrofanova L.B., et al. *Arhiv patologii*. 2005; 67 (5): 20-3 (in Russian).
55. Sharipova E.V. *Kliniko-laboratornaya charakteristika i vozrastnyye osobennosti infektsionnogo mononukleozu u detey* [Clinical and laboratory characteristics and age features of infectious mononucleosis in children] [dissertation]. St.Petersburg (Russia); 2012. 161 p (in Russian).
56. Nagornaya NV, Ostropolets SS, Pshenichnaya EV. *Persistiruyuschaya vnutrikletochnaya infektsiya u detey s narusheniyami ritma serdtsa / N.V. Nagornaya, S.S. Ostropolets, E.V. Pshenichnaya* [Persistent intracellular infection in children with heart rhythm disorders]. In: *Tezisy Vserossiyskogo kongressa «Detskaya kardiologiya 2004»* [Theses of the All-Russian Congress "Children's Cardiology 2004"]. Moscow; 2004. P. 166 (in Russian).
57. Friedman HM. Infection of endothelial cells by common human viruses. *Rev Infect Dis*. 1989. 11(4). 700-4.
58. Surnin S.A., Surnin S.A., et al. *Fundamentalnyye nauki i praktika*. 2011; 3 (1) (in Russian).
59. Gandzha I.M. *Medichniy Vsesvit*. 2001; 1: 23-4 (in Ukraine).
60. Peremot S.D., et al. *UkraYniskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2000; (3): 42-6 (in Ukraine).

*Авторский коллектив:*

*Шарипова Елена Витальевна* — научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-747-57-18; e-mail: lenowna2000@yandex.ru

*Бабаченко Ирина Владимировна* — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

*Левина Анастасия Сергеевна* — врач Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-747-57-18, e-mail: rossii@mail.ru

## ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ В У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Н. Чеботкевич, С.С. Бессмельцев, В.В. Данильченко, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурылев, Е.Е. Киселева, А.В. Чечеткин  
Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии, Санкт-Петербург, Россия

### Viral hepatitis b in patients with hematological malignancies (overview)

V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmeltsev, V.V. Danilchenko, E.I. Kajtandzhan, V.V. Burylev, E.E. Kiseleva, A.V. Chechetkin  
Russian Science Research Institute of Hematology and Transfusiology, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

В обзоре представлены современные данные о роли вирусного гепатита В у онкогематологических больных. Рассмотрены возможные пути заражения, профилактики заражения и активации гепатита В у этой категории пациентов. Описаны особенности течения гепатита В в различных клинических ситуациях: на фоне других вирусных инфекций и при проведении специфической противолейкозной терапии. Подчеркивается необходимость выявления скрытого (окультного) гепатита у доноров и больных гемобластозами и рассматриваются методы его выявления.

**Ключевые слова:** гепатит В, безопасность гемотрансфузий, активация гепатита В, онкогематологические больные.

#### Введение

Согласно оценкам ВОЗ [1], 257 млн человек хронически инфицированы вирусом гепатита В (ВГВ), что определяется как положительная реакция на наличие поверхностного антигена гепатита В (HBsAg) в течение по крайней мере 6 месяцев. Ежегодно от различных клинических форм этой инфекции умирает свыше 1 млн человек. Гепатит В (ГВ) является серьезным фактором профессионального риска для работников здравоохранения.

Вирусные гепатиты — это группа полиэтиологических заболеваний, протекающих с преимущественным поражением печени, проявляющихся увеличением ее размеров и нарушением функциональной способности, а также в разной степени выраженности симптомов интоксикации и в ряде случаев с желтухой. ГВ по распространенности занимает 2-е место после гепатита А. По разным оценкам, количество больных (носителей) ВГВ в Российской Федерации составляет 6–8 млн человек. Пораженность вирусами гепатита зачастую регистрируется среди трудоспособного населения, являющегося основным источником донорских кадров. Значительную актуальность пробле-

#### Abstract

The review presents current data on the role of viral hepatitis B in on-cohematological patients. Possible ways of infection, prophylaxis of infection and activation of hepatitis B in this category of patients are considered. Specific features of the course of hepatitis B in various clinical situations are described: against the background of other viral infections and in the conduct of specific anti-leukemia therapy. The need to identify occult (occult) hepatitis in donors and patients with hemoblastosis is emphasized and methods for its detection are considered.

**Key words:** hepatitis B, safety of blood transfusion, activation of hepatitis B, oncohematological patients.

ма вирусных гепатитов приобретает у онкогематологических больных, что связано с особенностями их лечения: цитостатическая терапия, многократные гемотрансфузии.

Поражение печени у больных различными формами гемобластозов является одним из наиболее частых осложнений в ходе проведения химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Так, по нашим данным, увеличение размеров печени наблюдалось у 70–80% больных острыми лейкозами в первично-активной фазе, что обусловлено ее лейкозной инфильтрацией. У больных в фазе рецидива, длительно получавших цитостатические препараты, по данным ультразвукового исследования, во всех случаях выявлялась гепатомегалия, зона пониженной эхогенности вдоль контура диафрагмы, воспалительная инфильтрация в области печени и расширение общего желчного протока. Наблюдался рост размеров селезенки, расширение вен портальной системы, повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), уменьшение активности протромбинового комплекса, фактора V и концентрации фибриногена, у части больных

выявлялась гипербилирубинемия, что свидетельствовало о токсическом гепатите, обусловленном применением цитостатических препаратов [2]. Аналогичные изменения были обнаружены у 40% больных, страдающих множественной миеломой более 4 лет, т.е. длительно получавших различные программы химиотерапии: гепатомегалия, зона пониженной эхогенности вдоль контура диафрагмы вплоть до «стертости» печеночного рисунка, повышение активности АЛТ, а у 1/3 больных — умеренная гипербилирубинемия за счет прямой фракции, снижение активности факторов свертывания крови [3]. Пациенты, получающие химиотерапию или иммуносупрессивную терапию при гематологических опухолях, относятся к группе высокого риска заражения гепатитами В и С.

Кроме того, при гематологических опухолях, как при первичной диагностике, так и особенно в процессе проведения химиотерапии, нередко наблюдается снижение уровня гемоглобина  $<80$  г/л, что служит показанием для переливания донорских эритроцитов. Гемотрансфузии несут риск развития ряда реакций и осложнений, в том числе инфекционных, включающих вирусные гепатиты В и С [4].

Следует отметить, что выявление гепатита В у онкогематологических больных существенно ухудшает прогноз, особенно у пожилых пациентов [5]. Возникшее осложнение требует назначения противовирусной терапии, нередко является основанием для снижения дозы противоопухолевых препаратов, вплоть до их отмены, увеличения интервалов между циклами лечения, что негативно влияет на течение основного заболевания и снижает выживаемость пациентов. Это определяет необходимость повышения эффективности профилактических мероприятий, проводимых в онкогематологических стационарах, и совершенствования диагностики вирусных гепатитов у данного контингента больных [3, 6].

**Цель исследования** — систематизация и анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам диагностики, профилактики заражения и активации гепатита, а также клинического течения гепатита В у больных гемобластозами.

Частым осложнением у больных гемобластозами, получающих длительную цитотоксическую и гемокомпонентную терапию, является развитие токсического гепатита с печеночной дисфункцией и возможное заражение и/или активация вирусов, в частности вируса гепатита В. Так, частота выявления HBsAg у больных, госпитализированных в гематологическую клинику Российского научно-исследовательского центра гематологии и трансфузиологии, составила в 2001 г. 6,4%, а в 2015 г. — 4,2%, ее колебания в отдельные годы были крайне

незначительны [7]. Такой высокий процент выявления маркеров гепатита В обусловлен, во-первых, цитотоксическим повреждением печени, а во-вторых, частым применением гемокомпонентной терапии у этой категории больных, получавших до 33 переливаний эритроцитарной массы и тромбоцитоза за время нескольких последовательных госпитализаций. Вирусная реактивация в результате химиотерапии по поводу злокачественных заболеваний представляет собой актуальную проблему, с которой сегодня столкнулись гематологи, инфекционисты и гепатологи. Высокая вероятность подобной реактивации ВГВ диктует необходимость адекватной курации HBsAg-позитивных пациентов, поскольку она может способствовать прогрессированию поражения печени, включая фульминантные гепатиты.

Важным фактором, значительно усугубляющим течение основного заболевания у онкогематологических больных, является развитие оппортунистических инфекций, ведущими из которых являются герпес-вирусные инфекции. Для них характерна широкая распространенность, пожизненная персистенция и крайне высокая инфицированность населения [8]. В то же время надо отметить особенности влияния ВГВ на активацию герпес-вирусов. М.Н. Корниенко и др. [9] было выявлено статистически достоверное повышение удельного веса лиц с маркерами острой ВГЧ-6 инфекции среди гематологических больных, инфицированных ВГВ, по сравнению с пациентами, у которых маркеры инфицирования ВГВ отсутствовали, а в отношении других герпес-вирусов (ВПГ-1,2, ЦМВ, ВЭБ) такой закономерности обнаружено не было.

Поскольку трансфузионный путь инфицирования онкогематологических больных ВГВ считается ведущим, частота маркера этого вируса (HBsAg) среди пациентов в значительной мере отражает уровень переливания инфицированных гемокомпонентов, недовыявленных в процессе лабораторного контроля. Поэтому качественное обследование доноров на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций является основным условием обеспечения безопасности гемотрансфузий. Порядок обследования доноров и проведение лабораторных анализов, включая использование диагностических систем, регламентированы приказами МЗ РФ. В настоящее время кровь доноров исследуется на наличие маркеров вирусного гепатита В (HBsAg), вирусного гепатита С (ВГС) — антитела к ВГС, вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) — антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и антиген р24, а также сифилиса — антитела к бледной трепонеме.

Из указанных инфекционных агентов только гепатит В относится к инфекциям, управляемым способами специфической профилактики, основой которой является активная вакцинация про-

тив ВГВ. Это внесло значительный вклад в снижение заболеваемости ГВ. Тем не менее, заболевание до сих пор продолжает регистрироваться повсеместно.

Тщательный отбор донорского контингента привел к тому, что риск инфицирования реципиентов латентными гемотрансфузионными инфекциями, включающими вирусные гепатиты В и С, стал ниже, но он сохраняется. Изучение динамики обнаружения HBsAg у доноров России за период с 2010 по 2016 г. выявило его постепенное снижение. Так, в 2016 г. этот показатель составил 0,26%, что является рекордно низким значением за все годы наблюдения [10] и коррелирует с общим снижением заболеваемости гепатитом В в стране.

Лабораторное обследование доноров на гемотрансмиссивные инфекции все время совершенствуется. Внедрение технологий амплификации нуклеиновых кислот (НАТ) позволило значительно сократить период инфекционного окна [11, 12]. Однако при очень низкой вирусной нагрузке даже использование амплификационных методов, особенно в случае «молчащих» форм ВГВ-инфекции, может приводить к ложноотрицательному результату. Был зафиксирован случай гемотрансмиссивной передачи ВГВ даже при использовании индивидуального (не пулированного) НАТ-скрининга ВГВ [13].

В этой связи следует отметить необходимость продолжения определения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) как суррогатного маркера гепатитов. В.В. Белякова [14] выявила случаи гепатитов В у доноров, у которых повышенный уровень АЛТ был обнаружен раньше, чем маркеры ВГВ, что оказалось единственным барьером, благодаря которому инфицированные компоненты крови не были использованы для переливания. Высокий уровень активности АЛТ следует рассматривать как повод для более тщательного обследования этих доноров, с целью выявления не только инфекционной, но и общесоматической патологии. Нет никакой гарантии, что у ряда лиц высокий уровень фермента не связан с какой-либо иной, неизвестной на сегодняшний день патологией (в том числе и вирусной этиологии).

Десятилетия клинических наблюдений показали, что доноры с антителами к поверхностному антигену ВГВ (анти-HBs), а их около 50%, по существу не опасны при переливании. Антитела к ядерному антигену вирусного гепатита В (анти-HBc) без выявляемых анти-HBs, умеренно опасны для иммунокомпетентных реципиентов. Тем не менее, известно, что HBsAg-негативная/анти-HBc-положительная кровь может передавать ВГВ иммунокомпрометированным больным, пожилым людям и пациентам, подвергнутым иммуносупрессивному и химиотерапевтическому лечению

[15]. Это указывает на необходимость более тщательного подхода к обеспечению инфекционной безопасности гемотрансфузий у иммуносупрессированных онкогематологических больных. Так, совершенствование процедуры отбора доноров — переход только на безвозмездное донорство, проведение программы вакцинации населения против гепатита В — способствовало снижению встречаемости HBsAg. В частности, по данным исследований Т.А. Туполевой и др. [16], выявляемость HbsAg в крови доноров сократилась в 2,5 раза. Еще одним фактором является скрининг образцов крови доноров на анти-HBc. Статистически значимо сократилась доля образцов крови доноров, положительных по дополнительному маркеру анти-HBc за период наблюдения с 2014 по 2016 г. У повторных доноров частота обнаружения анти-HBc снизилась с 4,2% до 0,76% [17].

В настоящее время активно обсуждается вопрос о выделении в естественном течении хронического гепатита В так называемой пятой фазы — оккультной (скрытой) ВГВ-инфекции, которая характеризуется наличием вирусной ДНК в печени (с определяемой или неопределяемой ДНК ВГВ в сыворотке крови) у пациентов с отрицательным тестом на HbsAg [18, 19].

Инфекция может развиваться у пациентов, перенесших острый гепатит В, у пациентов с хроническим ГВ, у которых произошла элиминация HBsAg, и у серонегативных пациентов, инфицированных малыми количествами вируса, недостаточными для формирования иммунного ответа. Скрытая ВГВ-инфекция имеет важное клиническое значение, проявляющееся в передаче вируса при гемотрансфузиях, реактивации инфекции у иммуносупрессированных больных, интерферирующем влиянии на эффективность лечения гепатита С [20]. Т.А. Семенович и др. [21] на основании исследования сывороток крови 129 онкологических больных установили высокую частоту обнаружения серологических маркеров инфицирования ВГВ. ДНК ВГВ была выявлена у 13 пациентов (10,1%), причем у пяти человек отмечены «скрытые» формы гепатита В (HBsAg-/ДНК ВГВ+). Два носителя «скрытых» форм были позитивными только по одному из серологических маркеров (анти-HBs+ или анти-HBc+), у трех пациентов маркеры отсутствовали. У четырех из шести HBsAg+/ДНК ВГВ+ больных в S-гене ВГВ обнаружены серологически значимые мутации (T115N, G101R, T118V/A128V). Высокий уровень инфицирования ВГВ, наличие «скрытых» и HBsAg-мутантных форм «ускользания» от диагностического контроля представляют значительную опасность реактивации ВГВ-инфекции у гематологических больных.

Описаны случаи реактивации оккультного ГВ при проведении цитотоксической противолейкоз-

ной терапии [22], в том числе и с летальными исходом [23]. Castillo et al. [24] определяли ДНК ВГВ и РНК ВГС в ткани печени у 76 HBsAg-негативных пациентов со стабильным повышением уровня активности АЛТ, наблюдавшихся в течение 2 лет. В указанной группе у 22% пациентов была выявлена скрытая ВГВ-инфекция, у 46% – ВГС-инфекция, у 32% – скрытая ко-инфекция обоими вирусами (т.е. у 54% пациентов в ткани печени обнаруживали ДНК ВГВ и РНК ВГС). Ю.В. Останкова и А.В. Семенов [25] для оценки встречаемости оккультного гепатита В исследовали 500 образцов плазмы донорской крови и показали, что при использовании коммерческого набора «АмплиСенс® HBV-FL» (ФБУНЦНИИЭ, Москва) ДНК ВГВ обнаружить не удалось. Однако применение метода на основе двухэтапной ПЦР с последующим секвенированием позволило обнаружить ДНК ВГВ у 47 (9,4%) доноров.

С началом широкого применения ритуксимаба (анти-CD20 моноклонального антитела) у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями в литературе стали появляться сообщения о клинических наблюдениях, описывающих тяжелые вирусные инфекции у больных, получавших такую терапию. I. Dervite et al. [26] в 2001 г. впервые сообщили о реактивации вируса гепатита В, возникшего у больного с антителами к вирусу гепатита В и получавшего лечение ритуксимабом. S. Vento [27] et al. отметили, что одновременно с положительным лечебным эффектом схем противоопухолевой терапии, включающих ритуксимаб, у некоторых больных наблюдается реактивация ВГВ-инфекции, в результате которой может развиваться фульминантный гепатит с летальным исходом. Механизм реактивации вирусной инфекции до конца не изучен, но высказываются предположения о ведущей роли выраженной В-лимфоцитопении.

На фоне лечения ритуксимабом происходит резкое снижение количества В-клеток в крови. Продолжительный период уменьшения числа В-клеток, обусловленный терапией ритуксимабом, приводит к угнетению гуморального иммунитета, что, в свою очередь, может увеличить частоту реактивации вирусных инфекций [28, 29]. В настоящее время в случае выявления у больного вируса гепатита В ритуксимаб применяется на фоне противовирусных препаратов (нуклеозидные аналоги – лавимудин, бараклюд, телбивудин, адефовир, энтекавир и тенофовир) или интерферона альфа-2b. Убедительно показано, что профилактика ламивудином эффективна в снижении реактивации, а также в снижении показателя летальности до 70% у пролеченных пациентов. Иногда альфа-интерфероны («Интерферон альфа-2а», «Виферон», «Роферон-А», «Интрон А» и др.) применяются в комплексе с нуклеозидными аналогами.

Как было указано выше, в отличие от других вирусных гепатитов, ГВ относится к инфекциям с управляемыми способами специфической профилактики, и вакцинирование играет решающую роль в предотвращении распространения инфекции. Однако показано, что протективный иммунитет, определяемый по титру анти-НВs, с годами может падать до критического уровня, особенно если заражение происходит вариантом ВГВ, отличным от вакцинного [30].

Очевидно, с этим феноменом связан недостаточный профилактический потенциал ряда препаратов, использованных для вакцинации против ГВ в России. Наличие общей «консервативной» а-детерминанты НВsAg не вызывает универсальный иммунный ответ против всех известных подтипов ВГВ, которых насчитывается более десяти. Все эти подтипы вируса можно разбить на две основных группы: серотип «ау» и серотип «ад», отличающиеся второй взаимоисключающей антигенной детерминантой (у или d). В разных зонах земного шара обычно превалирует один из серотипов. В России доминирующим является серотип «ау» (от 75% до 95% в разных регионах) [31]. Поэтому вакцинацию населения следует проводить против ВГВ серотипа «ау». В последние 20 лет во всем мире используются рекомбинантные вакцины, состоящие из НВsAg того или иного серотипа. Кроме того, имеются данные о растущей распространенности мутантов, «ускользающих» от вакцинации. Это ставит вопрос о создании вакцин нового поколения, способных защитить как от «диких» штаммов, так и от мутантных форм ВГВ [32].

У пациентов с гемобластозами используется вакцинация против ГВ. Показана целесообразность применения вакцины против гепатита В по экстренной схеме вакцинации (0–7–21 день) в период развернутых проявлений основного заболевания и во время проведения интенсивной химиотерапии [33].

Вакцинация приводит к выработке антител у реципиентов и позволяет добиться резкого снижения (до 90%) распространенности гепатита В. Однако вакцинированным онкогематологическим больным при отсутствии определяемых количеств НВsAg перед проведением курса химиотерапии дополнительная вакцинация не рекомендуется. В то же время у ревакцинированных пациентов проведение иммунизации позволяет в 70% случаев достигнуть и сохранить адекватный титр антител в течение года после проведения курса химиотерапии [34]. Живые противовирусные вакцины противопоказаны во время проведения химиотерапии или выполнения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вакцинация должна проводиться за 2 недели до начала химиотерапии и противопоказана во время лечения и в течение

6 месяцев после химио- и иммунотерапии. Ревакцинация может проводиться через 3 месяца после окончания этих видов лечения [35].

Таким образом, представленные данные указывают на необходимость проведения расширенного мониторинга серологических маркеров и высокочувствительной молекулярной диагностики гепатита В всем пациентам, нуждающимся в проведении химиотерапии или трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в связи с необходимостью выбора стратегии вакцинации, противовирусной и иммуносупрессивной терапии.

### Заключение

Совершенствование технологий лабораторной диагностики, внедрение безвозмездного донорства и вакцинации против гепатита В снизило опасность гемотрансфузионной передачи ВГВ. Однако риск заражения при переливании крови и ее компонентов от доноров, инфицированных вирусами гепатитов, остается. Особую остроту эта проблема приобретает для онкогематологических больных ввиду их иммунодепрессии и чувствительности к ряду инфекционных агентов, безопасных для иммунокомпетентных реципиентов. Поэтому необходимо решить вопрос о внесении соответствующего дополнения в порядок обследования доноров для этой категории пациентов. У иммуносупрессированных онкогематологических больных реактивация ВГВ-инфекции ведет к увеличению интервалов между циклами химиотерапии, а иногда приводит к ее прекращению, т.е. к неадекватному лечению соответствующей злокачественной опухоли. Необходимо также учитывать возможную роль мутантов ВГВ как при организации специфической профилактики, так и при терапии онкогематологических больных. Проблема occultной (скрытой) ВГВ-инфекции диктует необходимость повышения качества диагностики, важнейшим моментом которой является внедрение серологических методов выявления анти-НВс и высокочувствительных методов выявления ДНК ВГВ с помощью ПЦР.

### Литература

1. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ, апрель 2017. — Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>. Ссылка активна на 30.08.2017г.
2. Бессмельцев, С.С. Ультразвуковая диагностика в гематологической практике / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. — СПб.: Издательство «KN», 1997. — 178 с.
3. Бессмельцев, С.С. Множественная миелома: руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров. — М.: МК, 2016. — 504 с.
4. Бессмельцев, С.С. Анемии при опухолевых заболеваниях системы крови : руководство для врачей / С.С. Бессмельцев, Н.А. Романенко. — М.: СИМК, 2017. — 228 с.
5. Бессмельцев, С.С. Особенности течения множественной миеломы у пожилых пациентов / С.С. Бессмельцев, К.М. Абдулкадыров // Вестн. гематол. — 2006. — Т. 2, №2. — С. 5—10.
6. Поддубная, И.В. Инфекции у больных гемобластозами / И.В. Поддубная, В.Б. Ларионова, Л.Г. Бабичева // Инфекции в онкологии / под ред. М.И. Давыдова, Н.В. Дмитриевой. — М.: Практическая медицина, 2009. — С. 114—123.
7. Бубнова, Л.Н. Частота встречаемости маркеров гепатита В и С у доноров и пациентов ФГБУ РосНИИГТ ФМБА России в 2001—2015 гг. / Л.Н. Бубнова [и др.] // Трансфузиология. — 2016. — Т. 17, №2, Приложение 1. — С. 9—10.
8. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
9. Корниенко, М.Н. Выявление маркеров оппортунистических инфекций и вирусных гепатитов у онкогематологических пациентов / М.Н. Корниенко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — Т. 20, №6. — С. 33—38.
10. Четчин, А.В. Предупреждение передачи вирусов гепатитов В и С при переливании донорской крови и ее компонентов / А.В. Четчин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2, Приложение. — С. 102.
11. Тарасенко, О.А. Опыт использования метода ПЦР для выявления возбудителей вирусных гепатитов В и С у серонегативных доноров / О.А. Тарасенко [и др.] // Справочник заведующего КДЛ. — 2011. — Т. 3. — С. 3—8.
12. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N.Engl.Med.*2004 Aug; 351 (8): 760-8.
13. Vermeulen M, Coleman C, Walker E, et al. Transmission of occult HBV infection by ID-NAT screened blood. *Vox Sang.* 2014; 107 (Suppl. 1): 146-7.
14. Белякова, В.В. Совершенствование лабораторного тестирования для обеспечения вирусной безопасности аллогенных гемокомпонентов: автореф. дис. ... канд. биол. наук / В.В. Белякова. — М., 2015. — 24 с.
15. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion.*2007 Oct; 47 (10): 1809-15.
16. Туполева, Т.А. Снижение частоты выявления инфекционных маркеров у доноров: совершенствование диагностики или селекция? / Т.А. Туполева [и др.] // Вестник гематологии. — 2016. — Т. XII, № 4. — С. 56—57.
17. Туполева, Т.А. Лабораторные инструменты обеспечения вирусной безопасности компонентов донорской крови / Т.А. Туполева [и др.] // Молекулярная диагностика 2017 : сб. трудов. Т. 2. — М.: 2017. — С. 271—272.
18. Эсауленко, Е.В. Клинико-лабораторная характеристика occultного гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 66—72.
19. Габдрахманов, И.А. Скрытая («occultная») HBV-инфекция (клинический случай) / И.А. Габдрахманов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 107—109.
20. Schmeltzer P, Sherman K. Occult hepatitis B — clinical implications and treatment decisions. *Dig. Dis. Sci.*2010 Dec; 55 (12): 3328-35.
21. Семененко, Т.А. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных / Т.А. Семененко [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — Т. 67. — С. 9—14.
22. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma

therapy in an anti-HBc negative patient. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 597-601.

23. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003 Sep; 102 (5): 1930.

24. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (3): 236-41.

25. Останкова, Ю.В. Выявление occultного гепатита В при низкой вирусной нагрузке в периферической крови HBsAg-негативных доноров крови / Ю.В. Останкова, А.В. Семенов // *Материалы XI съезда Всероссийского науч.-практ. Общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения».* — СПб.: ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, 2017. — С. 310.

26. Dervite I, Hober D, Morel PN. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. *Engl. J. Med.* 2001 Jan; 344 (1): 68-9.

27. Vento S, Cainelli F, Longhi M. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. *Lancet Oncol.* 2002 Jun; 3 (6): 333-40.

28. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J. Clin. Oncol.* 2005 Feb; 23 (4): 705-11.

29. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann. Hematol.* 2004 Jan; 83 (1): 58-60.

30. Qawasmi M, Samuh M, Glebe D, et al. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015; 11 (7): 1717-24.

31. Крымский, М.А. Соответствие вакцины против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации / М.А. Крымский [и др.] // *Биофарм. Журнал.* — 2010. — Т. 2, № 5. — С. 8 — 15.

32. Семенов, Т.А. Серологический и молекулярно-биологический анализ результатов вакцинации против гепатита В медицинского персонала / Т.А. Семенов [и др.] // *КМАХ.* — 2015. — Т. 17, № 1. — С. 73 — 78.

33. Ледин, Е.В. Эффективность специфической иммунопрофилактики гепатита В у больных онкогематологического профиля: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Ледин. — М., 2008. — 23 с.

34. Arrowsmith JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. *Ann Pharmacother.* 2002; 36 (7-8): 1219-29.

35. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под рук. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М, 2016. — 419 с.

## References

1. Hepatitis B. Fact sheet WHO, July 2017. — Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>. [cited 2017 Aug30].

2. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Ultrasonic diagnostics in hematological practice. Saint-Petersburg: «KN»; 1997 (In Russian).

3. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. Multiple Myeloma: Guidelines for Physicians. Moscow: MK, 2016 (In Russian).

4. Bessmeltsev S.S., Romanenko N.A. Anemia in tumorous diseases of the blood system: a guide for doctors: Guidelines

for Physicians. Moscow: Special Publishing House of Medical Books, 2017 (In Russian).

5. Bessmeltsev S.S., Abdulkadyrov K.M. *Vestnik Gematologii.* 2006; 2 (2): 5-10 (In Russian).

6. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in oncology. Moscow: Practical medicine, 2009. Poddubnaja I.V. Infection in patients with hematological malignancies; p. 114-23 (In Russian).

7. Bubnova L.N., Matveeva T.A., Berkos M.V. et al. *Transfuziologija.* 2016; 17 (2), Suppl. 1: 9-10 (In Russian).

8. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesvirus infections. Saint-Petersburg: Publishing house SpetsLit; 2013 (In Russian).

9. Kornienko M.N., Rybalkina T.N., Karazhas N.V. et al. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni.* 2015; 20 (6): 33-8 (In Russian).

10. Chechetkin A.V., Danilchenko V.V., Makeev A.B. et al. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (2), Supply: 102 (In Russian).

11. Tarasenko O.A., Gukasjan I. A., Sobolevskaja L.V., Chernenko T.V. *Spravochnik zavedujushhego KDL.* 2011; 3: 3-8 (In Russian).

12. Stramer SL, Glynn SA, Kleinman SH, et al. Detection of HIV and HCV infections among antibody-negative blood donors by nucleic acid amplification testing. *N. Engl. Med.* 2004 Aug; 351 (8): 760-8.

13. Vermeulen M, Coleman C, Walker E, et al. Transmission of occult HBV infection by ID-NAT screened blood. *Vox Sang.* 2014; 107 (Suppl. 1): 146-7.

14. Beljakova V.V. Sovershenstvovanie laboratornogo testirovaniya dlj aobespechenija virusnoj bezopasnosti allogennyh gemokomponentov [Improving laboratory testing to ensure the viral safety of allogeneic hemocomponents] [author's abstract]. Moscow (Russia), 2015. 24 p. (In Russian).

15. O'Brien SF, Fearon MA, Yi QL, et al. Hepatitis B virus DNA-positive, hepatitis B surface antigen-negative blood donations intercepted by anti-hepatitis B core antigen testing: the Canadian Blood Services experience. *Transfusion.* 2007 Oct; 47 (10): 1809-15.

16. Tupoleva T.A., Abakarov R.R., Ignatova E.N. et al. *Vestnik gematologii.* 2016; 12 (4): 56-7 (In Russian).

17. Tupoleva T.A., Romanova T.Ju., Abakarov R.R. et al. Laboratornye instrumenty obespechenija virusnoj bezopasnosti komponentov donorskoj krovi [Laboratory tools for ensuring the viral safety of donated blood components]. In: *Molekuljarnaja diagnostika 2017 [Molecular diagnostics 2017].* Vol. 2. Moscow; 2017. P. 271-2 (In Russian).

18. Jesaulenko E.V., Suhoruk A.A., Ponjatishina M.V. et al. *Zhurnal infektologii.* 2016; 8 (1): 66-72 (In Russian).

19. Gabdrahmanov I.A., Kozlov K.V., Zhdanov K.V. et al. *Zhurnal infektologii.* 2017; 9 (1): 107-9 (In Russian).

20. Schmeltzer P, Sherman K. Occult hepatitis B — clinical implications and treatment decisions. *Dig. Dis. Sci.* 2010 Dec; 55 (12): 3328-35.

21. Semenenko T.A., Jarosh P.V., Bazhenov A.I. et al. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika.* 2012; 67: 9-14 (In Russian).

22. Feeney SA, McCaughey C, Watt AP, et al. Reactivation of occult hepatitis B virus infection following cytotoxic lymphoma therapy in an anti-HBc negative patient. *J. Med. Virol.* 2013 Apr; 85 (4): 597-601.

23. Westhoff TH, Jochimsen F, Schmittl A, et al. Fatal hepatitis B virus reactivation by an escape mutant following rituximab therapy. *Blood.* 2003 Sep; 102 (5): 1930.

24. Castillo I, Rodriguez-Inigo E, Lopez-Alcorocho JM, et al. Comparative study on the clinical and virological characteristics among patients with single occult hepatitis B virus (HBV), single occult hepatitis C virus (HCV) and occult HBV and HCV dual infection. *J. Med. Virol.* 2007; 79 (3): 236-41.

25. Ostankova Ju.V., Semenov A.V. Vyjavlenie okkul'tnogo gepatita B pri nizkoj virusnoj nagruzke v perifericheskoj krovi HBsAg-negativnyh donorov krovi [Detection of occult hepatitis B with low viral load in the peripheral blood of HBsAg-negative blood donors]. In: Materialy XI s # ezda Vserossijskogo nauchno-prakticheskogo Obshhestva jepidemiologov, mikrobiologov i parazitologov «Obespechenij epidemiologicheskogo blagopoluchija: vyzovy i reshenija» [XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists «Ensuring Epidemiological Wellbeing: Challenges and Solutions»]. Saint-Petersburg (Russia): Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, 2017. P. 310 (In Russian).
26. Dervite I, Hober D, Morel PN. Acute hepatitis B in a patient with antibodies to hepatitis B surface antigen who was receiving rituximab. Engl. J. Med. 2001 Jan; 344 (1): 68-9.
27. Vento S, Cainelli F, Longhi M. Reactivation of replication of hepatitis B and C viruses after immunosuppressive therapy: an unresolved issue. Lancet Oncol. 2002 Jun; 3 (6): 333-40.
28. Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, et al. Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). J. Clin. Oncol. 2005 Feb; 23 (4): 705-11.
29. Tsutsumi Y, Tanaka J, Kawamura T, et al. Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. Ann. Hematol. 2004 Jan; 83 (1): 58-60.
30. Qawasmi M, Samuh M, Glebe D, et al. Age-dependent decrease of anti-HBs titers and effect of booster doses using 2 different vaccines in Palestinian children vaccinated in early childhood. Hum Vaccin. Immunother. 2015; 11 (7): 1717-24.
31. Krymskij M.A., Krymskij R.M., Budanov M.V., Borisova V.N. Biofarmaceuticheski jzhurnal. 2010; 2 (5): 8-15 (In Russian).
32. Semenenko T.A., Nikitina G. Ju., Jarosh L.V. et al. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2015; 17 (1): 73-8 (In Russian).
33. Ledin E.V. Jefferktivnost' specificheskoy immunoprolifaktiki gepatita B u bol'nyh onkogematologicheskogo profilja [The effectiveness of specific immunoprophylaxis of hepatitis B in patients with hematological profile] [author's abstract]. Moscow; 2008. 23 p. (In Russian).
34. Arrowood JR, Hayney MS. Immunization recommendations for adults with cancer. Ann Pharmacother. 2002; 36 (7-8): 1219-29.
35. Poddubnaja I.V., Savchenko V.G. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. Moscow; 2016 (In Russian).

---

*Авторский коллектив:*

*Чеботкевич Виталий Николаевич* — руководитель лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: vitnikcheb@mail.ru

*Бессмельцев Станислав Семенович* — заместитель директора по научной работе Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-67-80, e-mail: bsshem@hotmail.com

*Данильченко Владимир Васильевич* — руководитель научно-организационного отдела Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)274-56-38; e-mail: 3013885@mail.ru

*Кайтанджан Елена Иосифовна* — ведущий научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: kei\_47@mail.ru

*Бурyleв Виталий Владимирович* — старший научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.б.н.; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: vitality\_burylev@mail.ru

*Киселева Екатерина Евгеньевна* — младший научный сотрудник лаборатории бактериологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: venefika989@gmail.com

*Чечеткин Александр Викторович* — директор Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-29-58, e-mail: aschek@rambler.ru

## МАРКЕРЫ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Е.Н. Беляева, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедяева, Н.В. Сапожникова, А.А. Старшинова  
Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии,  
Санкт-Петербург, Россия

### Markers of inflammatory response in patients with drug resistance of mycobacterium tuberculosis

E.N. Belyaeva, M.E. Dyakova, D.S. Esmedyaeva, N.V. Sapozhnikova, A.A. Starshinova  
Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

*Цель:* изучение воспалительного ответа у больных с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза.

*Материалы и методы:* обследовано 56 пациентов. Первая группа (n=38) – больные с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (23 мужчины и 15 женщин) от 17,0 до 63,0 лет, вторая группа (n=18) – больные со множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (12 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 16,0 до 69,0 лет. Референсная группа – 30 практически здоровых доноров.

*Изучались:* уровень церулоплазмينا, гаптоглобина,  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина, активность  $\alpha$ 1-протеазного ингибитора и  $\alpha$ 2-макроглобулина, активность аденозиндезаминазы и эластазы.

*Статистическая обработка данных* проводилась с помощью Statistica 7.0.

*Результаты:* в обеих группах уровень гаптоглобина в среднем превышал верхнюю границу референсных значений в 2,5 раза, степень зависела от клинической формы туберкулеза. Уровень  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина в обеих группах увеличился в среднем в 1,5 раза ( $p<0,01$ ). Низкая активность  $\alpha$ 2-макроглобулина и нормальные значения  $\alpha$ 1-протеазного ингибитора были отмечены в обеих группах.

*Активность эластазы* в обеих группах не выходила за пределы референсных значений. Повышенные значения церулоплазмينا отмечены в 39 % и 50 % случаев в обеих группах. Уровень церулоплазмينا выше  $X+\sigma$  выявлялся чаще у больных фиброзно-кавернозным туберкулезом, чем инфильтративным (76,0 % против 10,0 %,  $p=0,001$  соответственно), а также у пациентов с поликавернозным процессом по сравнению с наличием одиночных полостей ( $p=0,003$ ) и имеющих полости деструкции более 4,0 см (в 100,0 %,  $p=0,0004$ ).

*Повышение аденозиндезаминазы* регистрировалось только у больных с широкой лекарственной устойчивостью возбудителя ( $p=0,038$ ).

*Заключение:* в обеих группах наиболее выраженные изменения были характерны для гаптоглобина,  $\alpha$ 1-кислого гликопротеина и  $\alpha$ 2-макроглобулина. Активность аденозиндезаминазы в большей мере отражает напряженность иммунного ответа при широкой лекарственной устойчивости возбудителя и, вероятно,

#### Abstract

*Objective:* to study inflammatory response in patients with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis.

*Materials and methods.* 56 patients were examined. The first group consisted of (n=38) patients with extensively drug-resistant pathogen (23 men and 15 women) from 17,0 to 63,0 years old, the second group (n=18) – patients with multi-drug resistant pathogen (12 men and 6 women) from 16,0 to 69,0 years old. Reference group – 30 practically healthy donors.

*Were examined:* level of ceruloplasmin, haptoglobin,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein, activity of  $\alpha$ 1-proteasome inhibitor,  $\alpha$ 2-macroglobulin, activity of adenosine deaminase and elastase.

*Statistical data processing* was performed using Statistica 7.0.

*Results.* In both groups average level of haptoglobin exceeded the upper limit of normal range 2,5 times; grade depended on clinical form of tuberculosis. Level of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in both groups was increased on average 1,5 times ( $p<0.01$ ). Low activity of  $\alpha$ 2-macroglobulin and normal values of  $\alpha$ 1-proteasome inhibitor were observed in both groups.

*Activity of elastase* in both groups was within the limits of normal ranges. Elevated values of ceruloplasmin were observed in 39 % and 50 % correspondently in both groups. Level of ceruloplasmin above  $X+\sigma$  was detected more frequently in patients with fibro-cavernous tuberculosis than with infiltrative (76,0 % vs. 10.0 percent,  $p=0,001$ , respectively), in patients with polycavernosive process compared to patients with presence of single cavities ( $p=0,003$ ) and with cavities of destruction more than 4,0 cm (100,0 %,  $p=0,0004$ ).

*Increase of adenosine desaminase* was observed only in patients with extensive drug-resistant pathogen ( $p=0,038$ ).

*Conclusion.* In both groups the most expressed changes were observed in levels of haptoglobin,  $\alpha$ 1-acid glycoprotein and  $\alpha$ 2-macroglobulin. Activity of adenosine desaminase may reflect tension of immune response with extensive drug resistance of the pathogen and probably suggests an adequate response of the organism to ongoing chemotherapy in patients with multidrug-resistant mycobacteria.

позволяет предположить адекватный ответ организма на проводимую химиотерапию у больных со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий.

**Ключевые слова:** туберкулез легких, лекарственная устойчивость возбудителя, воспалительный ответ.

## Введение

На глобальном уровне туберкулез со множественной лекарственной устойчивостью микобактерий, по оценкам, имеет место у 3,3% новых случаев туберкулеза и 20% случаев, в которых больные ранее проходили соответствующее лечение, – уровень, который в последние годы изменился незначительно [1 – 3].

В 2014 г., по различным оценкам, МЛУ-ТБ унес жизнь 190 000 человек. В 2014 г. тестирование на лекарственную устойчивость прошли больше больных ТБ, чем когда бы то ни было ранее [4, 5]. Всего в мире было протестировано 58% больных, ранее получавших лечение, и 12% больных, заболевших впервые, что свидетельствует о соответствующем увеличении от существующих показателей в 17% и 8,5% в 2013 г. [6, 7].

Характер и патогенетические особенности туберкулеза зависят от сложного взаимодействия между возбудителем и организмом [8].

Возникающие при этом разнообразные реакции формируют системный воспалительный ответ, представляющий собой сложное взаимодействие различных систем, обуславливающих адекватную защитную реакцию, соответствующую степени повреждения [9]. Многокомпонентность составляющих патологического процесса при туберкулезе легких определяет необходимость учета многочисленных факторов, включающих как биологические свойства микроорганизма, так и особенности реакции организма на инфекцию [10].

Эффективность лечения больного туберкулезом легких напрямую зависит от понимания этих факторов у конкретного больного.

Центральное место в системном воспалительном ответе занимает продукция печенью широкого спектра белков – реактантов острой фазы (РОФ), изменения концентрации которых возрастает в разной степени. Уровень ряда белков возрастает значительно (С-реактивный белок (СРБ), умеренно (гаптоглобин (ГП),  $\alpha$ 1-кислый гликопротеин (АГП),  $\alpha$ 1-протеазный ингибитор ( $\alpha$ 1-ПИ), фибриноген), может остаться в референсных пределах (церулоплазмин (ЦП),  $\alpha$ 2-макроглобулин ( $\alpha$ 2-МГ)) и требовать индивидуальной оценки, а может снижаться (альбумин, трансферрин) [11]. Сложность анализа заключается в том, что для них характерна полифункциональность и все они способны влиять на одно или несколько звеньев воспалительного

**Key words:** lung tuberculosis, drug resistance of agent, inflammatory response.

процесса [12]. Антиоксидантными свойствами обладают ГП, АГП и ЦП. Прямое антибактериальное воздействие показано для ЦП и гемопексина, связывающих медь и гем соответственно [13]. Антипротеазной активностью обладает  $\alpha$ 1-ПИ,  $\alpha$ 2-МГ и АГП. Их важная функция состоит в ингибировании активности эластазоподобных и химотрипсиноподобных протеиназ, поступающих из гранулоцитов в воспалительные экссудаты и вызывающих вторичное повреждение тканей.

Регулятором воспалительного ответа является эластаза (Эл), которая в разных ситуациях может выступать как провоспалительный, так и как противовоспалительный агент [14].

Важным модулятивным компонентом синдрома системного воспалительного ответа является аденозин, внеклеточная аккумуляция которого приводит к снижению активности иммунных клеток, к защите тканей от повреждения. Одним из возможных путей изучения указанной взаимосвязи аденозина и функционального состояния иммунных клеток является исследование активности аденозиндезаминазы, регулирующей уровень аденозина, конвертируя его в инозин [13].

В литературе имеются единичные данные, посвященные изучению системного воспалительного ответа у больных лекарственно-устойчивым туберкулезом легких. Однако сопоставления выраженности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* до сих пор не проводилось.

**Цель исследования** – сопоставить особенности системного воспалительного ответа у больных туберкулезом легких со множественной и широкой лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis*.

## Материалы и методы

Обследованные 56 больных туберкулезом легких (ТЛ) были разделены на 2 группы в соответствии с профилем лекарственной устойчивости *Mycobacterium tuberculosis* (МБТ) к противотуберкулезным препаратам (ПТП). Первую группу (n = 38) составили больные с широкой лекарственной устойчивостью МБТ к ПТП (ШЛУ МБТ; 23 мужчины и 15 женщин) в возрасте 17,0 – 63,0

лет ( $M = 35,0$ ), вторую ( $n = 18$ ) — со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ МБТ; 12 мужчин и 6 женщин) в возрасте 16,0–69,0 лет ( $M = 40,0$ ). Группы были идентичны по клиническим формам туберкулеза — по распространенности специфического процесса; по наличию и размеру полости деструкции, по длительности заболевания, доминирующими были ФКТ и ИТЛ (табл. 1).

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных туберкулезом легких

Признаки	Группы больных, n (%)	
	ШЛУ МБТ	МЛУ МБТ
<i>Клинические формы ТЛ</i>		
Диссеминированный ТЛ	4 (11,0)	2 (11,0)
Инфильтративный ТЛ (ИТЛ)	10 (26,0)	5 (28,0)
Казеозная пневмония	2 (5,0)	—
Очаговый ТЛ	—	1 (6,0%)
Фиброзно-кавернозный ТЛ (ФКТ)	22 (58,0)	10 (55,0)
<i>Распространенность специфического процесса</i>		
В пределах одной доли	16 (42,0)	9 (50,0)
В пределах одного легкого	7 (18,0)	1 (6,0)
В пределах двух легких	15 (40,0)	8 (44,0)
<i>Наличие полости деструкции</i>		
Нет	6 (16,0)	2 (11,0)
Одна полость	12 (31,0)	7 (39,0)
Многочисленные полости	20 (53,0)	6 (50,0)
<i>Размеры полости деструкции</i>		
До 4,0 см	22 (71,0)	10 (67,0)
Более 4,0 см	9 (29,0)	5 (33,0)
<i>Длительность заболевания</i>		
Менее 5 лет	24 (63,0)	14 (78,0)
Более 5 лет	14 (37,0)	4 (22,0)

Референсную группу (РГ) составили 30 практически здоровых доноров с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Для характеристики воспалительного процесса в сыворотке крови исследовали маркеры воспаления: реактанты острой фазы воспаления (РОФ) — уровень церулоплазмينا (ЦП) определяли методом Рафина, гаптоглобина (ГП),  $\alpha 1$ -кислого гликопротеина (АГП) — иммунотурбодиметрическим методом с использованием наборов Konelab («Thermo Fisher Scientific», Финляндия), активность  $\alpha 1$ -протеазного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ) и  $\alpha 2$ -макроглобулина ( $\alpha 2$ -МГ) — методом Эрлангера и Хавербекова, активность аденозиндезаминазы (АДА) и эластазы (Эл) — методами G. Giusti и L. Visser, E.R. Blout спектрофотометрически соответственно.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0. Метрические показатели представлялись в виде среднего и ошибки среднего ( $X \pm m$ ), порядковые — в виде минимум — максимум. Оценка достоверности различия метрических показателей проводилась с использованием непараметрического U-критерия Вилкоксона — Манна — Уитни, проверка значимости результатов ранговых коэффициентов корреляции Спирмена — на основе статистики Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, у больных ТЛ с МЛУ и ШЛУ МБТ к ПТП выявлены однонаправленные изменения ряда РОФ: повышение уровней ГП и АГП, снижение активности  $\alpha 2$ -МГ и сохранение уровня  $\alpha 1$ -ПИ в референсных пределах (табл. 2).

Таблица 2

### Характеристики воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с различным профилем лекарственной устойчивости возбудителя

Показатели	Группы		
	РГ	ШЛУ МБТ	МЛУ МБТ
ГП, г/л	1,02±0,06	1,98±0,15*	2,04±0,19*
	1,04	2,15	1,96
	0,81–1,3	0,31–3,5	0,92–3,9
АГП, г/л	0,95±0,07	1,57±0,13*	1,44±0,14*
	0,96	1,41	1,55
	0,46–1,23	0,34–4,41	0,29–2,53
ЦП, г/л	0,23±0,009	0,3±0,017	0,28±0,016
	0,24	0,29	0,28
	0,2–0,28	0,13–0,49	0,19–0,42
Эл, мЕ	157,6±5,34	183,3±13,8	173,7±12,7
	163,0	173,9	157,6
	108,7–173,9	76,0–608,5	108,7–282,5
$\alpha 1$ -ПИ, нмоль/мин	1,60 ± 0,13	1,5±0,09	1,53±0,13
	1,43	1,3	1,51
	0,66 – 2,85	0,82–2,89	0,91–2,57
Эл/ $\alpha 1$ -ПИ	123,0±12,8	144,1±15,1	135,3±17,7
	113,7	139,4	141,2
	64,4 – 263,5	33,9–558,3	49,4–266,3
$\alpha 2$ -МГ, нмоль/мин	2,55 ± 0,13	2,12±0,09*	1,84±0,11*
	2,46	2,1	1,85
	1,64 – 3,55	0,99–3,22	1,13–2,7
АДА, ед/л	14,02±0,28	19,73±1,08**, *	16,6±1,95
	14,1	18,8	15,8
	10,7–18,3	11,2–35,6	8,9–43,3

\* — отличия значимы по сравнению с референсными значениями;

\*\* — отличия значимы между исследуемыми группами.

В обеих группах уровень ГП в среднем превышал верхнюю границу референсных значений в 2,5 раза, а степень его повышения зависела от кли-

нической формы туберкулеза. У больных ФКТ отмечалось повышение РОФ в 100% и 90% случаев, тогда как у больных ИТЛ – в 60% и 50% ( $p < 0,05$ ) в группах МЛУ/ШЛУ МБТ соответственно.

Уровень АГП у больных обеих групп увеличился в среднем в 1,5 раза ( $p < 0,01$ ). Однако только в группе ШЛУ была установлена зависимость степени его изменений от распространенности специфического процесса. У больных с двусторонними процессами повышение РОФ регистрировалось в 2,0 раза чаще ( $p = 0,04$ ).

Различий по степени изменений ингибиторного потенциала между группами также установлено не было. Низкая активность  $\alpha 2$ -МГ и в пределах референсного диапазона активность  $\alpha 1$ -ПИ были отмечены в обеих группах и не были связаны с клиническими характеристиками процесса.

Активность Эл в среднем в обеих группах также не выходила за пределы референсных значений, ее повышение отмечалось лишь в 33% и 42% случаев у больных с МЛУ/ШЛУ МБТ соответственно. Повышенные значения фермента были характерны в большей мере для ИТЛ (60% в обеих группах против 20% и 33% в МЛУ/ШЛУ МБТ соответственно).

Средний уровень ЦП находился в референсных пределах, хотя его повышенные значения были отмечены в 39% и 50% случаев в обеих группах. При этом только в группе «ШЛУ МБТ» степень его повышения зависела от клинических признаков: формы туберкулеза, распространенности специфического процесса и размера полости. Уровень ЦП выше  $X + \sigma$  выявлялся чаще у больных ФКТ, чем ИТЛ (76,0% против 10,0%,  $p = 0,001$  соответственно), а также у пациентов с поликавернозным процессом по сравнению с наличием одиночных полостей ( $p = 0,003$ ) и имеющих полости деструкции более 4,0 см (в 100,0%,  $p = 0,0004$ ). Кроме того, при длительности заболевания туберкулезом легких свыше 5 лет его повышенные значения выявлялись в 2,0 раза чаще ( $p = 0,007$ ).

Единственное значимое различие между группами касается активности АДА. При сохранении ее в пределах референсного диапазона у больных ТЛ с МЛУ МБТ к ПТП повышение активности фермента регистрировалась при ТЛ с ШЛУ МБТ ( $p = 0,038$ ). Однако зависимость ее изменений от выбранных клинических характеристик тяжести процесса установлена не была.

Согласно корреляционному анализу, группу ШЛУ характеризует большее количество корреляционных связей между уровнями РОФ, хотя две из них отмечены и в группе МЛУ (рис.). Так, наблюдается однонаправленность изменений ГП и АГП, что согласуется с характером их изменений при любом воспалительном процессе. Возможно, здесь проявляется их способность уменьшать кле-

точное повреждение, осуществляя антипротеолитическое воздействие [14]. Известна способность ГП эффективно ингибировать катепсины С, В и L, а АГП – трипсиноподобные протеиназы. Наличие деструктивных изменений, носящих компенсаторный характер, позволяет считать и установленная в обеих группах зависимость между Эл и ее ингибитором  $\alpha 1$ -ПИ [15, 16].

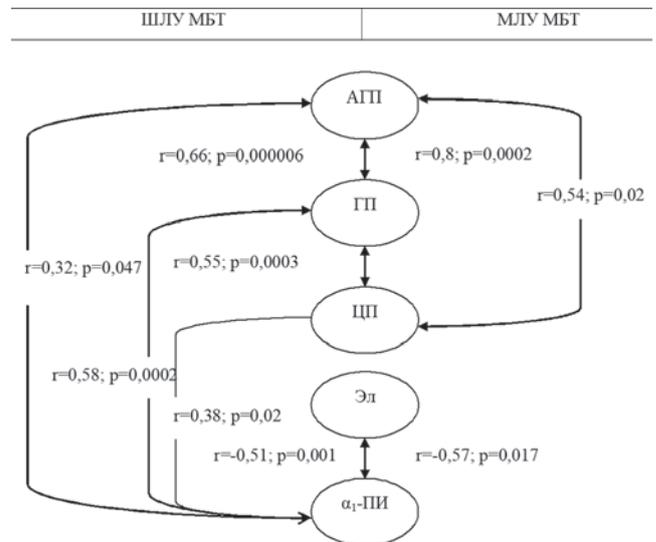


Рис. Значимые корреляционные зависимости между характеристиками воспалительного ответа

Помимо этого, для МЛУ МБТ отмечена еще только одна зависимость между РОФ – АГП и ЦП, иллюстрирующая их антиоксидантную функцию.

Можно предположить большую выраженность деструктивных процессов в группе пациентов с ШЛУ МБТ, т.к., судя по корреляционному анализу, наибольшим влиянием обладает  $\alpha 1$ -ПИ. Установлена зависимость его изменений не только с Эл, но и с АГП и ГП – что можно рассматривать как необходимость в антипротеазной защите.

### Заключение

Выбранные РОФ характеризуются различной степенью повышения, но степень их изменений не связана с формой ЛУ. В обеих группах наиболее выраженные изменения характерны для ГП, АГП и  $\alpha 2$ -МГ, что согласуется с характером их изменений при любом воспалительном процессе. В то же время большая согласованность между белками РОФ при туберкулезе легких (ТЛ) с ШЛУ МБТ предполагает наличие более тяжелого процесса, требующего вовлечения различных защитных систем. Это согласуется с различиями в характере изменений активности АДА, которая в большей мере отражает напряженность иммунного ответа при ТЛ с ШЛУ МБТ и, вероятно, позволяет предположить адекватный ответ организма на проводимую химиотерапию у больных ТЛ с МЛУ МБТ.

Таким образом, течение туберкулеза легких с множественной и широкой лекарственной устойчивостью микобактерий сопровождается развитием системного воспалительного ответа, степень выраженности которого зависит от профиля лекарственной устойчивости.

#### Литература

1. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. — 448 p.
2. Tuberculosis in Russia its history and its status today / P. Yablonskii [et al.] // American Journal of Respiratory and Clinical Care Medicine. -2015.-Vol.191.-№4.-P.372-376.
3. Лекарственная устойчивость Mycobacterium tuberculosis при различных локализациях заболевания / П.К. Яблонский [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 2. — С. 133–140.
4. Стерликов, С.А. Проблема борьбы с лекарственно-устойчивым туберкулезом в Российской Федерации / С.А. Стерликов // Здоровье населения и среда обитания. — 2014. — № 6 (255). — С. 21–23.
5. Лучкевич, В.С. Тенденции эпидемической ситуации по туберкулезу в России на современном этапе (обзор) / В.С. Лучкевич, Е.А. Хасанова // Медицинский альянс. 2016; 3:20-23.
6. Влияние ранних методов диагностики множественной лекарственной устойчивости на эффективность лечения пациентов с туберкулезом органов дыхания / Н.В. Сапожникова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2014. — Т.12, № 1. — С. 273.
7. Сравнительный анализ результатов определения лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к рифампицину и изониазиду различными методами исследования / Т.Г. Смирнова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 5. — С. 171–172.
8. Khan F, Khan M. Inflammation and acute phase response. Intern. J. of Applied Biology and Pharmaceutical Technol. 2010; 1 (2): 312-21.
9. Kaufmann SHE, Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. Current Opinion in Immunology. 2013; 25: 441–9.
10. Adanin S, Yalovetskiy, Nardulli BA, et al. Inhibiting adenosine deaminase modulates the systemic inflammatory response syndrome in endotoxemia and sepsis. Am J Physiol. 2002;282:1324–1332.
11. Conlon B.A, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. Clin Exp Immunol. 2004;138:14–20.
12. Law WR, Valli VE, Conlon BA. Therapeutic potential for transient inhibition of adenosine deaminase in systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2003;31: 1475–1481.
13. Активность аденозиндезаминазы плазмы крови и лизатов мононуклеарных клеток у пациентов с туберкулезом легких с разным уровнем лекарственной устойчивости к противотуберкулезным препаратам / О.О. Янович [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 4. — С. 58-61.
14. Hochepped T, Berger F, Baumann H, Libert C. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. Cytokine Growth Factor Rev. 2003; 14 (1): 25-34.
15. Sadrzadeh SMH, Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. Am J Clin Pathol. 2004; 121:97–104.
16. Дьякова, М.Е. Аденозиндезаминаза в патогенезе инфилтративного туберкулеза легких и пневмонии / М.Е. Дьякова [и др.] // Медицинский альянс. — 2015. — № 4. — С. 60–67.

#### References

1. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis / World Health Organization; 2014. — 448 p.
2. Tuberculosis in Russia its history and its status today / P. Yablonskii [et al.] // Am J Respir Crit Care Med. 2015;191 (4):372-376.
3. Lekarstvennaya ustoychivost' Mycobacterium tuberculosis pri razlichnykh lokalizatsiyakh zabolevaniya / P.K. Yablonskiy [i dr.] // Infektsiya i immunitet. — 2016. — T.6, № 2. — S. 133-140.
4. Sterlikov S.A. Problema bor'by s lekarstvenno-ustoychivym tuberkulezom v Rossiyskoy Federatsii // Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya. — 2014.- № 6 (255). — S. 21-23.
5. Luchkevich V.S., Hasanova E.A. Tendencii jepidemicheskoy situacii po tuberkulezu v Rossii na sovremennom jetape (obzor). Medicinskij al'jans. 2016; 3:20-23.
6. Vliyanie rannikh metodov diagnostiki mnozhestvennoy lekarstvennoy ustoychivosti na effektivnost' lecheniya patsientov s tuberkulezom organov dykhaniya / N.V. Sapozhnikova [i dr.] // Infektsionnye bolezni. — 2014. — T.12, №1. — S. 273.
7. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov opredeleniya lekarstvennoy ustoychivosti mikobakteriy tuberkuleza k rifampitsinu i izoniazidu razlichnymi metodami issledovaniya / T.G. Smirnova [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2015. — № 5. — S. 171-172.
8. Khan F, Khan M. Inflammation and acute phase response. Intern. J. of Applied Biology and Pharmaceutical Technol. 2010; 1 (2): 312-21.
9. Kaufmann SHE, Dorhoi A. Inflammation in tuberculosis: interactions, imbalances and interventions. Current Opinion in Immunology. 2013; 25: 441–9.
10. Adanin S, Yalovetskiy IV, Nardulli BA. Inhibiting adenosine deaminase modulates the systemic inflammatory response syndrome in endotoxemia and sepsis. Am J Physiol. 2002; 282: 1324-32.
11. Conlon B.A, Law WR. Macrophages are a source of extracellular adenosine deaminase-2 during inflammatory responses. Clin Exp Immunol. 2004;138:14–20.
12. Law WR, Valli VE, Conlon BA. Therapeutic potential for transient inhibition of adenosine deaminase in systemic inflammatory response syndrome. Crit Care Med. 2003;31: 1475–1481.
13. Aktivnost' adenozindezaminazy plazmy krovi i lizatov mononuklearnykh kletok u patsientov s tuberkulezom legkikh s raznym urovnem lekarstvennoy ustoychivosti k protivotuberkuleznym preparatam / O.O. Yanovich [i dr.] // Tuberkulez i bolezni legkikh. — 2015. — № 4. — S. 58-61.
14. Hochepped T, Berger F, Baumann H, Libert C. Alpha-1-acid glycoprotein: an acute phase protein with inflammatory and immunomodulating properties. Cytokine Growth Factor Rev. 2003; 14 (1): 25-34.
15. Sadrzadeh SMH, Bozorgmehr J. Haptoglobin phenotypes in health and disorders. Am J Clin Pathol. 2004; 121:97–104.
16. D'jakova M.E., Zhuravlev V.Ju., Torkatjuk E.A., Jesmedljaeva D.S., Perova T.L. Adenozindezaminaza v patogeneze infil'trativnogo tuberkuleza legkih i pnevmonii. Medicinskij al'jans. 2015; 4: 60-67.

---

*Авторский коллектив:*

*Беляева Екатерина Николаевна* – младший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: ekaterina\_83@bk.ru

*Дьякова Марина Евгеньевна* – старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.б.н.; тел.: 8(812)297-86-03, e-mail: marinadyakova@yandex.ru

*Эсмедяева Диляра Салиевна* – старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.б.н.; тел.: 8(812)297-86-03, e-mail: diljara-e@yandex.ru

*Сапожникова Надежда Валентиновна* – старший научный сотрудник отделения терапии туберкулеза легких Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: n\_sapozhnikova69@mail.ru

*Старшинова Анна Ангреевна* – ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, д.м.н.; тел.: 8(812)579-25-06, e-mail: starshinova\_777@mail.ru

## ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ МИКСТ-ИЛИ МОНОКЛЕЩЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ (GSTM1 ИЛИ GSTT1) В ГЕНОТИПЕ БОЛЬНОГО

Н.Н. Ильинских<sup>1,2,3</sup>, Е.Н. Ильинских<sup>1,2</sup>, Е.В. Замятина<sup>1</sup>, В.П. Зуевский<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Россия

<sup>3</sup>Томский государственный педагогический университет, Томск, Россия

<sup>4</sup>Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

### Cytogenetic effects of tick-borne transmitted co- or mono-infections depending on the variants of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 or GSTT1) in the patient's genotype

N.N. Ilyinskikh<sup>1,2,3</sup>, E.N. Ilyinskikh<sup>1,2</sup>, E.V. Zamyatina<sup>1</sup>, V.P. Zuevskiy<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia

<sup>3</sup>Tomsk State Pedagogical University, Tomsk, Russia

<sup>4</sup>Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

#### Резюме

*Цель:* провести оценку в динамике цитогенетических последствий микст- и моноинфекций, вызванных иксодовым клещевым боррелиозом и клещевым энцефалитом, в острый и реконвалесцентный периоды болезни в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 или GSTT1) в генотипе больного.

*Материалы и методы:* в исследование были включены 186 больных и 166 здоровых (контроль) жителей севера Томской и Тюменской областей, которые были обследованы с использованием клинико-лабораторных и цитогенетических методов (микроядерный анализ). Среди 186 обследованных больных у 65 человек был диагностирован иксодовый клещевой боррелиоз, у 59 – клещевой энцефалит, а у 62 была выявлена микст-инфекция. Материал для исследования (мазки клеток Buccal epithelium) был получен в динамике при госпитализации, а также через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев. Для анализа аллелей генов GSTM1 и GSTT1 использовали полимеразную цепную реакцию.

*Результаты:* существенное повышение частоты клеток Buccal epithelium при микроядрах у больных с микст-инфекцией, по сравнению с группами больных с моноинфекциями и контролем. Наиболее существенно повышенная частота клеток с микроядрами была связана с мутантными неактивными аллелями генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0). В случае носительства у больного мутантного аллеля гена GSTM1(0/0) цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода. Показано, что хронический артрит у больных иксодовым клещевым боррелиозом сопровождался длительным персистированием повышенной частоты Buccal epithelium клеток с микроядрами.

*Заключение:* установлены существенные различия в частоте и длительности персистирования клеток Buccal epithelium с микроядрами между группами

#### Abstract

*Aim is to assess repeatedly cytogenetic effects of co- or mono-infection caused by Lyme borreliosis and tick-borne encephalitis during the acute and convalescent periods of the disease depending on variants of glutathione-S-transferase (GSTM1 or GSTT1) genes in the patient's genotype.*

*Material and methods:* The study included 186 patients and 166 healthy (control) residents of the north of the Tomsk and Tyumen regions, who were examined by clinical, laboratory and cytogenetic methods (micronucleus analysis). Among the 186 examined patients, Lyme borreliosis was diagnosed in 65 individuals, tick-borne encephalitis was in 59 patients, and coinfection was found in 62 individuals. The material for the study (smears of buccal cells) was obtained repeatedly during admission of patients to treatment, and also after 1 week, 1, 3 and 6 months. Polymerase chain reaction was used to analyze the alleles of the GSTM1 and GSTT1 genes.

*Results:* significant increase in the frequency of micronucleated buccal cells in patients with coinfection, as compared with the groups of control and patients with mono-infection. The significantly increased frequency of micronucleated cells was associated with the mutant inactive alleles of the GSTM1(0/0) and GSTT1(0/0) genes. If the patients were carriers of the mutant allele of the GSTM1(0/0) gene, the cytogenetic instability could persist for half a year. It was found that chronic arthritis in the Lyme borreliosis patients was associated with a long persistence of an increased frequency of micronucleated cells.

*Conclusion:* Significant differences in the frequency and the lasting of persistence of micronucleated cells between groups of patients with coinfection and mono-infections were found. The most significant increase in those parameters was detected in the coinfecting patients in whose genotype contained non-active forms of the GSTM1(0/0) and GSTT1(0/0) genes.

больных с микст-инфекцией и моноинфекциями иксодового клещевого боррелиоза или клещевого энцефалита. Наиболее существенное повышение этих показателей было выявлено у больных с микст-инфекцией, в генотипе которых присутствовали неактивные формы генов *GSTM1*(0/0) и *GSTT1*(0/0).

**Ключевые слова:** иксодовый клещевой боррелиоз, клещевой энцефалит, микст-инфекция, микроядерный анализ, буккальный эпителий.

## Введение

Нами впервые было установлено, что вирус клещевого энцефалита способен в условиях *in vitro* индуцировать значительное число цитогенетических aberrаций [1]. Последующие исследования показали, что у больных клещевым энцефалитом (КЭ) наблюдается увеличение числа Т-лимфоцитов с нарушениями в числе и структуре хромосом [2, 3]. Аналогичное исследование у больных иксодовым клещевым боррелиозом (ИКБ) также выявило повышенную частоту хромосомных нарушений [4]. Известно, что иксодовые клещи являются переносчиками целого ряда инфекционных агентов, поэтому при укусе клеща в организм человека могут одновременно попасть не только вирус клещевого энцефалита, но и боррелии иксодового клещевого боррелиоза. В связи с этим закономерен интерес к патогенезу и цитогенетическим последствиям микст-инфекций КЭ и ИКБ.

Глутатион-S-трансферазы способствуют защите организма от широкого круга химических соединений, включая реактивные формы кислорода и другие потенциальные мутагены. Имеются исследования, свидетельствующие о связи между тяжестью инфекционного заболевания и наличием у больного мутантных аллелей генов ферментов глутатион-S-трансфераз [5–7]. Установлено, что носительство мутантных неактивных вариантов генов *GSTM1* и *GSTT1* часто сопровождается цитогенетической нестабильностью и повышенной чувствительностью хромосомного аппарата человека к различным мутагенным факторам [8, 9].

**Цель исследования** — оценка цитогенетических последствий микст- и моноинфекций, вызванных ИКБ и КЭ, в динамике в острый и реконвалесцентный периоды болезни в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (*GSTM1* или *GSTT1*) в генотипе больного.

## Задачи исследования:

1. Провести цитогенетический анализ с использованием микроядерного теста в клетках буккального эпителия у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ.

2. Оценить частоту клеток с микроядрами у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ в зависи-

**Key words:** *Lyme borreliosis, tick-borne encephalitis, coinfection, micronucleus analysis, buccal cells.*

мости от носительства активных или неактивных аллелей генов *GSTM1* и *GSTT1* в генотипе.

3. Изучить динамику цитогенетической нестабильности у больных микст- и моноинфекциями КЭ и ИКБ с использованием микроядерного теста в клетках буккального эпителия на протяжении 6 месяцев от начала заболевания.

## Материалы и методы

В исследование были включены 186 больных клещевыми инфекциями жителей севера Томской и Тюменской областей (в возрасте  $44,3 \pm 5,8$  лет), которые были обследованы с использованием клинико-лабораторных и цитогенетических методов (микроядерный анализ). Среди обследованных больных у 65 человек был диагностирован острый иксодовый клещевой боррелиоз, у 59 — острый клещевой энцефалит, а у 62 была выявлена микст-инфекция, вызванная обоими инфекционными агентами. Диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных, включая сведения об укусах клещей, появлении кольцевой мигрирующей эритемы, клинической картины заболевания, и подтвержден с помощью метода иммуноферментного анализа на антиген вируса клещевого энцефалита, а также на иммуноглобулины классов М и G к антигенам боррелий иксодового клещевого боррелиоза и вируса клещевого энцефалита. Обследование больных проводилось на базе клиники инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета, а также на базах районных медицинских учреждений Томской и Тюменской областей. Контрольная группа включала 166 здоровых доноров, сопоставимых по возрасту и полу с основной группой (в возрасте  $42,3 \pm 3,5$  лет). Материал для исследования (мазки клеток буккального эпителия) был получен в динамике при госпитализации в стационар, а также спустя 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев в острый и реконвалесцентный периоды болезни. Исследование было одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (протокол № 56 от 19.10.2015 г.), проводилось в соответствии с правилами «О порядке проведения биомедицинских исследований у человека» (2002 г.) и «Правилами клинической практики в РФ» (Приказ Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г.).

Больные до госпитализации не получали лекарственной терапии и не подвергались рентгенологическим методам обследования. У всех обследованных лиц был проведен цитогенетический анализ частоты клеток буккального эпителия с микроядрами в препаратах, окрашенных по Романовскому – Гимзе. У каждого обследованного было проанализировано не менее 1000 буккальных клеток. Метод приготовления мазков клеток буккального эпителия, а также методика анализа изложены нами ранее [10], а также в статье M. Fenecch et al. [11].

Для анализа аллелей генов GSTM1 или GSTT1 использовали мультиплексную полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с помощью амплификатора «Терцик» (Россия) [12]. Выделение ДНК для ПЦР проводили из эпителиальных клеток ротовой полости человека. В амплификационную пробу вносили две пары праймеров, что давало возможность одновременно амплифицировать фрагменты каждого из указанных генов. Разделение продуктов амплификации и продуктов рестрикции ампликонов проводили в горизонтальном 3% агарозном геле с применением камеры для горизонтального электрофореза ЕС 12–13 («Биоком», Россия). Знак «+» означает присутствие ПЦР-продуктов, данный донор может быть либо гетерозиготен, GSTM1 (+/0) и GSTT1(+/0), либо гомозиготен, GSTM1 (+/+) и GSTT1(+/+) по нормальному активному аллелю. Мутантный генотип GSTM1(0/0) или GSTT1(0/0) означает отсутствие на электрофореграмме фрагмента, данный индивидуум гомозиготен по делеции, что приводит к резкому снижению активности фермента.

Статистическую обработку осуществляли с использованием пакета статистических программ Statistica v.10. Частоты гаплотипов рассчитывали с помощью программы The EH Software Program (Rockefeller University, США). Все количественные показатели исследования обрабатывали с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и t-критерия Стьюдента для зависимых выборок, поскольку тестирование закона распределения при помощи критерия Колмогорова – Смирнова не выявило отличий от нормального. Различия сравниваемых результатов ( $X \pm m$ , где  $X$  – выборочное среднее арифметическое,  $m$  – ошибка среднего арифметического) считались достоверными при достигнутом уровне значимости  $P < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты показали существенное повышение частоты клеток буккального эпителия с микроядрами у больных с микст- и моноинфекциями ИКБ и КЭ по сравнению с контролем (табл.).

Наиболее значительное повышение частоты клеток с микроядрами было установлено у

больных – носителей мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), по сравнению с группами больных, имевших активные варианты этих генов. Так, например, в группах больных КЭ при поступлении в стационар частота клеток с микроядрами у носителей нулевых аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0) была значимо выше ( $5,03 \pm 0,21\%$ ), чем у больных с активными вариантами этих генов –  $2,19 \pm 0,11\%$  ( $P < 0,001$ ). В других группах больных ИКБ или микст-инфекцией ИКБ и КЭ также были установлены аналогичные достоверные различия частоты клеток с микроядрами между лицами, имевшими в своем генотипе неактивные ( $7,10 \pm 0,28\%$  или  $8,42 \pm 0,23\%$ ) и активные ( $4,10 \pm 0,21\%$  или  $2,48 \pm 0,10\%$ ) аллели генов ( $P < 0,001$ ). Кроме того, установлено, что группа больных с микст-инфекцией, вызванной обоими инфекционными агентами, которые были носителями мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), имели наиболее высокую частоту буккальных клеток с микроядрами ( $8,42 \pm 0,23\%$ ), по сравнению с соответствующими показателями у больных с моноинфекцией КЭ или ИКБ ( $5,03 \pm 0,21\%$  и  $7,10 \pm 0,28\%$ ,  $P < 0,001$ ). Аналогичные результаты были получены при анализе частоты клеток с микроядрами между группами больных микст-инфекцией и моноинфекцией КЭ, имевших сочетание неактивной формы гена GSTM1(0/0) и активного аллеля гена GSTT1(+) ( $6,45 \pm 0,17\%$  против  $2,41 \pm 0,06\%$  при  $P < 0,001$ ), но не были обнаружены между аналогичными группами больных-носителей активного варианта гена GSTM1(+).

Через неделю после курса терапии у больных КЭ было установлено существенное снижение частоты клеток с микроядрами, однако их значение оставалось значимо выше, чем в контрольной группе здоровых лиц. В группе больных КЭ, имеющих неактивные варианты обоих генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0), частота клеток буккального эпителия с микроядрами только через 3 месяца после курса лечения достоверно не отличалась от соответствующих показателей в контроле, а в группах больных КЭ, имеющих активную форму гена GSTM1(+) снижение уровня клеток с микроядрами до сопоставимого со значениями в контрольной группе было отмечено уже через 1 месяц.

В случае носительства мутантных аллелей генов GSTM1(0/0) или/и GSTT1(0/0) у больных ИКБ или в случае микст-инфекции цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода, а частота клеток буккального эпителия с микроядрами оставалась существенно выше соответствующих значений в контрольной группе в течение всего периода наблюдения. Показано, что формирование артрита в подострый и хронический периоды болезни у больных ИКБ также сопровождалось длительным персистированием

Таблица

**Частота клеток буккального эпителия с микроядрами (в%) в динамике при госпитализации, через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев у больных с микст- и моноинфекциями клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза в зависимости от носительства активных (+) или мутантных (0) аллелей генов глутатион-S-трансферазы GSTM1 / GSTT1 ( $X \pm m$ )**

Группы GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (0/0)		Генотипы с активными (+) или неактивными (0) аллелями генов GSTM1 и GSTT1			
		GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (0/0)	GSTM1 (0/0)/ GSTT1 (+)	GSTM1 (+)/ GSTT1 (0/0)	GSTM1 (+)/ GSTT1 (+)
Здоровые доноры (контроль)		0,31±0,05 n = 11	0,32±0,05 n = 12	0,39±0,10 n = 12	0,20±0,05 n = 22
Больные клещевым энцефалитом	При госпитализации	5,03±0,21** <sup>^^</sup> n = 11	2,41±0,16** <sup>^^</sup> n = 14	3,45±0,18** n = 18	2,19±0,11** n = 10
	Через 1 неделю	1,78±0,29** <sup>^</sup> n = 9	0,86±0,08** <sup>^^</sup> n = 15	0,71±0,21** n = 15	0,67±0,19* n = 19
	Через 1 месяц	0,76±0,07** <sup>^</sup> n = 10	0,38±0,12 n = 13	0,48±0,04 n = 14	0,23±0,04 n = 18
	Через 3 месяца	0,39±0,09 n = 10	0,29±0,05 n = 14	0,56±0,12 <sup>^</sup> n = 17	0,21±0,10 n = 11
	Через 6 месяцев	0,37±0,03 n = 8	0,34±0,03 n = 13	0,37±0,05 n = 15	0,20±0,04 n = 17
Больные иксодовым клещевым боррелиозом	При госпитализации	7,10±0,28** <sup>^^</sup> n = 13	6,35±0,39** <sup>^^</sup> n = 16	4,01±0,43** n = 14	4,10±0,21** n = 19
	Через 1 неделю	4,31±0,41** <sup>^</sup> n = 10	3,89±0,17** <sup>^</sup> n = 11	3,24±0,12** n = 13	2,88±0,14** n = 17
	Через 1 месяц	3,12±0,18** <sup>^</sup> n = 11	2,46±0,22** n = 16	2,14±0,16** n = 10	2,18±0,24** n = 15
	Через 3 месяца	0,90±0,04** <sup>^</sup> n = 10	0,92±0,07** n = 15	0,84±0,05** n = 17	0,72±0,06** n = 19
	Через 6 месяцев	0,71±0,05** <sup>^</sup> n = 9	0,68±0,06** n = 13	0,94±0,04** <sup>^^</sup> n = 14	0,31±0,05 n = 18
Больные микст-инфекцией	При госпитализации	8,42±0,23** n = 12	6,45±0,17** n = 16	4,16±0,22** n = 19	2,48±0,10** n = 15
	Через 1 неделю	6,89±0,28** n = 10	4,95±0,31** n = 15	3,82±0,20** n = 18	1,64±0,19** n = 14
	Через 1 месяц	3,74±0,12** n = 10	3,36±0,14** n = 15	1,69±0,09** n = 17	0,45±0,14 n = 15
	Через 3 месяца	1,41±0,08** n = 11	1,38±0,06** n = 14	0,44±0,10 n = 18	0,28±0,11 n = 13
	Через 6 месяцев	0,68±0,05* n = 10	0,42±0,06 n = 9	0,59±0,09 n = 11	0,21±0,04 n = 12

Значимые отличия частоты клеток с микроядрами отмечены одним символом при  $P < 0,05$  и двумя символами при  $P < 0,01$ : знаком (\*) групп больных КЭ и/или ИКБ от контроля, а знаком (ˆ) групп больных с моноинфекциями КЭ или ИКБ от больных с микст-инфекций.

повышенной частоты буккальных клеток с микроядрами.

Известно, что в начальный период инфекционного процесса, в том числе при КЭ и ИКБ, клетки иммунной системы активно продуцируют реактивные формы кислорода (ROS) и азота (RNS), такие как супероксид-ион радикал, перекись водорода, а также оксид азота и пероксинитрит [13]. Установлено, что непропорционально высокая генерация этих высокорективных соединений может повреждать клеточные макромолекулы,

включая ДНК и ферменты [14]. Таким образом, цитогенетические эффекты, которые обнаружены у больных КЭ и ИКБ, по-видимому, связаны с окислительным стрессом, вызванным внедрением инфекционного агента в организм [3]. Под влиянием реактивных форм кислорода в клетках происходит разрушение тубулиновых волокон ахроматического аппарата деления, что способствует аномальному расхождению хромосом в митозе и формированию микроядер [10]. Существует мнение, что проникновение боррелий в ткани и органы у

некоторых больных инициирует аутоиммунный процесс с образованием аутоантител к ДНК и центромерной области хромосом, что также может способствовать их аномальному расхождению при делении клетки [15].

Известно, что группа ферментов глутатион-S-трансферазы, кодируемых генами GSTM1 и GSTT1, выполняют роль антиоксидантов, приводящих к снижению числа клеток с цитогенетическими нарушениями. Поэтому мутации в этих генах, вызывающие их инактивацию, способствуют клинически более тяжелому течению инфекционных заболеваний [5–7, 16, 17]. Активация продукции реактивных форм кислорода и азота при инфекционном процессе и воспалении способствует разрушению глутатиона, что, возможно, приводит к снижению протективной функции глутатион-S-трансферазы при инфекционных заболеваниях, включая КЭ и ИКБ.

### Заключение

Установлены существенные различия в частоте и длительности персистирования клеток буккального эпителия с микроядрами между группами больных с микст-инфекцией и моноинфекциями иксодового клещевого боррелиоза или клещевого энцефалита. Наиболее существенное повышение этих показателей было выявлено у больных с микст-инфекцией КЭ и ИКБ, в генотипе которых присутствовали неактивные формы генов GSTM1(0/0) и GSTT1(0/0). В случае носительства мутантных аллелей генов GSTM1 и/или GSTT1(0/0) у больных ИКБ или в случае микст-инфекции, цитогенетическая нестабильность сохранялась на протяжении полугода.

*Авторы благодарят Российский фонд фундаментальных исследований (грант № 16-40-700149) и Российский гуманитарный научный фонд (грант № 06-15-10190) за финансирование настоящей работы.*

### Литература

1. Ilyinskikh, N.N. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells / N.N. Ilyinskikh, I.N. Ilyinskikh // Cytology and Genetics. — 1976. — Vol. 10, № 4. — P. 331–333.
2. Ильинских, Н.Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет / Н.Н. Ильинских, И.Н. Ильинских, Е.Ф. Бочаров. — Новосибирск: Наука, 1986. — 256 с.
3. Инфекционная кариопатология / И.Н. Ильинских [и др.]. — Томск: Томский государственный университет, 2005. — 168 с.
4. Ilyinskikh, E.N. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis patients / E.N. Ilyinskikh, I.N. Ilyinskikh, A.G. Semenov // Cytology and Genetics. — 2013. — Vol. 47, № 1. — P. 44–52.
5. Степанова, Н.А. Синдром интоксикации у больных туберкулезом легких в зависимости от полиморфизма генов системы глутатионтрансфераз / Н.А. Степанова, Х.М.

Галимзянов, Б.И. Кантемирова // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 13–16.

6. Host genetic variations in glutathione-S-transferases, superoxide dismutases and catalase genes influence susceptibility to malaria infection in an Indian population / R.C. Fernandes [et al.] // Mol Genet Genomics. — 2015. — Vol. 290, № 3. — P. 1155–1168.

7. Ильинских, Н.Н. Цитогенетические последствия весенне-летнего клещевого энцефалита при алиментарно-конституциональном ожирении у жителей севера Западной Сибири в связи с полиморфизмом по генам глутатион-S-трансферазы / Н.Н. Ильинских, Е.Н. Ильинских // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 24-29.

8. Comparison of chromosomal aberrations frequency and polymorphism of GSTs genes in workers occupationally exposed to cytostatics or anaesthetics / L. Mušák [et al.] // Interdiscip Toxicol. — 2009. — Vol. 2, № 3. — P. 190–194.

9. Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms: Modulator of Genetic Damage in Gasoline Pump Workers / K. Priya [et al.] // Int J Toxicol. — 2015. — Vol. 34, № 6. — P. 500–504.

10. Ильинских, Н.Н. Микроядерный тест в скрининге и мониторинге мутагенов. Saarbrücken (Deutschland) / Н.Н. Ильинских, С.А. Васильев, В.Ю. Кравцов. — Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishen. GmbH&Co.KG., 2011. — 216 с.

11. The HUMN and HUMNxl international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells -past, present and future / M. Fenech [et al.] // Mutagenesis. — 2011. — Vol. 26, № 1. — P. 239–245.

12. Частота полиморфизма генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков CYP1A1, GSTM1 и GSTT1 у жителей города Москвы / С.А. Григорьева [и др.] // Медицинская генетика. — 2007. — № 3. — С. 38–43.

13. Boylan, A. Borrelia burgdorferi membranes are the primary targets of reactive oxygen species/ A. Boylan, L. Kevin, A. Lawrence // Mol Microbiol. — 2008. — Vol. 68, № 3. — P. 786–799.

14. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation / Saha S.K., Lee S.B., Won J. et al. // Int J Mol Sci. — 2017. — Vol. 18, № 7. — e1544.

15. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis / J.T. Crowley [et al.] // J Autoimmun. — 2016. — Vol. 69. — P. 24–37.

16. Effect of GSTM1-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption / M. Parsons [et al.] // J AIDS Clin Res. — 2013. — Vol. 4, № 9. — P. 248–252.

17. Song, G.G. The glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis / G.G. Song, S.C. Bae, Y.H. Lee // Mol. Biol. Rep. 2012; 39(12): 10739–10745.

### References

1. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN. Effects of virus of tick-borne encephalitis on the chromosome apparatus of human cells. Cytology and Genetics. 1976; 10(4): 331-3.
2. Ilyinskikh NN, Ilyinskikh IN, Bocharov EF. Tsitogeneticheskiy gomeostaz i immunitet. Novosibirsk: Nauka, 1986. 256 p. (in Russ.)
3. Ilyinskikh IN, Ilyinskikh EN, Novitskiy VV et. al.. Infektsionnaya kariopatologiya. Tomsk: Tomsk State University; 2005. 168 p. (In Russ.)
4. Ilyinskikh EN, Ilyinskikh IN, Semenov AG. Cytogenetics aberrations in peripheral blood mononuclear cells in acute Lyme borreliosis. Cytology and Genetics. 2013; 47(1): 44-52.

5. Stepanova NA, Galimzyanov KhM, Kantemirova BI. Intoxication syndrome in patients with pulmonary tuberculosis in relation to the system glutathione transferase gene polymorphism. *Jurnal Infectologii*. 2017; 9 (2): 13-16.
6. Fernandes RC, Hasan M, Gupta H et al.. Host genetic variations in glutathione-S-transferases, superoxide dismutases and catalase genes influence susceptibility to malaria infection in an Indian population. *Mol Genet Genomics*. 2015;290(3):1155-68.
7. Ilyinskikh EN, Ilyinskikh NN. Cytogenetic effects of tick-borne encephalitis in residents of the north of Western Siberia with alimentary-constitutional obesity depending on the polymorphism of the genes of glutathione-S-transferase. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(1):24-29. (in Russ.)
8. Muk L, Halanov E, Matkov T et al. Comparison of chromosomal aberrations frequency and polymorphism of GSTs genes in workers occupationally exposed to cytostatics or anaesthetics. *Interdiscip Toxicol*. 2009; 2(3): 190-4.
9. Priya K, Yadav A, Kumar N et al. Glutathione S-Transferase Gene Polymorphisms: Modulator of Genetic Damage in Gasoline Pump Workers. *Int J Toxicol*. 2015;34(6):500-4.
10. Ilyinskikh NN, Vasil'ev SA, Kravtsov VYu. Mikroyadernyy test v skrininge i monitoringe mutagenov. Saarbrucken (Deutschland). Saarbrucken: LAP LAMBERT Academic Publishing. GmbH&Co.KG., 2011. 216 p. (in Russ.)
11. Fenech M, Holland N, Zeiger E et al.. The HUMN and HUMNxL international collaboration projects on human micronucleus assays in lymphocytes and buccal cells -past, present and future. *Mutagenesis*. 2011;26(1):239-45.
12. Grigorieva SA, Nikitina VA, Kosyakova NV et al. Polymorphism frequencies of xenobiotic biotransformation enzymes genes CYP1A1, GSTT1 and GSTM1 in a population of Moscow. *Meditinskaya genetika*. 2007; 3: 38-43. (in Russ.)
13. Boylan A. Borrelia burgdorferi membranes are the primary targets of reactive oxygen species/ A.Boylan, L. Kevin, A. Lawrence. *Mol Microbiol*. 2008; 68(3): 786-99.
14. Saha SK, Lee SB, Won J et al. Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(7):e1544.
15. Crowley JT, Strle K, Drouin EE et al. Matrix metalloproteinase-10 is a target of T and B cell responses that correlate with synovial pathology in patients with antibiotic-refractory Lyme arthritis. *J Autoimmun*. 2016; 69: 24-37.
16. Parsons M, Campa A, Shenghan L et al. Effect of GSTM1-polymorphism on disease progression and oxidative stress in HIV infection: modulation by HIV/HCV co-infection and alcohol consumption // *J AIDS Clin Res*. 2013; 4(9): 248-252.
17. Song GG, Bae SC, Lee YH. The glutathione S-transferase M1 and P1 polymorphisms and rheumatoid arthritis: a meta-analysis // *Mol. Biol. Rep*. 2012; 39 (12): 10739-10745.

---

*Авторский коллектив:*

*Ильинских Николай Николаевич* – профессор кафедры биологии и генетики Сибирского государственного медицинского университета; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета; профессор кафедры экологии Томского государственного педагогического университета, д.б.н, профессор; тел.: 8(3822)41-36-79, +7-909-540-86-17, e-mail: nauka-tomsk@yandex.ru

*Ильинских Екатерина Николаевна* – профессор кафедры инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета; профессор кафедры экологии, природопользования и экологической инженерии Национального исследовательского Томского государственного университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-903-954-88-17, e-mail: infconf2009@mail.ru

*Замятина Евгения Владимировна* – очный аспирант кафедры инфекционных болезней Сибирского государственного медицинского университета; тел.: +7-913-119-84-28, e-mail: infconf2009@mail.ru

*Зуевский Владислав Петрович* – профессор кафедры биологии с курсом микробиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, д.м.н.; тел. 8(3467)39-34-19, 8(3467)39-34-42, e-mail: zvp\_surgut@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ КРОСС-ПРОТЕКТИВНОЙ РЕКОМБИНАНТНОЙ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ, ВКЛЮЧАЮЩЕЙ КОНСЕРВАТИВНЫЕ ЭПИТОПЫ ВИРУСНЫХ БЕЛКОВ M2 И ГЕМАГГЛЮТИНИНА

Л.А. Степанова<sup>1</sup>, М.А. Шуклина<sup>1</sup>, Е.А. Блохина<sup>2</sup>, Р.Ю. Котляров<sup>2</sup>, А.А. Ковалева<sup>1</sup>,  
Н.В. Равин<sup>2</sup>, Л.М. Цыбалова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии», Москва, Россия

### Effectiveness of cross-protective recombinant influenza vaccine based on conserved epitopes of viral proteins M2 and hemagglutinin

L.A. Stepanova<sup>1</sup>, M.A. Shuklina<sup>1</sup>, E.A. Blokhina<sup>2</sup>, R.Y. Kotlyarov<sup>2</sup>, A.A. Kovaleva<sup>1</sup>, N.V. Ravin<sup>2</sup>, L.M. Tsybalova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Federal Research Centre «Fundamentals of Biotechnology», Moscow, Russia

#### Резюме

Вирус гриппа является наиболее уникальным по уровню изменчивости антигенных и биологических свойств. Из-за постоянных мутаций в генах, кодирующих поверхностные белки вируса, в существующих «сезонных» вакцинах приходится ежегодно заменять 1–2 вирусных компонента. Кроме того, традиционные вакцины являются штамм-специфическими и обладают ограниченной эффективностью в предотвращении заболеваний, вызванных новыми штаммами вирусов гриппа. В связи с этим создание противогриппозных вакцин на основе консервативных детерминант вирусных белков с широким спектром защиты и коротким периодом производства является одной из приоритетных задач, решение которой приведет к реальному контролю гриппозной инфекции. Перспективной тенденцией в создании универсальных гриппозных вакцин является конструирование рекомбинантных белков на основе комбинации консервативных вирусных белков или пептидов.

Цель: разработка кандидатной рекомбинантной гриппозной вакцины на основе двух консервативных белков вируса гриппа А (M2 и HA) и оценка ее иммуногенности и защитного эффекта на животной модели.

Результаты: исследовали гуморальный и T-клеточный ответ у мышей (Balb/c) после интраназальной иммунизации рекомбинантными белками (Flg-4M2ehs и Flg-HA2-2-4M2ehs). Оба белка стимулировали формирование выраженного M2e-специфического гуморального и CD4+ T-клеточного ответа в легких мышей. Рекомбинантный белок с двумя целевыми антигенами (M2e и полипептид 76–130 второй субъединицы гемагглютинаина) стимулирует формирование вирус-специфического T-клеточного ответа и полную защиту (100% выживаемость) мышей от летального заражения вирусами гриппа А человека и птиц (A/H3N2, A/H2N2, A/H5N1). У мышей, иммунизированных рекомбинантным белком с одним целевым антигеном (Flg-4M2ehs), выживаемость после летального заражения составила 60–75%.

#### Abstract

The influenza virus is the most unique in the level of variability of antigenic and biological properties. Because of constant mutations into genes coding surface viral proteins, in modern vaccines it is necessary to replace 1–2 virus components annually. Traditional influenza vaccines are the strain – specific and have limited efficiency in prevention of new strains of influenza viruses. In this regard, creation of influenza vaccines based on conserved determinants of viral proteins with broad spectrum protection and the short period of production is one of priority tasks which decision will lead to real control of an influenza infection. A current trend in the design of universal flu vaccines is the construction of recombinant proteins based the combination of conserved viral proteins or peptides.

The goals of this study: to develop the candidate recombinant flu vaccine based on the two conserved influenza proteins (M2 and HA); to investigate immune response; and to measure the protection activity in an animal model.

Results: In this study we investigated the humoral and T-cell response in mice after intranasal immunization with recombinant proteins (Flg-4M2ehs and Flg-HA2-2-4M2ehs). Both proteins induce a robust M2e-specific humoral and CD4+ T-cell response in mice lung. The recombinant protein with two target antigens (M2e and HA2) induces virus-specific CD4+ and CD8+ T-cell response and full protection (100% survival) of mice from lethal challenge human and avian influenza viruses A (A/H3N2, A/H2N2, A/H5N1). In mice immunized with Flg-4M2ehs, the survival after lethal challenge was 60–75%.

Conclusion: Our results show an essential role of a conserved fragment of the HA2 in the formation of protective T-cell response and protection of mice from lethal challenge with influenza viruses A of various subtypes. The prospects of the development of vaccine formulation based on two conserved antigenic determinants of influenza virus A are shown.

**Заключение:** полученные результаты демонстрируют существенную роль консервативного фрагмента второй субъединицы гемагглютинина в формировании протективного Т-клеточного иммунитета и защите мышей от летального заражения вирусами гриппа А различных субтипов. Показана перспективность разработки вакцинного препарата на основе двух консервативных антигенных детерминант вирусов гриппа А.

**Ключевые слова:** вирус гриппа, рекомбинантная вакцина, эктодомен белка M2, HA2, иммунитет.

## Введение

Среди всех возбудителей респираторных инфекционных заболеваний вирус гриппа является наиболее уникальным по уровню изменчивости. Мутации, возникающие в процессе репликации вируса, из-за отсутствия механизма редактирования сохраняются и передаются новому поколению. При этом мутации в генах поверхностных белков вируса (антигенный дрейф) существенно меняют антигенные свойства возбудителя, и это приводит к практически ежегодным эпидемиям. Второй механизм изменчивости обусловлен сегментарностью генома вируса и легко реализуется путем реассортации при коинфекции одного хозяина разными субтипами вируса. Образовавшиеся реассортанты нередко являются причиной пандемии. Из-за постоянных мутаций в генах, кодирующих поверхностные белки вируса, в современных вакцинах приходится ежегодно заменять 1–2 вирусных компонента. Кроме того, цикл производства вакцины, начиная от изоляции актуального вируса, требует значительного времени – 6 и более месяцев. При появлении вирусов с пандемическими потенциями скорость производства традиционных вакцин катастрофически отстает от скорости распространения пандемии. Как правило, только на второй волне пандемии мы имеем достаточное количество доз вакцины. В связи с этим создание противогриппозных вакцин с широким спектром защиты и коротким периодом производства является одной из приоритетных задач, решение которой приведет к реальному контролю гриппозной инфекции.

Исследования последних лет показали, что консервативные белки вируса гриппа, такие как M1, M2, NP, второй субъединицы гемагглютинина (HA2), могут обеспечить протективный иммунный ответ против различных субтипов вирусов гриппа. Сконструирован ряд кандидатных вакцин на основе эктодомена белка M2 (M2e) и показана их способность индуцировать выраженный M2e-специфический гуморальный ответ (не-нейтрализующие антитела, обеспечивающие лизис инфицированных клеток через механизм антитело-зависимой клеточной цитотоксичности)

**Key words:** influenza virus, recombinant vaccine, M2e ectodomain, HA2, immune response.

и обеспечивать полную защиту экспериментальных животных от заражения вирусами гриппа А [1–5]. Показана также безопасность и иммуногенность таких вакцин у человека [2, 6, 7]. Другими перспективными вакцинными антигенами являются консервативные участки HA2. В последнее время был выделен ряд моноклональных антител (от мышей, человека), которые реагируют с эпитопами, локализованными в стеблевой части гемагглютинина (HA2). Такие антитела являются перекрестно реагирующими и нейтрализуют субтипы вируса гриппа в пределах филогенетической группы, обеспечивая широкий спектр защиты [8–10]. Кандидатные вакцины на основе HA2 индуцируют гуморальный и Т-клеточный ответ у мышей и обеспечивают защиту от гомологичных и гетерологичных вирусов одной филогенетической группы [11–15]. Иммунизация традиционными вакцинами и естественная гриппозная инфекция не стимулируют продукцию значительного количества анти-M2e и анти-HA2 антител. Это обусловлено низкой иммуногенностью консервативных участков вирусных белков в присутствии иммунодоминантного рецептор-связывающего региона первой субъединицы гемагглютинина [16–18]. Присоединение слабоиммуногенных антигенов к высокоиммуногенному белку-носителю позволяет существенно повысить их иммуногенность.

Подходящей платформой для создания рекомбинантных вакцин на основе слабоиммуногенных антигенов является бактериальный флагеллин – естественный лиганд толл-подобного рецептора 5 (TLR 5). Флагеллин обладает сильной адъювантной активностью при различных способах введения (парентеральный, подкожный, мукозальный) [19, 20]. Способность флагеллина служить одновременно платформой и адъювантом при разработке вакцин показана на различных моделях инфекционных заболеваний, включая грипп [1, 21].

**Цель исследования** – разработка кандидатной рекомбинантной гриппозной вакцины на основе двух консервативных белков вируса гриппа А (M2 и HA) и оценка ее иммуногенности и защитного эффекта на животной модели.

## Материалы и методы

### Конструирование и экспрессия рекомбинантных белков

В качестве консервативных антигенов белков вируса гриппа были выбраны: консенсусная последовательность эктодомена белка М2 (М2е) штаммов вируса гриппа А человека (М2еh), М2е пандемического вируса гриппа А/Калифорния/075/09 Н1N1рдм09 (М2еs), консенсусная аминокислотная последовательность (76–130) второй субъединицы НА вирусов гриппа А субтипов Н3 и Н7, относящихся ко второй филогенетической группе.

Аминокислотные последовательности М2е и НА2(76-130) разных вирусов были взяты из баз данных GISAID и GenBank. Последовательности выравнивали с использованием сервера MAFFT и алгоритмов FFTNS-i, FFT-NS-2 [22] и анализировали в программном пакете Unipro UGENE v.1.14.0. [23]. На основе флагеллина (Flg) были сконструированы два белка: Flg-4М2еhс и Flg-НА2-2-4М2еhс. Искусственно созданные гены, кодирующие химерные белки, вводили в плазмиду рQE30 (Qiagen) с помощью стандартных генно-инженерных методов. Ген флагеллина был ранее нами получен с помощью ПЦР на геномной ДНК *Salmonella typhimurium* и клонирован. Были получены экспрессионные векторы: рQE30-Flg-4М2еhс, рQE30-Flg-НА2-2-4М2еhс, рQE30-Flg. Для создания штаммов-продуцентов рекомбинантных белков соответствующими экспрессионными векторами трансформировали штамм *E. coli* DLT1270 – производный от штамма DH10B, в хромосому которого интегрирован ген репрессора лактозного оперона *lacI*. Культуры штаммов-продуцентов выращивали в среде LB с добавлением ампициллина, экспрессию индуцировали IPTG (до 0,1 мМ). От клеточного лизата белки очищали с помощью металло-аффинной хроматографии на Ni сорбенте.

### Лабораторные животные. Иммунизация

В исследовании были использованы линейные мыши (самки) Balb/c массой 18–20 г (возраст 6–8 недель), полученные из сертифицированного питомника «Столбовая» ГУ «Научный центр биомедицинских технологий РАН». Животных содержали в виварии Научно-исследовательского института гриппа в соответствии с действующими правилами. Основные правила содержания и ухода соответствовали нормативам, изложенным в ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными». Протокол опыта был утвержден Комиссией по биоэтике Научно-исследовательского института гриппа. Мышей иммунизировали интраназально (и/н) рекомбинантными белками в дозе 10 мкг/0,02 мл трехкратно с интервалом 2 недели. Иммунизацию про-

водили после ингаляционной анестезии смесью 2–3% изофлюран, 30% O<sub>2</sub>, 70% N<sub>2</sub>O. Контрольным мышам вводили и/н 0,02мл ФБР или 10 мкг/0,02 мл рекомбинантного белка Flg.

### Получение сывороток крови и бронхоальвеолярных лаважей

Образцы крови и бронхоальвеолярные лаважи (БАЛ) получали от пяти мышей каждой группы через 2 недели после третьей иммунизации, после эвтаназии в CO<sub>2</sub>-камере (Vet Tech Solutions, Великобритания). Для получения сыворотки кровь инкубировали в течение 30 мин при температуре 37°C. После образования сгустков крови образцы помещали на поверхность льда и охлаждали в течение 1 ч с последующим центрифугированием в течение 15 мин при 400 g. Аликвоты сыворотки крови (по 30 мкл) замораживали при температуре –20 °С. Для получения БАЛ труп животного фиксировали на операционном столике. Производили разрез кожи по средней линии от нижней челюсти. В нижнюю часть трахеи в направлении легких вводили катетер на глубину 3–5 мм. Дважды промывали бронхи и легкие 1 мл ФБР. БАЛ центрифугировали в течение 15 мин при 400 g, отбирали аликвоты надосадка и замораживали их при температуре –20 °С.

### Получение суспензии клеток легких

Мышечные легкие удаляли асептически и помещали в эппендорф со средой RPMI-1640, содержащей 0,5 мг/мл коллагеназы (Sigma, C2674) и 25 μ/мл ДНКазы (Sigma, D4263). Легкие гомогенизировали с использованием TissuLyserII, помещали в термошейкер (45 мин, 37°C) и избавлялись от дебриса путем фильтрации (syringe filcons с диаметром пор 70 мкм, BD Biosciences, USA). Эритроциты лизировали АСК буфером (0,15M NH<sub>4</sub>Cl, 1,0M KHCO<sub>3</sub>, 0,1 mM Na<sub>2</sub>EDTA, pH 7,2–7,4), клетки отмывали полной средой RPMI-1640 с 10% ЭТС, 2 mM L-глутамин, 100 IU/ml пенициллина, 100 мг/мл стрептомицина. Концентрацию клеток доводили до 5×10<sup>6</sup> кл/мл.

### Иммуноферментный анализ

Сыворотки и БАЛ исследовали в ИФА с использованием 96-луночных планшет (Greiner, Германия). Титры антител определяли индивидуально у 5 мышей каждой группы. В качестве твердой фазы использовали синтетические пептиды М2еh, М2еs (5 мкг/мл), синтезированные в «НПО Верта» (Санкт-Петербург). Использовали поликлональные овечьи антимышечные IgG, IgA (Abscam, Великобритания) меченные пероксидазой хрена. В качестве субстрата использовали ТМБ (тетраметилбензидин) (BD Bioscience) – инкубация 15 мин. Учет реакции проводили при длине волны 450 нм.

За титр принимали наибольшее разведение сыворотки или БАЛ, которое дает оптическую плотность, по крайней мере в 2 раза больше, чем бланк.

#### *Проточная цитометрия*

Мультипараметрическую проточную цитометрию выполняли в соответствии с Протоколом BD Pharmingen™. Определяли способность рекомбинантных белков индуцировать в легких образование специфических CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих интерлейкины. Клетки легких стимулировали (в течение 6 ч при 37°C) 10 мкг пептида M2e (G-37) или 1 мкг вируса гриппа А/Аичи/2/68 (H3N2) в присутствии брэфелдина А (1 мкг/мл) (BD Bioscience, USA). Клетки отмывали, Fc рецепторы блокировали антителами CD16/CD32 (Mouse BD Fc Block, BD Pharmingen, USA), затем инкубировали с Zombie Aqua (Zombie Aqua™ Fixable Viability Kit, Biolegend, USA) для выявления живых клеток и окрашивали CD3a-FITC, CD4 PerCP, CD8-APC-Cy™7, CD62L-PE-Cy™7, CD44-APC (BD Pharmingen, USA) при +2–8°C в течение 30 мин. Затем клетки пермеабелизовали в соответствии с Протоколом тест-системы Cytotfix/Cytoperm Plus (BD Bioscience, США) и окрашивали флюоресцирующими антителами TNF-α-BV421, IFN-γ-PE (BD Pharmingen, USA). Сбор данных (собирали 50,000 живых CD3+ клеток) выполняли на проточном цитометре BD FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Данные анализировали с помощью программы Kaluza версия 1.5 (Beckman Coulter, США).

#### *Вирусы и заражение мышей*

На 14-й день после последней иммунизации мышей Balb/c (по 10 мышей в опытных и контрольных группах) заражали адаптированными к мышам вирусами гриппа А/Аичи/2/68(H3N2) в дозе 10LD50, А/Калифорния/1/66(H2N2) в дозе 10LD50 и А/Курган/05/05RG(H5N1) в дозе 5LD50. Вирусы получены из Коллекции вирусов гриппа и ОРЗ Научно-исследовательского института гриппа. Вирус гриппа А/Курган/05/05 RG (H5N1) является авирулентным штаммом, полученным в Научно-исследовательском институте гриппа методами обратной генетики [4]. Вирусы были адаптированы к мышам путем серии пассажей (мышь/куриный эмбрион). Аминокислотные последовательности поверхностных белков этих штаммов (M2, HA, NA) идентичны исходным вирусам. Вирусы вводили интраназально в объеме 50 мкл/мышь после ингаляционной анестезии. В качестве отрицательного контроля в эксперименте использовали мышей, которым вводили ФБР и белок-носитель флагеллин. После заражения проводили ежедневное наблюдение за животными. Протективное действие рекомбинантных белков оценивали по динамике

падения массы тела и выживаемости мышей после заражения. В течение этого периода времени ежедневно (в одно и то же время) регистрировали гибель животных в опытных и контрольных группах, измеряли массу тела животных. На основании полученных показателей гибели в каждой группе рассчитывали процент смертности M и индекс защиты IP по следующим формулам:

$$M = (N1:N2) \times 100\%,$$

где N1 – число павших за 14 дней животных, N2 – общее число зараженных животных в группе.

$$IP = (M1-M2):M1 \times 100\%,$$

где M1 и M2 – смертность в процентах в контрольной и опытной группах соответственно.

#### *Статистическая обработка*

Статистическую обработку данных проводили в программе GraphPad Prism v 6.0. Статистическую значимость различий титров антител и антиген-специфических CD4+, CD8+ Т-клеток оценивали с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни, при сравнении показателей выживаемости применяли критерий Мантела – Кокса. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

#### **Результаты и обсуждение**

Исследования показали, что защита вакцин на основе пептида M2e обусловлена, главным образом, антителами [24]. Однако формирование M2e-специфического CD4+ Т-клеточного ответа может внести значительный вклад в защиту от гриппозной инфекции, так как CD4+ Т-клетки памяти могут регулировать активность клеток врожденного иммунного ответа, антитело-продуцирующих В-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов [25]. Экспериментальные исследования показали, что наличие вирус-специфических CD8+ и CD4+ клеток-памяти достаточно для обеспечения защиты против гетеросубтипического заражения [26, 27]. Показано также, что пре-существующие вирус-специфические CD8+ Т-клетки у человека коррелируют с защитой против пандемического вируса А/H1N1pdm09 [28]. Предполагается, что комбинация ненейтрализующих антител со специфическими CD4+ и CD8+ Т-клетками может обеспечить полную защиту против гриппозной инфекции. Поэтому кросс-протективные вакцины нового типа должны эффективно стимулировать не только продукцию антител к консервативным вирусным антигенам, но и специфический Т-клеточный ответ (CD4+ и CD8+).

При разработке кандидатной вакцины широкого спектра действия против вирусов гриппа А в качестве таргетных антигенов были выбраны консервативные фрагменты M2-белка и HA2-вирусов гриппа А (табл. 1).

**Аминокислотные последовательности консервативных фрагментов поверхностных белков: эктодомен белка M2(2–24) (M2e) и HA2(76–130)**

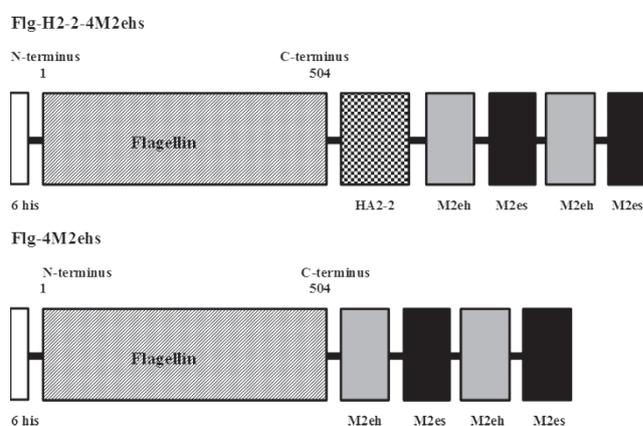
Таргетный антиген	Аминокислотная последовательность
M2eh – консенсусная последовательность вирусов гриппа А человека	LLLTEVETPIRNEWGCRCNDSSD
M2es вируса гриппа А/Калифорния/07/09 H1N1pdm09	LLLTEVETPTRSEWECRCSDSSD
HA2-2(76–130) консенсусная последовательность для вирусов гриппа второй филогенетической группы субтипов А/Н3N2 и А/Н7N9	RIQDLEKYVEDTKIDLWSYNAELLVALENQHTIDLTDSEMKNLFEKTRRQLRENA

M2e пандемического вируса гриппа (M2es) А/Калифорния/07/09 H1N1пдм09 по сравнению с консенсусной последовательностью M2e вирусов гриппа А человека (M2eh) отличается на 4 аминокислоты в положениях 11 (Т → I), 13 (S → N), 16 (E → G) и 20 (S → N). Предполагается, что введение в состав рекомбинантного белка двух различающихся по аминокислотному составу последовательностей M2e позволит расширить спектр защитного действия кандидатной вакцины, включая высокопатогенные штаммы вирусов гриппа субтипа А/Н5N1, так как M2es по сравнению с M2e вируса гриппа А/Н5N1 имеет одну лишь одну замену (N12S).

Фрагмент HA2 представляет собой большую α-спираль второй субъединицы HA, частично доступную с поверхности молекулы, эпитопы которой является мишенью для моноклональных антител. Так, T. Wang et al. [11] показали, что моноклональное антитело 12D1 взаимодействует с участком HA2(76–106) и обладает нейтрализующей способностью в отношении вирусов А/Н3N2 1968–2003 годов циркуляции. Выбор консенсусной последовательности второй субъединицы гемагглютини-на субтипов Н3 и Н7 вируса гриппа обусловлен их эпидемической значимостью. Вирусы субтипа А(Н3N2) циркулируют в человеческой популяции с 1968 г., вызывая практически ежегодно эпидемии гриппа. Вирусы субтипа А/Н7N9 рассматриваются специалистами как возможный донор генов для будущего пандемического вируса [29]. Оба целевых антигена (M2e и HA2-2) содержат Т-клеточные и В-клеточные эпитопы.

Были созданы химерные гены, кодирующие два гибридных белка. Схемы рекомбинантных белков представлены на рисунке 1.

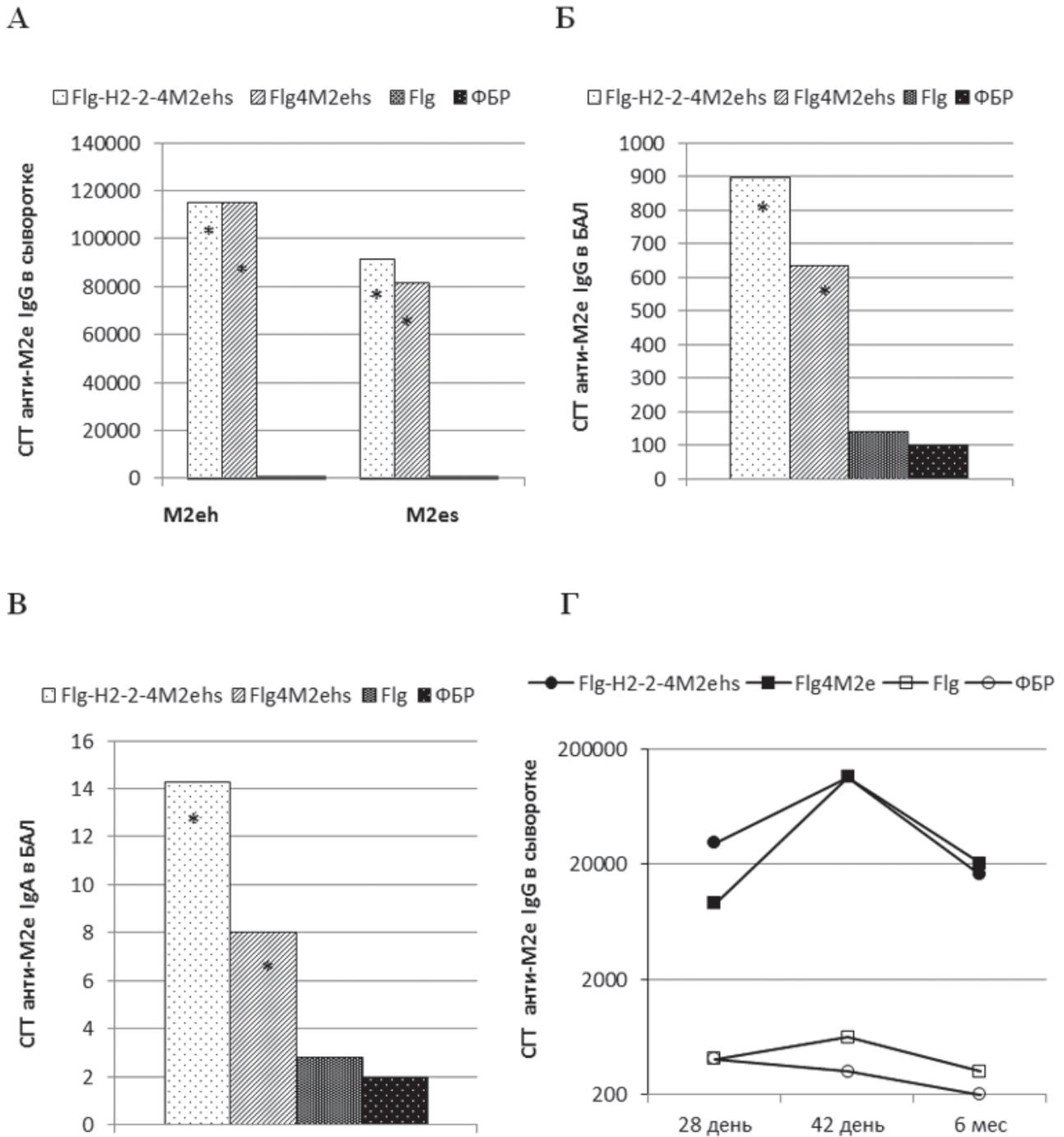
Рекомбинантный белок Flg-4M2ehs содержит последовательность флагеллина, к которой на С-конце присоединены 4 копии M2e пептида (M2h-M2s-M2h-M2s). Белок Flg-HA2-2-4M2ehs содержит последовательность флагеллина, к которой на С-конце присоединен фрагмент второй



**Рис. 1.** Схемы рекомбинантных белков Flg-HA2-2-4M2ehs, Flg-4M2ehs

субъединицы HA(76–130) вирусов гриппа второй филогенетической группы, за которым следуют 4 копии пептида M2e (M2h-M2s-M2h-M2s). В этих белках последовательности M2e были разграничены друг от друга и от последовательности HA2-2 глицин-богатыми линкерами.

Ранее нами было показано [4], что M2e вирусов гриппа человека и птиц, слитых с С-концом флагеллина, индуцирует выраженный анти-M2e гуморальный ответ и обеспечивает защиту от вирусов гриппа субтипов А/Н1N1, А/Н3N2, А/Н5N1. Иммуноферментный анализ сывороток крови мышей, иммунизированных вакцинными белками с одним (Flg-4M2ehs) и двумя (Flg-HA2-2-4M2ehs) таргетными антигенами, показал также значительный уровень анти-M2e IgG и IgA в сыворотке и БАЛ мышей (рис. 2А – В) с отсутствием статистически достоверных различий в уровнях анти-M2e IgG и IgA между двумя рекомбинантными белками.



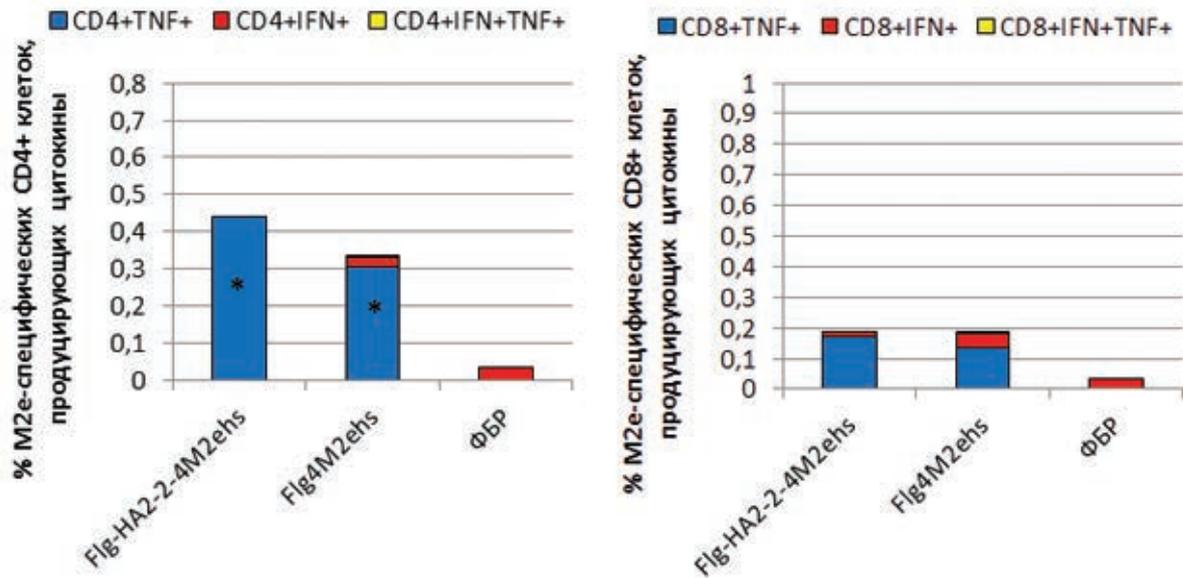
**Рис. 2.** Средний геометрический титр (СГТ) анти-M2e антител в сыворотке и БАЛ мышей после интраназальной иммунизации рекомбинантными белками Flg-H2-2-4M2ehs, Flg-4M2ehs: А – СГТ анти-M2e IgG в сыворотке; Б – СГТ анти-M2e IgG в БАЛ; В – СГТ анти-M2e IgA в БАЛ; Г – динамика изменения уровня сывороточных анти-M2e IgG на разных сроках после иммунизации мышей рекомбинантными белками. Для расчета р-значения использован критерий Манна – Уитни; \* – достоверное отличие от контрольных групп (Flg, PBS) с  $p < 0,01$

Таким образом, присоединение второго антигена (HA2-2) к С-концу флагеллина не снизило уровень индуцируемых M2e-специфических антител. Исследование сывороток крови мышей, взятых через 6 мес. после иммунизации, выявило достаточно высокие титры M2e-специфических антител (рис. 2Г).

В связи с тем, что таргетные антигены содержат Т-клеточные эпитопы, мы исследовали антиген-

специфический CD4+ и CD8+ Т-клеточный ответ в легких мышей на 14-й день после иммунизации методом внутриклеточного окрашивания цитокинов. После активации клеток легких M2e пептидом у мышей, иммунизированных рекомбинантными белками Flg-4M2ehs и Flg-HA2-2-4M2ehs, выявлялось 0,18% и 0,19% CD4+ клеток соответственно, продуцирующих цитокины (рис. 3А).

А



Б

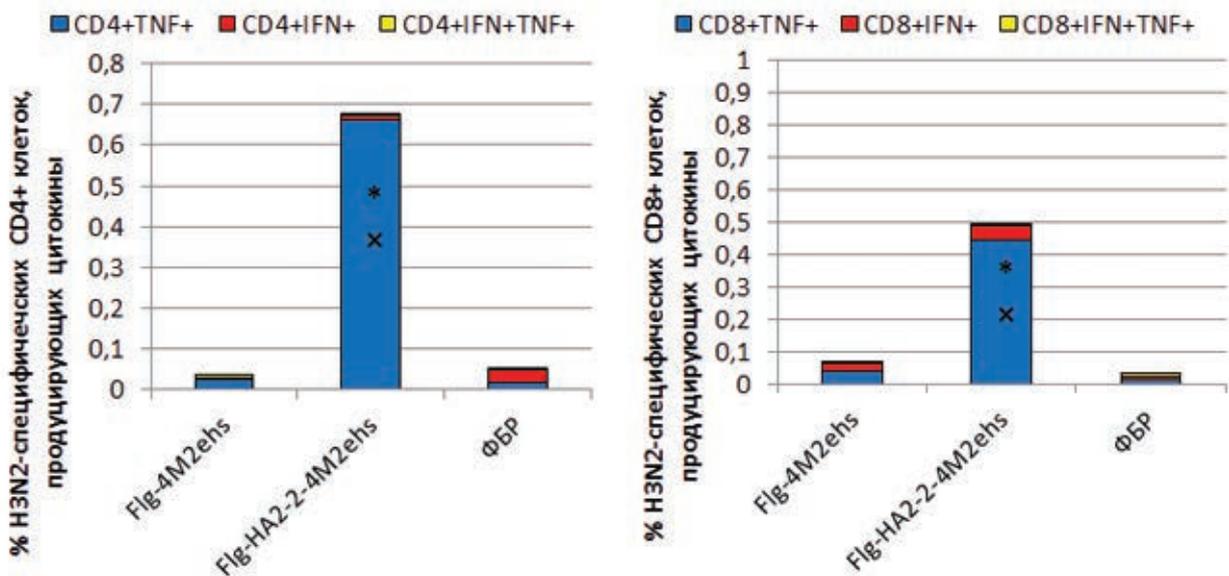


Рис. 3. Антиген-специфические CD4+ и CD8+ Т-клетки в легких мышей после интраназальной иммунизации. Показан % CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN-γ или TNF-α после активации клеток пептидом M2e (А) и вирусом гриппа А/Н3N2 (Б); \* – достоверное отличие от контрольной группы с p<0,05; xдостоверное отличие группы Flg-4M2ehs, p<0,05

При этом большинство CD4+ клеток в обеих группах мышей продуцировали TNF- $\alpha$ . Для обоих рекомбинантных белков было характерно отсутствие M2e-специфических CD4+ клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ +, CD4+ клеток, одновременно продуцирующих два цитокина (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$  +), а также значительного числа M2e-специфических CD8+ Т-клеток. Активация клеток легких вирусом гриппа A/Aichi/2/68 (H3N2) показала, что интраназальная иммунизация мышей рекомбинантным белком Flg-HA2-2-4M2ehs приводила к формированию значительного числа вирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток, продуцирующих TNF- $\alpha$  (0,66% и 0,44% соответственно) и отсутствию вирус-специфических клеток, продуцирующих IFN- $\gamma$ + и двойных цитокин-продуцентов (рис. 3Б).

Чтобы сравнить защитный эффект двух рекомбинантных белков, мышей через две недели после последней интраназальной иммунизации заражали летальными дозами вирусов гриппа раз-

личных субтипов: A/Аичи/2/68 (H3N2), A/Калифорния/1/66 (H2N2) и A/Курган/05/05(H5N1). Как показано в таблице 2, мыши, иммунизированные Flg-HA2-2-4M2ehs, были полностью защищены от заражения летальной дозой вируса гриппа A/Аичи/2/68 (H3N2), тогда как белок Flg-4M2ehs обеспечил только 75% защиту животных. После заражения вирусом гриппа A/Калифорния/1/66 (H2N2) у мышей, иммунизированных Flg-HA2-2-4M2ehs, наблюдалась 100% выживаемость, в отличие от 60% выживаемости после иммунизации мышей Flg-4M2ehs (табл. 3). Иммунизация мышей Flg-HA2-2-4M2ehs также приводила к лучшему защитному эффекту (табл. 4) от вируса гриппа A/Курган/05/05(H5N1) по сравнению с рекомбинантным белком Flg-4M2ehs (90% и 70% выживаемость соответственно). Выраженный защитный эффект белка Flg-HA2-2-4M2ehs подтверждался меньшей потерей массы животных после заражения высокими дозами вирусов.

Таблица 2

**Индекс защиты рекомбинантных белков при заражении иммунизированных мышей вирусом гриппа A/Аичи/2/68 (H3N2) в дозе 10LD50**

Препараты	Максимальная потеря веса (%)	Процент смертности, М (%)	Индекс защиты, IP (%)	Значение P (критерий Мантела – Кокса)
Flg-HA2-2-4M2ehs	20,5	0	100	P<0,0001* P = 0,0002**
Flg-4M2ehs	29	25	75	P = 0,0072* P = 0,0184**
Flg	27	100	0	—
ФБР	22	100	—	—

\* — достоверное отличие от группы ФБР;

\*\* — достоверное отличие от группы Flg.

Таблица 3

**Индекс защиты рекомбинантных белков при заражении иммунизированных мышей вирусом гриппа A/Калифорния/1/66 (H2N2) дозе 10LD50**

Препараты	Максимальная потеря веса (%)	Процент смертности, М (%)	Индекс защиты, IP (%)	Значение P (критерий Мантела – Кокса)
Flg-HA2-2-4M2ehs	15	0	100	p<0,0001* p<0,0001** p = 0,0293x
Flg-4M2ehs	20	40	55,6	P = 0,0191* P = 0,0532**
Flg	30	90	0	—
ФБР	25	90	—	—

\* — достоверное отличие от группы ФБР;

\*\* — достоверное отличие от группы Flg;

x — достоверное отличие от группы Flg-4M2ehs.

**Индекс защиты рекомбинантных белков при заражении иммунизированных мышей вирусом гриппа А/Курган/05/05(H5N1) в дозе 5LD50**

Препараты	Максимальная потеря веса (%)	Процент смертности, М (%)	Индекс защиты, IP (%)	Значение Р (критерий Мантела – Кокса)
Flg-НА2-2-4М2ehs	17	10	87,5	P=0,0014* P=0,0234**
Flg-4М2ehs	20	30	62.5	P=0,034*
Flg	25	60	25	–
ФБР	30	80	–	–

\* – достоверное отличие от группы ФБР;

\*\* – достоверное отличие от группы Flg.

### Заключение

Таким образом, включение в состав кандидатной гриппозной рекомбинантной вакцины двух таргетных антигенов (М2е и НА2-2(76-130)) приводило к формированию не только выраженного М2е-специфического гуморального и CD4+ Т-клеточного ответа, но и выраженного вирус-специфического CD4+ и CD8+ Т-клеточного ответа. Сравнение специфической активности двух рекомбинантных белков (Flg-4М2ehs и Flg-НА2-2-4М2ehs) показало существенную роль консервативного фрагмента второй субъединицы гемагглютинаина в формировании вирус-специфических CD4+ и CD8+ Т-клеток в легких и защите от летального заражения вирусами гриппа А человека и птиц. Полученные результаты показали перспективность разработки вакцинного препарата на основе двух консервативных антигенных детерминант вирусов гриппа А.

### Благодарности

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду, при поддержке которого проводились данные исследования (Соглашение № 15-14-00043).

### Литература

- Huleatt, J.W. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TLR5 ligand flagellin / J.W. Huleatt [et al.] / *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26. – P. 201–214.
- Schotsaert, M. Universal M2 ectodomain-based influenza A vaccines: preclinical and clinical developments / M. Schotsaert [et al.] / *Expert. Rev. Vaccines*. – 2009. – Vol. 8. – P. 499–508.
- Kim, M-C. Virus-like Particles Containing Multiple M2 Extracellular Domains Confer Improved Cross-protection Against Various Subtypes of Influenza Virus / M-C. Kim [et al.] / *Molecular Therapy*. – 2013. – Vol. 21. – P. 485–492.
- Stepanova, L.A. Protection against multiple influenza A virus strains induced by candidate recombinant vaccine based on heterologous M2e peptides linked to flagellin / L.A. Stepanova [et al.] / *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10. – e0119520.

- Tsybalova, L.M. Development of a candidate influenza vaccine based on virus-like particles displaying influenza M2e peptide into the immunodominant region of hepatitis B core antigen: Broad protective efficacy of particles carrying four copies of M2e / L.M. Tsybalova [et al.] / *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33. – P. 3398–3406.

- Taylor, D.N. Induction of a potent immune response in the elderly using the TLR-5 agonist, flagellin, with a recombinant hemagglutinin influenza-flagellin fusion vaccine (VAX125, STF2.HA1 SI) / D.N. Taylor [et al.] / *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29. – P. 4897–4902.

- Turley, C.B. Safety and immunogenicity of a recombinant M2e-flagellin influenza vaccine (STF2.4xM2e) in healthy adults / C.B. Turley [et al.] / *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29. – P. 5145–5152.

- Wang, T.T. Broadly protective monoclonal antibodies against H3 influenza viruses following sequential immunization with different hemagglutinins / T.T. Wang [et al.] / *PloS Pathog.* – 2010. – Vol. 6. – P. e1000796.

- Ekiert, D.C. A highly conserved neutralizing epitope on group 2 influenza A viruses / D.C. Ekiert [et al.] / *Science*. – 2011. – Vol. 333. – P. 843–850.

- Wrammert, J. Broadly cross-reactive antibodies dominate the human B cell response against 2009 pandemic H1N1 influenza virus infection. / J. Wrammert [et al.] / *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208. – P. 181–193.

- Wang, T.T. Vaccination with a synthetic peptide from the influenza virus hemagglutinin provides protection against distinct viral subtypes / T.T. Wang [et al.] / *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2010. – Vol. 107. – P. 18979–18984.

- Bommakanti, G. Design of an HA2-based Escherichia coli expressed influenza immunogen that protects mice from pathogenic challenge / G. Bommakanti [et al.] / *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. – 2010. – Vol. 107. – P. 13701–1376.

- Ameghi, A. Protective immunity against homologous and heterologous influenza virus lethal challenge by immunization with new recombinant chimeric HA2-M2e fusion protein in balb/c mice / A. Ameghi [et al.] / *Viral. Immunol.* – 2016. – Vol. 29. – P. 228–234.

- Stepanova, L.A. A Fusion Protein Based on the Second Subunit of Hemagglutinin of Influenza A/H2N2 Viruses Provides Cross Immunity / L.F. Stepanova [et al.] / *Acta Naturae*. – 2016. – Vol. 8. – P. 116–126.

- Gong, X. Conserved stem fragment from H3 influenza hemagglutinin elicits cross-clade neutralizing antibodies through stalk-targeted blocking of conformational change during membrane fusion / X. Gong [et al.] / *Immunol. Lett.* – 2016. – Vol. 172. – P. 11–20.

16. Jegerlehner, A. Influenza A vaccine based on the extracellular domain of M2: weak protection mediated via antibody-dependent NK cell activity / A. Jegerlehner [et al.] / *J. Immunol.* — 2004. — Vol. 172. — P. 5598–5605.
17. Feng, J. Influenza A virus infection engenders a poor antibody response against the ectodomain of matrix protein 2 / J. Feng [et al.] / *Virol. J.* — 2006. — Vol. 3. — P.102.
18. Khanna, M. Protective immunity based on the conserved hemagglutinin stalk domain and its prospects for universal influenza vaccine Development / M. Khanna [et al.] / *BioMed. Res. Int.* — 2014. — 2014:546274.
19. Honko, A.N. Flagellin is an effective adjuvant for immunization against lethal respiratory challenge with *Yersinia pestis* / A.N. Honko [et al.] / *Infect. Immun.* — 2006. — Vol. 74. — P. 1113–1120.
20. Bates, J.T. Mucosal adjuvant activity of flagellin in aged mice / J.T. Bates [et al.] / *Mech. Ageing Dev.* — 2008. — Vol. 129. — P. 271–281.
21. Liu, G. Flagellin-HA vaccines protect ferrets and mice against H5N1 highly pathogenic avian influenza virus (HPAIV) infections / G. Liu [et al.] / *Vaccine.* — 2012. — Vol. 30. — P. 6833–6838.
22. Katoh, K. MAFFT: a novel method for rapid multiple sequence alignment based on fast Fourier transform / K. Katoh [et al.] / *Nucleic Acids Res.* — 2002. — Vol. 30. — P. 3059–3066.
23. Okonechnikov, K. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit / K. Okonechnikov [et al.] / *Bioinformatics.* — 2012. — Vol. 28. — P. 1166–1167.
24. Lee, Y.N. Mechanisms of cross-protection by influenza virus M2-based vaccines / Y.N. Lee [et al.] / *Immune Netw.* — 2015. — Vol. 15. — P. 213–221.
25. Swain, S.L. Expanding roles for CD4+ T cells in immunity to viruses / S.L. Swain, K.K. McKinstry, T.M. Strutt / *Nat. Rev. Immunol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 136–148.
26. McKinstry, K.K. Memory CD4+ T cells protect against influenza through multiple synergizing mechanism / K.K. McKinstry [et al.] / *J. Clin. Invest.* — 2012. — Vol. 122. — P. 2847–2856.
27. Eliasson, D.G. M2e-tetramer-specific memory CD4 T cells are broadly protective against influenza infection / D.G. Eliasson [et al.] / *Mucosal Immunol.* — 2017. — doi: 10.1038/mi.2017.14.
28. Sridhar, S. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza / S. Sridhar [et al.] / *Nat. Med.* — 2013. — Vol. 19. — P. 1305–1312.
29. Zhou, L. Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September-December 2016 / L. Zhou [et al.] / *Western Pac. Surveill Response J.* — 2017. — Vol. 8. — P. 1–9.

*Авторский коллектив:*

*Степанова Людмила Алексеевна* — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа, к.б.н.; тел.: 8(812)499-15-34, e-mail: [stepanova60@mail.ru](mailto:stepanova60@mail.ru)

*Шуклина Марина Александровна* — младший научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-34, e-mail: [jigokutsushin@mail.ru](mailto:jigokutsushin@mail.ru)

*Блохина Елена Александровна* — научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии», к.б.н.; тел.: 8(499)783-32-64, e-mail: [blohina-lena87@mail.ru](mailto:blohina-lena87@mail.ru)

*Котляров Роман Юрьевич* — научный сотрудник Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии», к.б.н.; тел.: 8(499)783-32-64, e-mail: [kotlyarov@biengi.ac.ru](mailto:kotlyarov@biengi.ac.ru)

*Ковалева Анна Александровна* — научный сотрудник Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-34, e-mail: [gifer@rambler.ru](mailto:gifer@rambler.ru)

*Равин Николай Викторович* — заместитель директора по научной работе Федерального исследовательского центра «Фундаментальные основы биотехнологии», д.б.н.; тел.: 8(499)783-32-64, e-mail: [nravin@biengi.ac.ru](mailto:nravin@biengi.ac.ru)

*Цыбалова Людмила Марковна* — заместитель директора по научной работе, заведующая отделом вакцинологии Научно-исследовательского института гриппа, д.м.н.; тел.: 8(812)499-15-18, e-mail: [sovets@influenza.spb.ru](mailto:sovets@influenza.spb.ru)

## ЛЕТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ПРИ ГРИППЕ: КЛИНИКО–МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД К НЕПОСРЕДСТВЕННЫМ ПРИЧИНАМ СМЕРТИ

А.А. Яковлев<sup>1,2</sup>, В.А. Цинзерлинг<sup>1,2,3</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

### Lethal outcomes in influenza: clinic-pathological approach to immediate death causes

A.A. Yakovlev<sup>1,2</sup>, V.A. Zinserling<sup>1,2,3</sup>, E.V. Esaulenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

Грипп является одной из самых распространенных инфекций, приводящих к нередко летальным исходам. Непосредственные причины смерти при гриппе анализируются редко.

Материал и методы: проведены клиничко-морфологические сопоставления в 23 наблюдениях с летальным исходом взрослых в 1999 г., 15 – в 2009 г., 31 – в 2016 г. и 10 – в 2017 г.

Результаты: показано, что в 2009 и 2017 гг. наиболее часто летальные исходы были связаны с бактериальной суперинфекцией, как правило, у пожилых людей с тяжелой фоновой патологией. В 2009 и 2016 гг. ведущую роль играл респираторный дистресс-синдром преимущественно у лиц среднего возраста, чаще с ожирением.

Выводы: при циркуляции разных штаммов вируса гриппа типа А заболевание имеет существенные особенности. Летальные исходы могут быть связаны с: 1) тяжелой дыхательной недостаточностью при респираторном дистресс-синдроме; 2) генерализованной вирусной инфекцией; 3) вторичной бактериальной пневмонией; 4) обострением тяжелых соматических заболеваний. Многие аспекты патогенеза нуждаются в комплексном изучении.

**Ключевые слова:** грипп, летальность, непосредственные причины смерти.

### Введение

Грипп представляет собой серьезную проблему глобального общественного здравоохранения, которая вызывает тяжелые заболевания и приводит к летальным исходам, прежде всего в группах населения повышенного риска. По оценочным данным, ежегодные эпидемии сезонного гриппа приводят к 3–5 млн случаев заболевания в тяжелой

### Abstract

Influenza is one of the most widespread infections not seldom leading to lethal outcomes. Immediate death causes are analyzed rarely.

**Material and methods.** We provided clinic-pathological correlations in 23 cases with lethal outcomes in 1999, 15 – in 2009, 31 in 2016 and 10 in 2017.

**Results.** It was shown that in 2009 and 2017 most frequent lethal outcomes were related to bacterial superinfection in elderly people with severe background pathology. In 2009 and 2016 the leading role played respiratory distress syndrome predominantly in people of middle age, frequently with obesity.

**Conclusions:** by circulation of different strains of influenza A virus the disease has substantial peculiarities. Lethal outcomes may be related: 1) severe respiratory insufficiency due to respiratory distress syndrome; 2) generalized viral infection; 3) secondary bacterial pneumonia; 4) aggravation of severe somatic diseases. Many aspects of pathogenesis need complex study.

**Key words:** influenza, lethality, immediate death causes.

форме и 250 000 – 500 000 случаев смерти во всем мире [1]. В сезоны эпидемического подъема заболеваемости в мире в среднем поражается 5 – 10% взрослого и 20 – 30% детского населения [2]. Грипп также является причиной так называемой «дополнительной смертности» в период подъема эпидемической заболеваемости, связанной с пневмониями, инсультами и инфарктами [3].

Пандемии? хотя случаются крайне редко, имеют наиболее тяжелые медицинские и социальные последствия, сопровождаясь повышенной заболеваемостью (в 3–4 раза больше в сравнении с текущими эпидемиями), повышенной частотой тяжелых и осложненных форм инфекции и увеличенной в 5–10 раз смертностью [4].

Вопрос о достоверности статистических данных, касающихся летальности и смертности от гриппа, также не является окончательно решенным. В настоящее время при определении летальности от гриппа используют данные медицинских свидетельств о смерти, учитывая только лабораторно подтвержденные случаи, что не является оптимальным.

До настоящего времени многие вопросы патогенеза и патоморфологии гриппа изучены недостаточно.

Известно, что на организм человека вирус гриппа оказывает ряд патогенетических воздействий. Основные из них – цитопатическое, вазопатическое, иммунодепрессивное [5]:

1. Цитопатическое (цитолитическое) действие вируса на эпителий, прежде всего бронхов, трахеи и альвеол, эндотелий сосудов, а также нейроэпителий, клетки трофобласта, вызывая их альтерацию, некроз, десквамацию.

2. Вазопатическое (вазопаралитическое) действие приводит к полнокровию, стазам, плазмо- и геморрагиям.

3. Иммунодепрессивное действие вируса проявляется в угнетении активности нейтрофилов (подавление фагоцитоза), моноцитарных фагоцитов (подавление хемотаксиса и фагоцитоза), к дисфункции иммунной системы (развитие аллергии, появление патогенных иммунных комплексов).

К настоящему времени у нас появились основания говорить и о цитопролиферативном действии, по крайней мере некоторых штаммов вируса гриппа [6].

Следует отметить, что существуют два основных варианта развития заболевания в зависимости от механизма инфицирования.

Один из них более характерен для тяжелого течения заболевания в эпидемический период. Мелкодисперсная аэрозоль выдыхаемого воздуха, содержащая вирус, образуется при сильном чихании и кашле больного, в силу биофизических закономерностей проникает непосредственно в респираторные отделы легких. Вирус проникает в клетки альвеолярного эпителия и макрофаги, реплицируясь в них при минимальной реакции со стороны нейтрофильных лейкоцитов, что сопровождается цитокиновым штормом и может рассматриваться как неспецифическая системная воспалительная реакция. Клиническими эквивалентами ее являются лихорадка, недомогание, головная боль, ло-

мота в суставах и др. при отсутствии катаральных явлений, которые присоединяются через 2–3 дня и являются следствием гематогенного или контактного распространения вируса гриппа на эпителий вышележащих респираторных путей [5]. Принципиально возможна, особенно у детей раннего возраста и ослабленных лиц, более массивная гематогенная генерализация процесса с поражением других органов, прежде всего мягких мозговых оболочек и хориоидальных сплетений [7].

Второй вариант имеет место в случае формирования при катаральных явлениях у больного более крупных содержащих вирус капель жидкости, адсорбция которых происходит на слизистой оболочке носа, гортани, трахеи. Следствием проникновения вируса в клетки мерцательного эпителия и размножения в них является развитие катарального воспаления с соответствующей клинической симптоматикой ринита, ларингита, трахеита. При этом общее состояние пациента может быть изменено лишь незначительно. Возможно распространение вируса на нижележащие отделы дыхательной системы, что ведет к появлению соответствующей клинической симптоматики [5].

В период пандемического подъема заболеваемости гриппом в сезон 2009–2010 гг. во всем мире отмечен третий вариант течения, характеризующийся резким преобладанием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Наиболее частым отягчающим обстоятельством явилось ожирение (индекс массы тела более 40) [8–10]. Ожирение неблагоприятно сказывается на функции внешнего дыхания, способствует возникновению легочной гипертензии, а также сопровождается нарушениями функции иммунной системы, что, в частности, проявляется неполноценным неспецифическим противовирусным иммунным ответом с минимальной индукцией  $\alpha$ -,  $\beta$ -интерферона, сниженной функцией НК-клеток, макрофагов и задержкой выработки провоспалительных цитокинов [9]. У пациентов с ожирением, а также у беременных при тяжелом течении гриппа наиболее вероятно развитие быстро прогрессирующего острого повреждения легких/ОРДС [10].

ОРДС при гриппе, наряду с тяжелой гипоксемией, может сопровождаться развитием инфекционно-токсического шока и острой почечной недостаточности. ОРДС при гриппе обычно начинается через 4–5 дней от начала заболевания и быстро прогрессирует: большинству пациентов требуется ИВЛ на этапе госпитализации или в первые 24 ч. Танатологическая значимость ОРДС в период пандемии 2009–2010 гг. составила 49–72%, в то время как бактериальной коинфекции – 26–33,3% [11].

Роль вируса гриппа в танатогенезе заболевания не всегда однозначна, что особенно актуально для умерших с комбинированными заболеваниями.

В период эпидемий гриппа происходит увеличение числа летальных исходов от ишемической болезни сердца [12] и пневмоний [13].

**Цель исследования** — провести клиничко-морфологический анализ непосредственных причин смерти при гриппе в различные годы.

### Материалы и методы

Проведен ретроспективный клиничко-морфологический анализ 23 умерших от гриппа в 1999 г. Этиологический диагноз в тот период времени ставился по клиничко-эпидемиологическим, морфологическим данным. Результаты иммунофлюоресцентного и серологического исследований позволяли в подавляющем большинстве случаев говорить о гриппе H3N2, в отдельных наблюдениях не исключалась смешанная гриппозная инфекция.

Кроме того, проведен ретроспективный анализ 43 медицинских карт стационарного больного и протоколов патолого-анатомического вскрытия пациентов, поступивших в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2009—2017 гг. Форму тяжести заболевания оценивали на основании общепринятых критериев с учётом выраженности синдромов интоксикации и катарально-респираторного.

В 2017 г. в анализ включены 7 наблюдений Бюро судебно-медицинской экспертизы.

Этиологическая принадлежность заболевания подтверждена результатами молекулярно-биологического исследования с использованием полимеразно-цепной реакции (PCR) в мазках и смывах носоглотки с детекцией RNA вируса гриппа типа A(H1N1)pdm09, а в части случаев и H3N2 и B. В анализ также включено 4 наблюдения, в которых грипп был верифицирован, но в результате клиничко-морфологического анализа был отнесен в разряд сопутствующих заболеваний.

Морфологические исследования проводились в соответствии с общепринятыми методиками. Во всех случаях был проведен пересмотр микроскопических препаратов легких и других органов, что позволило полуколичественно оценить значимость различных механизмов танатогенеза.

### Результаты и обсуждение

В 1999 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина от гриппа умерло 23 человека, приблизительно равное число мужчин и женщин (10 и 13 соответственно) в возрастном интервале от 15 до 88 лет (средний возраст 60,65). Следует отметить, что у четверых молодых людей заболевание протекало на фоне тяжелой фоновой патологии (в 15 лет — умственная отсталость, в 17 — наркомания, в 28 — роды с кесаревым сечением на фоне гепатита, в 34 — болезнь Дауна). Средний

койко-день составил 3,35, в том числе в 4 наблюдениях имело место досуточное пребывание. Койко-день свыше 3 суток (от 5 до 14) имел место только у 6 умерших. У подавляющего большинства (n = 15) имели место разные проявления ишемической болезни сердца. Кроме того, в трех наблюдениях в ПАД фигурировал хронический гепатит (как верифицированный, так и неверифицированный), в 2 — алкоголизм и в 1 — прогрессирующий туберкулез легких. В качестве непосредственной причины смерти в 20 случаях была установлена бактериальная бронхопневмония. Несмотря на то, что во всех случаях проводилось посмертное бактериологическое исследование, достоверно судить об этиологии пневмоний не представляется возможным. В 2 случаях в качестве основной причины смерти выявлены мозговая кома и энцефалит, в 1 — острая сердечно-сосудистая недостаточность без точной расшифровки ее механизмов. Кроме того, в качестве дополнительных существенных танатологических факторов в 2 наблюдениях были выделены миокардиты и в 1 — энцефалит.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что в 1999 г. при значительном числе летальных исходов у взрослых, преимущественно связанных с гриппом H3N2, доминировали лица пожилого и старческого возраста, у всех умерших имела место тяжелая фоновая патология. Чаще всего смерть была связана с наслойкой тяжелой бактериальной пневмонии при позднем поступлении, хотя в отдельных наблюдениях нельзя исключить и генерализацию гриппозной инфекции.

В 2009 г. в Санкт-Петербурге было официально зарегистрировано 30 летальных исходов от гриппа, произошедших в 11 стационарах города. В рамках ОМОИС и ЦИП было детально проанализировано большинство из них. Пересмотр микроскопических препаратов позволил прийти к выводу, что характер структурных изменений, несмотря на определенные различия в описаниях патолого-анатомов разных учреждений, был практически идентичным во всех наблюдениях. Во всех случаях диагноз базировался строго на результатах ПЦР. Проведенный в тот период времени анализ позволил предположить, что истинное число летальных исходов от пандемического гриппа в Санкт-Петербурге было большим [4]. В рамках настоящего исследования в анализ включено 15 наблюдений (7 женщин и 8 мужчин, умерших в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в возрасте от 25 до 64 лет (средний возраст составил 40,4). Длительность заболевания составила от 2 до 35 суток (в среднем 14,4). У всех умерших имелось сочетание активно текущего вирусного поражения и острой фазы РДС, у 6 человек, кроме того, — и умеренно выраженная бактериальная наслойка. Большинство имели повышенную массу тела.

Таким образом, наши данные по летальным исходам от гриппа типа А/Н1N1 pand.09 в 2009 г., произошедшие в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина, полностью совпадают с хорошо известными из литературы [5]. Летальные исходы происходили преимущественно у лиц среднего возраста без выраженной фоновой патологии (за исключением ожирения). Ведущее значение в танатогенезе имели длительно (до 1 месяца) сохранявшие свою активность поражения, ассоциированные с вирусом гриппа и развитием РДС. Реальное значение вторичных бактериальных поражений было минимальным.

В 2016 г. патологоанатомами Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина был вскрыт 31 умерший с основным клиническим и патолого-анатомическим диагнозом грипп типа А/Н1N1 pand.09, в том числе 20 мужчин и 11 женщин в возрасте от 21 до 80 лет. Средний возраст составил 57,1 года. Длительность заболевания от 5 до 7 суток отмечена в 4 наблюдениях, от 8 до 14 сут — в 25 и свыше 14 сут — в 11. В одном наблюдении с вероятным внутрибольничным заражением в другом стационаре установить длительность заболевания не представилось возможным. Досуточно умерли 2 пациента, в срок от 1 — 3 суток — 5, от 4 до 7 сут — 11 и от 8 до 14 сут — 10, свыше 14 сут — 3. В качестве фоновых состояний наиболее часто отмечено ожирение различной степени — 26, сахарный диабет — 6, выраженные проявления ИБС — 5, ВИЧ — 2, хронический гепатит — 4, последствия ОНМК — 2. В единичных случаях имели место и многочисленные другие заболевания. Проявления РДС, которые мы оценивали прежде всего по выраженности гиалиновых мембран в острой фазе, выявлены в 5 наблюдениях, еще в 5 явления карнификации позволили судить о поздних стадиях РДС. В подавляющем большинстве случаев ( $n = 26$ ) отмечены значительные вирус-ассоциированные изменения клеток респираторного эпителия и альвеолярных макрофагов. При этом значительная танатогенетическая роль бактериальной пневмонии отмечена лишь в 8 наблюдениях. Из других выявленных на вскрытии осложнений наиболее значимыми представляются тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии ( $n = 4$ ), псевдомембранозный колит ( $n = 3$ ) и лейкопения ( $n = 2$ ).

В 4 наблюдениях (при неточно доказанной гриппозной этиологии заболевания) основной диагноз был сформулирован как вирусно-бактериальная пневмония. В 2 случаях при шифровке было отдано предпочтение ВИЧ-инфекции и по 1 — хроническому вирусному гепатиту С (с Н3N2 в сопутствующем), рассеянному склерозу и миеломе Бенс-Джонса и тромбоцитопении неясного генеза.

Таким образом, при сохранении ведущей роли того же возбудителя, что и в 2009 г., в клинико-

морфологических проявлениях заболевания и непосредственных причинах летальных исходов при сохранении ряда прежних черт произошли и значимые изменения. Средний возраст умерших существенно возрос и стал значительно более выраженным спектр фоновых заболеваний, среди которых, однако, свою лидирующую роль сохраняет ожирение. Существенно снизилась роль в танатогенезе РДС, который в половине случаев был выявлен в хронической фазе. Весьма значимыми оказались гистологические признаки вирусной активности, сохранявшиеся, как и в 2009 г., и на поздних сроках заболевания. Ведущее танатологическое значение бактериальной наслойки установлено лишь в небольшом числе наблюдений, без строгой зависимости от длительности заболевания и госпитализации. Можно полагать, что это связано с эффективностью проводившейся антибактериальной терапией пневмонии. Вместе с тем, у нас по-прежнему нет достоверных данных об этиологии пневмоний. Существующий порядок кодирования первоначальных причин летальных исходов не исключает влияния на «отчетный показатель» и субъективных факторов. Наши данные подтверждают и неблагоприятное влияние гриппа на течение других заболеваний, что в статистике никак не учитывается. Среди встретившихся осложнений особое внимание привлекают случаи тромбэмболии мелких ветвей легочной артерии и лейкопении, нельзя исключить роль в их генезе вируса гриппа.

В 2017 г. было проанализировано 10 летальных исходов, связанных с вернувшимся гриппом Н3N2, в том числе у 3 мужчин и 7 женщин в возрасте от 39 лет до 91 года.

В одном наблюдении при характерных для гриппа клинических и макроскопических данных верифицировать диагноз по вирусологическим и гистологическим данным не представилось возможным.

В мировой и отечественной литературе летальные исходы при гриппе обсуждаются достаточно широко. Однако наибольший интерес исследователей привлекают прежде всего такие важнейшие проблемы, как эпидемиологические и клинические аспекты, вакцинопрофилактика, эффективность различных противовирусных препаратов, оптимизация методов интенсивной терапии. О значении морфологического исследования в диагностике гриппа, в том числе у умерших, в современных обзорах даже не упоминается [14]. Вместе с тем, характерные для гриппа структурные изменения были описаны в рамках ленинградской/петербургской школы патологоанатомов как в отечественной, так и в зарубежной литературе уже давно [15, 16]. Более современные данные также представлены в авторитетных изданиях [17]. К сожалению, многие

вопросы освещаются даже в специальной литературе недостаточно. К ним относятся истинная частота гриппа как основного и важнейшего фонового заболевания, причины особо тяжелого течения заболевания в группах риска, конкретные механизмы развития РДС у пациентов с метаболическим синдромом именно при пандемическом гриппе в начале циркуляции штамма, точные данные по тропности различных штаммов к разным клеткам и тканям организма. Минимальна информация, касающаяся возможной ассоциации вирусов гриппа между собой, с другими вирусами и представителями иных классов микроорганизмов. Мы практически не располагаем достоверными данными об этиологии, свойствах, механизмах формирования вторичной бактериальной наслойки. Успех в борьбе с гриппом без изучения этих аспектов невозможен и требует комплексных исследований [18] с обязательным анализом структурных изменений. Без анализа результатов гистологического исследования невозможно и полноценный клинико-анатомический разбор отдельных наблюдений. К сожалению, подготовка большинства патологоанатомов общей сети в области гриппа недостаточна, и для научно-практических целей, как правило, требуется пересмотр микропрепаратов специалистом по инфекционной патологии. Нельзя не отметить, что даже при самом тщательном клинико-морфологическом анализе отдельные наблюдения остаются не вполне ясными.

### Заключение

В различные эпидемические и межэпидемические периоды при циркуляции разных штаммов вируса гриппа типа А заболевание имеет существенные клинические и морфологические особенности. Летальные исходы при гриппе могут быть обусловлены различными причинами: 1) тяжелой дыхательной недостаточностью при респираторном дистресс-синдроме; 2) генерализованной вирусной инфекцией с поражением головного мозга; 3) тяжелой вторичной бактериальной пневмонией; 4) обострением тяжелых соматических заболеваний. Случаи летальных исходов при гриппе и пневмониях должны подвергаться тщательному клинико-морфологическому анализу с учетом результатов прижизненных и посмертных вирусологических и углубленного гистологического исследований легких, головного мозга и важнейших внутренних органов. Многие аспекты патогенеза тяжелого гриппа нуждаются в комплексном изучении.

### Литература

1. ВОЗ. Информационный бюллетень Грипп Ноябрь 2016 г. — <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>.
2. WHO position paper on influenza vaccines, November 2012. — [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PP\\_influenza\\_november2012\\_presentation.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_presentation.pdf?ua=1)

3. Смородинцева, Е.А. Влияние эпидемий гриппа на смертность взрослого населения от соматических болезней на модели Санкт-Петербурга : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.А. Смородинцева. — СПб., 2009. — 18 с.

4. Яковлев, А.А. Три эпидемических сезона гриппа 2009–2013 годов / А.А. Яковлев [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 2. — С. 33–39.

5. Руководство для врачей : Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение профилактика / под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровского. — М: ООО «Издательство Медицинское информационное агентство», 2012.

6. Цинзерлинг, В.А. Патогенетические аспекты гриппа в период эпидемии, вызванной вирусом H1N1v в 2009-2010гг по аутопсии / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2011. — № 6. — С. 21–25.

7. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — М.: Сотис, 2002. — 346 с.

8. Гладков, С.А. Клинико-морфологические сопоставления в случаях летальных исходов при гриппе в 2009-11 гг. / С.А. Гладков [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — № 4. — С. 55–61.

9. Karlsson E. A., Marcelin G., Webby R. J., Schultz-Cherry S.. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. *Influenza Other Respir Viruses*. — 2012, 6(6): 449-60.

10. McCallister J. W. Adkins E. J., O'Brien J. M. Jr Obesity and acute lung injury *Clin. Chest. Med.* 2009. 30, (3): 495–508.

11. Цинзерлинг, В.А. Анализ летальных исходов при гриппе А/H1N1pdm09 в эпидемический сезон 2015 – 2016 гг. / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Инфекционные болезни. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 81–84.

12. Macintyre C.R., Mahimbo A., Moa A.M., Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction *Heart*, 2016.. 102(24):1953-1956

13. Morens D. M., Taubenburger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness *J. Infect. Dis.* — 2008, 198: 962–970.

14. Vemula SV, Zhao J, Liu J et al Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. *Viruses* 2016, 8(4):96 doi 10.3390/v8040096

15. Zinserling A.V. Peculiarities of lesions in viral and mycoplasma infections of the respiratory tract. *Virchows Arch., Abt A Path Anat.*, 1972, 356: 259-273

16. Цинзерлинг, А.В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций / А.В. Цинзерлинг. — Л.: «Медицина», 1977. — 160 с.

17. Zinserling V.A., Dedov V.A. Chapter "Influenza" In: *Springer Encyclopedia of Pathology, Infectious Disease and Parasites*, 2016: 179-182

18. Малышев, Н.А. Рекомендации по диагностике и лечению гриппа у взрослых больных (с моделями пациентов) / Н.А. Малышев [и др.] // Современная медицина. — 2015. — № 5. — С. 2–56.

### References

1. WHO. Informazionnyj bulletenij Gripp November 2016 g. <http://www.portal.pmnch.org/mediacentre/factsheets/fs211/ru/>. (Rus)
2. WHO position paper on influenza vaccines, November 2012 [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/PP\\_influenza\\_november2012\\_presentation.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_presentation.pdf?ua=1)
3. Smorodinzeva E. A. Vlijanije epidemij grippa na smertnostj vsroslogo naselenija ot somaticheskikh boleznej na modeli Sankt-Peterburga : avroref. Dis. Cand. Med. Nauk SPb, 2009. — 18 p. (Rus).

4. Yakovlev A.A., Kotlyarova SW.I., Musatov V.B et al. Tri epidemicheskih sezona gripa 2009-2013 ys. Epidemiologiya i infeczionnye bolezni 2014 (2): 33-39 ( Rus).
5. Rukovodstvo dlja vrachej : Gripp: epidemiologija, diagnostika, lechenije, profilaktika/ eds O.I. Kiselev, L.M.Zybalova, V.I.Pokrovskij, M: ООО «Izdatelstvo medizinskoje informacionoje agenstwo» 2012, ( Rus).
6. Zinserling V.A., Vorobjev S.L., Zarubaev V.V. et al. Patogeneticheskie aspekty gripa v period epidemii, vysvannoj virusom H1N1v v 2009-2010ys po autopsii Archiv patologii, 2011, (6):21-25. ( Rus).
7. Zinserling A.V., Zinserling V.A. Sovremennye infekcii: patologicheskaja anatomija I voprosy patogeneza. Rukovodstvo, . 2 izd.ispr. i dopoln.. "Sotis",2002, 346 p. ( Rus).
8. Gladkov S.A., Grigorjeva I.V., Dedov V.A. et al. Kliniko-morfologicheskie sopostavlenija v sluchajah letal'nyh ishodov pri gripe v 2009-11 yy. Zurnal infektologii, 2011, (4):55-61 (Rus).
9. Karlsson E. A., Marcelin G., Webby R. J., Schultz-Cherry S.. Review on the impact of pregnancy and obesity on influenza virus infection. Influenza Other Respir Viruses. 2012, 6, (6): 449-60.
10. McCallister J. W. Adkins E. J., O'Brien J. M. Jr Obesity and acute lung injury Clin. Chest. Med. 2009,30( 3):495 – 508.
11. Zinserling V.A., Vasiljeva M.V. Esaulenko E.V. et al. Analiz letal'nyh ishodov pri gripe A/H1N1pdm09 v epidemicheskiy sezon 2015 – 2016 ys. Infeczionnye Bolezni, 2016, 14(4):81-84( Rus).
12. Macintyre C.R., Mahimbo A., Moa A.M., Barnes M. Influenza vaccine as a coronary intervention for prevention of myocardial infarction Heart, 2016.. 102(24):1953-1956
13. Morens D. M., Taubenburger J. K., Fauci A. S. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness J. Infect. Dis. – 2008, 198:962 – 970.
14. Vemula SV, Zhao J, Liu J et al/ Current approaches for diagnosis of influenza virus infections in humans. Viruses 2016, 8 (4):96 doi 10.3390/v8040096
15. Zinserling A.V. Peculiarities of lesions in viral and mycoplasma infections of the respiratory tract. Virchows Arch., Abt A Path Anat., 1972, 356: 259-273
16. Zinserling A.V. Etiologija I patologicheskaja anatomija ostryh respiratornyh infekcij «Medicina», L., 1977, 160 p ( Rus).
17. Zinserling V.A., Dedov V.A. Chapter "Influenza" In: Springer Encyclopedia of Pathology, Infectious Disease and Parasites, 2016: 179-182
18. Malyshev N.A., Esaulenko E.V., Yakovlev A.A, et al Rekomendacii po diagnostike I lecheniju gripa u vzroslyh bol'nyh (s modeljami pazientov). Sovremennaja medizina. 2015. (S): 2-56( Rus).

*Авторский коллектив:*

*Яковлев Алексей Авенурович* — заведующий кафедрой инфекционных болезней Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор

*Цинзерлинг Всеволод Александрович* — профессор кафедры патологии Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, заведующий отделом патоморфологии Центра доклинических и трансляционных исследований Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921- 320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru .

*Есауленко Елена Владимировна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)233-20-92, e-mail: infection-gpmu@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ КОМБИНАЦИИ РИБАВИРИНА И ПЕГИЛИРОВАННОГО ИНТЕРФЕРОНА АЛЬФА-2А У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С: РЕЗУЛЬТАТЫ ДВУХ МУЛЬТИЦЕНТРОВЫХ, ПРОСПЕКТИВНЫХ, ОТКРЫТЫХ, НЕСРАВНИТЕЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

К.В. Жданов<sup>1</sup>, И.Г. Бакулин<sup>2</sup>, Д.А. Гусев<sup>3</sup>, В.Г. Морозов<sup>4</sup>, К.В. Козлов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup>Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Медицинская компания «Гепатолог», Самара, Россия

**Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C: the results of two multicenter, prospective, open, non-comparative clinical trials**

K.V. Zhdanov<sup>1</sup>, I.G. Bakulin<sup>2</sup>, D.A. Gusev<sup>3</sup>, V.G. Morozov<sup>4</sup>, K.V. Kozlov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

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

<sup>4</sup>Limited Liability Medical company «Hepatologist», Samara, Russia

### Резюме

**Цель:** оценить эффективность, безопасность и переносимость применения рибавирина в комбинации с пегилированным интерфероном альфа-2а (ПЭГ-ИФН α-2а) у пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС), включая пациентов с компенсированным циррозом печени и пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС.

**Материалы и методы:** проведено 2 открытых проспективных многоцентровых несравнительных клинических исследования ML16709 NCT00922779 и ML27851 «Standart» (NCT01609049) (спонсор F.Hoffmann-La Roche Ltd.). В исследования включено 6661 и 1496 пациентов с ХГС соответственно. Всем назначали комбинированную терапию: рибавирин и ПЭГИФН α-2а. Длительность терапии для пациентов с генотипом 1 HCV составляла не менее 12 и до 48 недель, для пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – не менее 12 и не более 24 недель. Анализ эффективности включал определение частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО), раннего вирусологического ответа (РВО), вирусологического ответа на момент окончания терапии и устойчивого вирусологического ответа (УВО). Конечные точки безопасности исследуемой терапии оценивались на основании данных о регистрации всех нежелательных явлений (НЯ), серьезных нежелательных явлений (СНЯ), результатов клинико-лабораторных исследований.

**Результаты:** частота УВО через 24 недели после завершения терапии в подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV составила 43,4% в исследовании ML16709 и 72,0% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – 58,9% и 89,3% пациентов соответственно. Доля пациентов с БВО в исследовании ML27851 составила 46,8% у пациентов с генотипом

### Abstract

**Aim.** Study of efficacy and safety of ribavirin in combination to pegylated interferon α-2a (PegIFN-α-2a) within combined mode of treatment of patients with chronic hepatitis C (CHC) including patients with compensated cirrhosis and HIV coinfection were conducted.

**Material and methods.** Two open prospective multicenter, non-comparative clinical trials ML16709 NCT00922779 and ML27851 «Standart» (NCT01609049) were conducted. 6661 and 1496 patients with CHC were included accordingly. All were administrated combined therapy: ribavirin and PegIFN-α-2a. Patients with HCV genotype 1 received prescribing treatment for at least 12 but not more than 48 weeks, patients with HCV genotypes 2 and 3 – for at least 12 but not more than 24 weeks. The efficacy analysis included determining the frequency of achieving a rapid virologic response (BVO), an early virologic response (RVO), a virologic response at the end of therapy, and a sustained virologic response (SVR). The safety endpoints were assessed on data of all adverse events (AEs), serious adverse events (SNP), and clinical laboratory findings.

**Results.** At 24 weeks SVR frequency was 43.4% in the subgroup of patients with HCV genotype 1 in the ML16709 study and 72.0% in the ML27851 study; 58.9% and 89.3% in the subgroup of patients with HCV genotypes 2 and 3 accordingly. In the ML27851 study proportion of patients with BVO was 46.8% in patients with HCV genotype 1 and 86.0% in patients with a different HCV genotype. RVO frequency was 37.4% in the subgroup of patients with HCV genotype 1 in the ML16709 study and 90.1% in the ML27851 study; 79.7% and 97.4% in a subgroup of patients with HCV genotypes 2 and 3 accordingly. The proportion of patients with virologic response at the end of therapy was 44.6% in the ML16709

1 HCV и 86,0% у пациентов с отличным от 1-го генотипом HCV. Доля лиц с РВО в подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV составляла 37,4% в исследовании ML16709 и 90,1% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 HCV – 79,7% и 97,4% соответственно. Доля пациентов с вирусологическим ответом на момент окончания терапии составила 44,6% в исследовании ML16709 и 86,7% в исследовании ML27851; в подгруппе пациентов с генотипами 2 и 3 – 73,8% и 97,6% соответственно.

В исследовании ML16709 было зарегистрировано 5887 НЯ, в том числе 5812 (99%) несерьезных НЯ и 75 СНЯ. В исследовании ML27851 у 822 (54,95%) пациентов произошло 2557 несерьезных НЯ. У 39 пациентов (2,6%) было зарегистрировано 49 СНЯ.

**Заключение:** результаты исследований ML16709 и ML27851 подтверждают эффективность и безопасность двойной комбинации рибавирина и ПЭГИФН  $\alpha$ -2a при терапии ХГС. Профиль зарегистрированных нежелательных явлений является характерным для комбинации пегилированных интерферонов и рибавирина.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, ВИЧ-инфекция, цирроз, пегилированный интерферон альфа-2a, рибавирин.

## Введение

Хронический гепатит С (ХГС) остается одной из самых актуальных проблем мирового здравоохранения. По данным различных исследований, распространенность данного заболевания в мире составляет от 1 до 4,5% в зависимости от региона [1]. Вирус гепатита С (ВГС) является одной из основных причин хронических заболеваний печени в мире. Количество инфицированных ВГС в мире составляет около 160 млн человек [2]. К числу клинических особенностей ХГС относятся малосимптомный характер течения, высокая частота хронизации инфекционного процесса (80–90%), манифестация на поздних стадиях заболевания и крайне неблагоприятные исходы в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному [3].

По информации Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, в России около 5 млн жителей инфицированы ВГС. При этом наблюдается ежегодный прирост количества новых случаев инфицирования. Так, заболеваемость ХГС с 1999 г. по 2010 г. увеличилась в 3 раза, достигнув уровня 40,2 на 100 тыс. населения [4].

В последнее десятилетие Россия занимает одно из лидирующих мест в мире по темпам прироста новых случаев ВИЧ-инфекции. На 01.07.2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 167 581 человек [5]. В силу особенностей распространения ВИЧ-инфекции в России до 60% больных инфицированы еще и ВГС, что определяет взаимовлияние этих двух инфекций с ускорением эволюции патологического процесса [6]. При коинфекции ВИЧ/ВГС выявлено более быстрое

прогрессирование ХГС и формирование цирроза печени по сравнению с моноинфекцией ВГС [7].

Лечение ХГС существенно изменилось за последние 15 лет. До внедрения в клиническую практику пегилированных интерферонов стандартом терапии ХГС считался интерферон в режиме монотерапии или с рибавирином. Такие схемы лечения были эффективными только у 5–19% и 31–49% пациентов соответственно [10]. С применением технологии пегилирования, т. е. присоединения к стандартному интерферону молекулы полиэтиленгликоля, период полувыведения интерферона увеличился вследствие ковалентного связывания молекулы полиэтиленгликоля с фрагментом молекулы интерферона, вследствие чего частота УВО повысилась до 40–82%, а лечение простым интерфероном было признано субстандартным. Лечение пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a или  $\alpha$ -2b (ПЭГ-ИФН) и рибавирином (РБВ) более 10 лет считалось «золотым стандартом» терапии пациентов с ХГС [8–11], у 54–80% пациентов приводило к достижению УВО [12, 13] и позволило перевести ХГС из разряда практически неизлечимых в курательные заболевания [3, 8, 9].

Кроме того, в ряде исследований показана возможность достижения антифибротического эффекта у пациентов, достигших УВО на фоне применения ПЭГ-ИФН и РБВ [8, 14, 15].

Результаты трех предшествующих исследований эффективности и безопасности комбинированной терапии ПЭГ-ИФН и РБВ указывают на то, что наиболее высокая частота УВО для пациентов с 1 генотипом HCV (52%) достигается при исполь-

**Key words:** chronic hepatitis C, HIV infection, cirrhosis, pegylated interferon  $\alpha$ -2a, ribavirin.

зовании ПЭГ-ИФН и высоких доз РБВ в течение 48 недель. В свою очередь, у пациентов с генотипами ХГС 2 и 3 УВО наблюдался при лечении пациентов низкими дозами рибавирина в течение 24 недель (79 – 84%) [16].

Комбинированная терапия ХГС сопряжена с развитием ряда побочных эффектов, которые могут серьезно осложнить ход и результаты лечения, в особенности у пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС на фоне приема антиретровирусной терапии (АРТ) [9, 17, 18]. Побочные эффекты ПЭГ-ИФН и РБВ снижают приверженность к терапии и часто приводят к прерыванию и отказу от лечения. Некоторыми исследователями показано, что для достижения устойчивого вирусологического ответа необходимо получение пациентами не менее 2/3 дозы ПЭГ-ИФН и РБВ, поэтому эффективность комбинированной противовирусной терапии напрямую зависит от наличия побочных явлений и возможности их коррекции [19].

В эру широкого внедрения в клиническую практику лечения ХГС препаратов с прямым противо-

вирусным действием комбинированная терапия ПЭГ-ИФН и РБВ сохраняет свою актуальность по целому ряду позиций (фармакоэкономика в условиях ограниченной доступности, онкопротективный и антифибротический эффект).

**Цель исследования** – оценить эффективность, безопасность и переносимость применения комбинации ПЭГ-ИФН и РБВ у пациентов с ХГС, включая пациентов с компенсированным циррозом печени и пациентов с коинфекцией ВИЧ/ВГС, по итоговым результатам двух многоцентровых клинических исследований.

#### Материалы и методы

В рамках двух открытых проспективных многоцентровых несравнительных клинических исследований IV фазы проанализированы данные 9327 пациентов (7799 пациентов в исследовании ML16709 и 1528 пациентов в исследовании ML27851). Дизайн и методология обсуждаемых исследований представлены в таблице 1.

Таблица 1

#### Дизайн и методология исследований

Параметр	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Дизайн исследования	Открытое проспективное многоцентровое несравнительное клиническое исследование IV фазы	Открытое проспективное многоцентровое несравнительное наблюдательное клиническое исследование
Период проведения	06.2002 – 06.2012 гг.	12.2011 – 06.2017 гг.
Количество центров	104 клинических центра, имеющих опыт терапии пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, расположенных на территории Российской Федерации	51 клинический центр, имеющий опыт терапии пациентов с ХГС и ВИЧ-инфекцией, расположенный на территории Российской Федерации
Популяция пациентов	Пациенты в возрасте 18 лет и старше. Серологические признаки гепатита С (диагностируемый уровень РНК ХГС более 1000 МЕ/мл). Повышенная активность сывороточной АЛТ.; Результаты биопсии печени, демонстрирующие хронический гепатит С без или с циррозом (в случае невозможности биопсии печени пациент был включен в исследование по усмотрению лечащего врача). Компенсация заболевания печени (класс А по шкале Чайлд – Пью). Отрицательный тест на беременность. Дополнительно были также допущены пациенты с ко-инфекцией ВИЧ на фоне ХГС (РНК ВИЧ-1 – менее 20000 копий/мл, CD4+ -лимфоциты – более 200 клеток/мкл), не принимавшие высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ) или получавшие терапию, постоянную на протяжении первых 8 недель исследования	Пациенты в возрасте 18 лет и старше. Серологически подтвержденная инфекция ВГС и обнаруживаемая РНК ХГС. С наличием или отсутствием признаков цирроза печени класса А по шкале Чайлд – Пью, которым планировалось назначение комбинированной терапии с помощью пег-ИФН альфа-2а и рибавирина независимо от генотипа и результатов предыдущей терапии, а также пациенты, ранее не получавшие лечение. Дополнительно были также допущены пациенты с ко-инфекцией ВИЧ на фоне ХГС с уровнем CD4+ -лимфоцитов более 350 клеток/мкл, с показаниями к назначению ВААРТ и РНК ВИЧ – менее 100 000 копий/мл, либо получавшие постоянную ВААРТ на протяжении не менее 12 недель, уровнем РНК ВИЧ – менее 50 копий/мл и CD4+ -лимфоцитов – более 200 клеток/мкл

Параметр	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Применяемые схемы лечения	<p>Всем пациентам назначен пег-ИФН <math>\alpha 2a</math> (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) в дозе 180 мкг 1 раз в неделю подкожно и рибавирин (Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд) внутрь по 800 – 1200 мг/сут в зависимости от массы тела.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Пациенты с генотипом 1 ХГС и массой тела менее 75 кг: суточная доза рибавирина 1000 мг (400 мг утром и 600 мг в вечернее время).</li> <li>– Пациенты с генотипом 1 ХГС и массой тела не менее 75 кг: суточная доза 1200 мг (600 мг утром и 600 мг вечером).</li> <li>– Пациенты с другими генотипами ХГС, независимо от массы тела: суточная доза 800 мг (400 мг утром и 400 мг в вечернее время).</li> </ul> <p>Длительность комбинированной терапии рибавирином с пег-ИФН <math>\alpha 2a</math> для пациентов с 1 генотипом ХГС составляла от 12 до 48 недель (в случае отсутствия ответа на терапию на 12-й неделе было рекомендовано прекратить лечение). Пациентам с остальными генотипами ХГС лечение проведено в течение 12 – 24 недель. Пациенты с сочетанной инфекцией ВИЧ/ХГС получали комбинированную терапию не менее 12 и не более 48 недель.</p>	<p>Комбинированная терапия пег-ИФН <math>\alpha 2a</math> и рибавирином в условиях рутинной клинической практики с учетом динамики вирусной нагрузки (response guide therapy терапия, управляемая ответом).</p> <p>Средняя продолжительность применения пег-ИФН <math>\alpha 2a</math> в этом исследовании составляла <math>41,7 \pm 13,8</math> недель для пациентов с генотипом 1 HCV и <math>25,7 \pm 10,9</math> недель для пациентов с генотипом 2/3 HCV; средняя продолжительность введения рибавирина составила <math>42,4 \pm 13,9</math> недель и <math>26,2 \pm 10,7</math> недель соответственно.</p>
Критерии оценки	<p><i>Превычный критерий оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– частота развития, а также типы нежелательных явлений (НЯ).</li> </ul> <p><i>Вторичные критерии оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– уровень гемоглобина, трансаминаз, тиреотропного гормона (ТТГ);</li> <li>– устойчивый вирусологический ответ (УВО), определяемый как доля пациентов (%) с отрицательными результатами качественной оценки РНК HCV (&lt;50 МЕ / мл) через 24 недели после завершения терапии;</li> <li>– доля пациентов (%) с неопределяемой в плазме РНК вируса гепатита С (&lt;50 МЕ/мл) по прошествии 12, 24 и 48 недель после начала терапии.</li> </ul>	<p><i>Превычный критерий оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– УВО, определяемый как процент пациентов с отрицательными результатами качественной оценки РНК HCV (&lt;50 МЕ / мл) через 24 недели после завершения терапии.</li> </ul> <p><i>Вторичные критерии оценки:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и отрицательной РНК HCV (&lt;50 МЕ / мл) на 4-й и 12-й неделях у ранее не леченных пациентов;</li> <li>– уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и отрицательной РНК HCV (&lt;50 МЕ / мл) на 12-й неделе для ранее леченных пациентов;</li> <li>– уровень вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО и снижением РНК HCV на <math>\geq 2 \log_{10}</math> от исходных значений на 12-й неделе и отрицательной РНК HCV (&lt;50 МЕ / мл) на 24-й неделе как для ранее леченных, так и для нелеченных пациентов;</li> <li>– показатель вирусологического ответа в процентах от пациентов с УВО, у которых было снижение дозы любого препарата (рибавирин и/или Пегасис) из-за возникновения НЯ;</li> <li>– частота развития НЯ, СНЯ и лабораторных отклонений.</li> </ul>

Принимая во внимание тот факт, что фиксированная продолжительность курса лечения не всегда может быть эффективной, в основу исследования ML27851 заложен принцип «терапии, управляемой ответом» — лечения с учетом исходных благоприятных/неблагоприятных характеристик пациента/вируса (ИМТ, возраст, генотип, уровень вирусемии и динамика ее снижения) при проведении терапии (response guide therapy, RGT).

*Размер выборки.* Расчет для обоих исследований был произведен на основании частоты встречаемос-

ти нежелательных явлений (1 НЯ на 1000 пациентов), исходя из мощности клинического исследования 0,99. Для достижения статистической мощности 0,99 в исследование ML16709 включено 8000 человек.

В исследовании ML27851 было запланировано участие 5000 пациентов. Однако с уменьшением количества пациентов, принявших участие в исследовании, чувствительность исследования уменьшается: при участии только 1000 пациентов мощность исследования для обнаружения одного нежелательного события, имею-

щего такую же частоту (1 на 1000), уменьшается до 64%.

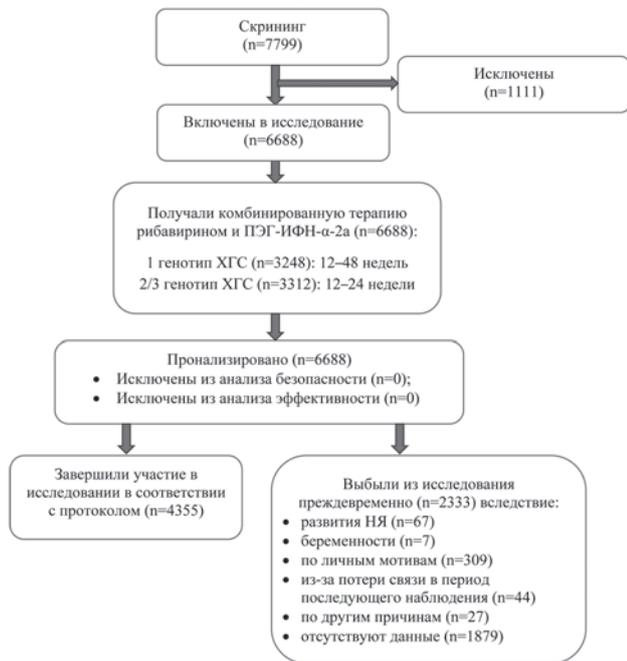
**Статистический анализ.** Статистический анализ производился с применением программного пакета Statistica 21 (SPSS Inc., США).

Демографические и другие исходные характеристики пациентов были обработаны с помощью методов описательной статистики. Все НЯ, зарегистрированные в исследовании, были закодированы и классифицированы с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (Medical Dictionary for Regulatory Activities), MedDRA, версия 15.0.

При анализе эффективности различные варианты вирусологического ответа оценивались как доля пациентов с неопределяемой РНК вируса гепатита С на 4-й, 12-й, 24-й, 48-й неделе от начала терапии и на 24-й неделе наблюдения и рассчитывались как количество больных с соответствующим ответом, деленное на общее число пациентов, участвующих в исследовании.

**Результаты и обсуждение**

Информация о распределении пациентов в анализируемых исследованиях представлена на рисунках 1 и 2.



**Рис. 1.** Распределение пациентов в исследовании ML16709



**Рис. 2.** Распределение пациентов в исследовании ML27851

Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Исходные демографические и вирусологические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Критерии	Исследование ML16709	Исследование ML27851
Мужчины, n(%)	4396 (66,0)	877 (58,7)
Женщины, n(%)	2250 (33,8)	618 (41,3)
Генотип 1, n(%)	3239 (48,6)	868 (58,4)
Генотип 2/3, n(%)	3295 (49,5)	619 (41,7)
Высокая вирусемия (>8×10 <sup>5</sup> МЕ/мл)	3395 (51)	618 (41,3)
Низкая вирусемия (≤8×10 <sup>5</sup> МЕ/мл)	2795 (42,0)	806 (53,9)

В исследовании ML16709 среди 6661 пациента данные по полу неизвестны для 15 пациентов (0,2%) (см. табл. 2). В подгруппе пациентов с генотипом 1 HCV соотношение мужчин и женщин составляло 64,7% и 35,1%, в подгруппе с генотипами 2 и 3 HCV — 67,3% и 32,4%. Средний возраст пациентов с генотипом 1 HCV составил 36,0±10,4 лет, у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV — 32,5±8,8 года. Индекс массы тела составил 25,37 ± 4,18 кг/м<sup>2</sup> и 24,80±3,95 кг/м<sup>2</sup> соответственно. Наиболее распространенной формой фиброзных изменений в печени был фиброз F1 по Metavir (898 пациентов). Цирроз диагностирован у 148 (2,2%) пациентов. При определении количественного содержания РНК HCV у 471 (7,0%) пациента уровень вирусемии неизвестен. В исследование включено 4 (0,05%) пациента с ВИЧ-инфекцией: 1 пациент с генотипом 1 HCV и 3 пациента с генотипами 2 и 3 HCV.

В исследовании ML27851 среди 1496 пациентов мужчин было 877 (58,62%), женщин – 618 (41,31%) (для 1 пациента данные отсутствовали) (см. табл. 2). Средний возраст пациентов составил  $40,5 \pm 10,5$  лет; средний индекс массы тела –  $26,2 \pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>. 868 (58,0%) пациентов имели генотип 1 HCV, 619 (41,4%) – генотип 2 и 3 HCV (90 – генотип 2 и 529 – генотип 3), у 9 (0,6%) пациентов генотип неизвестен. Большинство пациентов (1351, 90,3%) ранее противовирусную терапию не получали, и только 145 (9,7%) пациентам прежде проводилась антивирусная терапия (99 из них получали стандартный ИФН). В соответствии со шкалой оценки фиброза по Metavir: у 250 (16,7%) пациентов установлен F0 – 1; у 285 (19,1%) – F2; у 272 (18,2%) – F3; у 204 (13,6%) – F4 (цирроз). В то же время цирроз печени, основанный на клинической оценке, присутствовал у 188 (12,6%) пациентов (данные отсутствовали у 97 (6,5%) пациентов). При определении уровня виремии у 72 (4,8%) данные отсутствовали. В исследовании приняли участие 109 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС (7,3%), 56 (3,7%) из них получили АРТ.

#### *Оценка частоты достижения быстрого вирусологического ответа (БВО)*

В исследовании ML27851 проведен анализ частоты достижения БВО после 4 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (50 МЕ/мл). Среди пациентов с 1-м генотипом вируса БВО достигнут у 389 (46,8%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, БВО зарегистрирован у 509 (86,0%).

#### *Оценка частоты достижения раннего вирусологического ответа РВО*

В представленных исследованиях проведен анализ частоты достижения РВО после 12 недель терапии, который диагностировался как снижение вирусной нагрузки ниже предела детекции (50 МЕ/мл). В исследовании ML16709 среди пациентов с 1-м генотипом вируса РВО достигнут у 1210 (37,4%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, РВО зарегистрирован у 2627 (79,7%) человек. По результатам исследования ML27851 РВО достигнут у 749 (90,1%) пациентов с генотипом 1 HCV и у 573 (97,4%) с генотипами 2 и 3 HCV.

#### *Оценка частоты достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии*

Частота достижения вирусологического ответа на момент окончания терапии (непосредственный вирусологический ответ, НВО) оценивалась у пациентов с 1-м генотипом – спустя 48 нед., у лиц, инфицированных генотипами 2 и 3 HCV, – через

24 нед., в соответствии со стандартным режимом лечения ХГС в зависимости от генотипа вируса. Достижение НВО констатировалось в случае отрицательного результата при проведении ПЦР на РНК HCV (менее 50 МЕ/мл) в указанные сроки.

В исследовании ML16709 среди пациентов с 1-м генотипом вируса НВО достигнут у 1445 (44,6%) человек, у пациентов с генотипом, отличным от 1-го, НВО зарегистрирован у 2433 (73,8%). По результатам исследования ML27851 НВО достигнут у 633 (86,7%) пациентов с генотипом 1 HCV и у 535 (97,6%) с генотипами 2 и 3 HCV.

#### *Оценка частоты достижения УВО*

Частота достижения УВО оценивалась как доля рандомизированных пациентов с достижением отрицательного результата ПЦР на РНК HCV (<50 МЕ/мл) через 24 нед. после окончания лечения (ИТТ популяция). Эффективность комбинированной терапии, проводимой в исследовании ML16709, показала, что доля пациентов ИТТ популяции с УВО составила 50,9% (3392 пациента). Частота УВО составляла 43,4% (1404 пациента) в подгруппе генотипа 1 HCV и 58,9% (1941 пациент) в подгруппе генотипов 2 и 3 HCV. Кроме того, был проанализирован результат в подгруппах по полу: УВО был зарегистрирован у 2138 мужчин (48,6%) и 1247 женщин (55,4%). Самый высокий показатель УВО регистрировался среди пациентов с РВО на терапию – 61,5% (3106 пациентов), тогда как в случае отсутствия РВО УВО был достигнут только у 17,8% (286 пациентов). Среди пациентов с высоким уровнем РНК ВГС в начале исследования УВО был достигнут у 50,0% (1699 пациентов), а среди пациентов с низким уровнем исходного РНК ВГС – у 55,1% (1539 пациентов). В подгруппе с циррозом частота УВО составила 46,6% (69 пациентов), в подгруппе без цирроза – 51,3% (1057 пациентов).

Из 4 пациентов с ко-инфекцией ВИЧ/ВГС двое прекратили участие в исследовании до его завершения. У двоих пациентов, которые продолжали участвовать в исследовании, РНК HCV не наблюдалась на основе качественных результатов оценки на 24-й неделе наблюдательного периода (УВО).

По данным исследования ML27851, доля пациентов ИТТ популяции с УВО составила 72,0% (531 человек) среди пациентов с генотипом 1 HCV и 89,3% (492 пациента) среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV. Было отмечено, что частота УВО была минимальной у пациентов в возрасте старше 55 и менее 65 лет, как у пациентов с генотипом 1 HCV (61,9%), так и у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV (83,9%). Максимальная частота УВО была получена у молодых пациентов 18–35 лет (79,2% для генотипа 1 HCV и 91,7% для генотипов 2 и 3 HCV). У пациентов с БВО (на 4-й неделе) показатель УВО составлял 87,8% (пациенты с геноти-

пом 1 HCV) и 92,3% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без БВО показатель УВО составлял 57,4% и 73,1% соответственно. У пациентов с РВО показатель УВО составлял 76,9% (пациенты с генотипом 1 HCV) и 90,2% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без РВО показатель УВО составил 24,1% и 50,0% соответственно.

Кроме того, был проанализирован результат лечения в подгруппах в зависимости от наличия в анамнезе ранее проводившейся противовирусной терапии. Среди пациентов с генотипом 1 HCV УВО был достигнут у 73,7% пациентов, не получавших ранее лечение, и у 57,3% пациентов, ранее получавших лечение; среди пациентов с генотипами 2 и 3 HCV показатель УВО составлял 90,4% у пациентов, не получавших ранее лечение, и 75,0% у пациентов, ранее получавших лечение. Также оценены результаты лечения после предыдущей терапии стандартным ИФН, в этом случае показатель УВО составлял 56,1% (генотип 1 HCV) и 70,6% (генотипы 2 и 3 HCV), а после предыдущего введения ПЭГ-ИФН показатель УВО составлял только 25,7% и 30,8% соответственно.

Среди пациентов с циррозом печени в исследовании ML27851 показатель УВО составлял 36,3% (пациенты с генотипом 1 HCV) и 70,0% (пациенты с генотипами 2 и 3 HCV), тогда как у пациентов без цирроза печени показатель УВО составлял

76,3% и 91,8% соответственно. Среди пациентов, у которых в процессе исследования была снижена доза любого принимаемого препарата (рибавирин и/или ПЭГ-ИФН) из-за возникновения НЯ, показатель УВО составлял 50,8% у пациентов с генотипом 1 HCV и 83,0% у пациентов с генотипами 2 и 3 HCV.

Двоичная логистическая регрессия показала, что БВО и РВО были положительными предикторами, а генотип 1 HCV и цирроз печени были отрицательными предикторами достижения УВО: БВО ( $p < 0,001$ ; отношение шансов [OR] = 4,220, 95% ДИ = 2,9186, 103); РВО ( $p < 0,001$ ; OR = 5,002; 95% ДИ = 2,540 – 9,850); генотип 1 HCV ( $p < 0,001$ ; OR = 0,536; 95% ДИ = 0,358 – 0,804); цирроз печени ( $p = 0,003$ , OR = 0,197, 95% ДИ = 0,124 – 0,312).

Полученные результаты о частоте достижения УВО в исследуемых популяциях, а также о частоте достижения УВО в подгруппах пациентов суммированы в таблице 3.

#### Оценка безопасности

При анализе безопасности оценивались любые отклонения в самочувствии и лабораторных показателях пациентов, получивших хотя бы одну дозу препаратов в рамках оцениваемых клинических исследований.

В исследовании ML16709 было зарегистрировано 5887 НЯ, в том числе 5812 несерьезных НЯ и 75 СНЯ. Общее число пациентов, у которых раз-

Таблица 3

#### Частота достижения УВО в исследуемых популяциях и отдельных подгруппах пациентов, n (%)

Группирующий фактор		Исследование ML27851 n = 6661, абс. (%)		Исследование ML27851 n = 1496, абс. (%)	
		генотип 1 HCV	генотип 2/3 HCV	генотип 1 HCV	генотип 2/3 HCV
Генотип		1404 (43,4)	1941 (58,9)	531 (72,0)	492 (89,3)
РВО	с РВО	1261 (54,7)	1805 (67,8)	509 (76,9)	476 (90,2)
	без РВО	143 (15,3)	136 (21,6)	14 (24,1)	5 (50,0)
БВО	с БВО	–	–	309 (87,8)	431 (92,3)
	без БВО	–	–	206 (57,4)	49 (73,1)
Цирроз	с циррозом	37 (40,7)	32 (59,3)	33 (36,3)	42 (70,0)
	без цирроза	477 (43,0)	559 (62,4)	456 (76,3)	414 (91,8)
Уровень РНК ВГС до лечения	высокий	713 (41,3)	974 (59,1)	–	–
	низкий	647 (47,9)	887 (62,1)	–	–
Пол	мужчины	861 (41,1)	1249 (56,3)	–	–
	женщины	542 (47,6)	686 (64,2)	–	–
Возраст	18 – 35 лет	–	–	(79,2)	(91,7)
	55 – 65 лет	–	–	(61,9)	(83,9)
Противовирусная терапия в анамнезе	проводилась	–	–	43 (57,3)	30 (75,0)
	не проводилась	–	–	488 (73,7)	462 (90,4)
Противовирусная терапия в анамнезе	пег-ИФН	–	–	9 (25,7)	4 (30,8)
	не пег-ИФН	–	–	32 (56,1)	24 (70,6)
Снижение дозы принимаемых препаратов вследствие НЯ		–	–	63 (50,8)	44 (83,0)

вилось хотя бы одно несерьезное НЯ, было 2058 (30,9% от общей выборки). НЯ были легкими у 442 (7,6%) пациентов, средней степени тяжести — у 619 (10,7%) и тяжелыми — у 113 (1,9%) больных, данные для остальной части НЯ были недоступны. 742 (12,8%) НЯ, по мнению исследователя, развились в связи с введением рибавирина (независимо от степени связи с препаратом) и 400 (6,9%) НЯ — без связи с данным препаратом. 464 (8,0%) НЯ, по мнению исследователя, развились вне связи с ПЕГ-ИФН, а 635 (10,9%) НЯ были связаны с применением ПЕГ-ИФН (независимо от степени связи с препаратом).

Изменения доз рибавирина и ПЕГ-ИФН регистрировались в 509 (8,8%) и 291 (5,0%) случаях соответственно, дозы не были изменены в 602 (10,4%) и 704 (12,1%) случаях соответственно.

Большинство НЯ (957 случаев) разрешались без последствий, в 53 случаях НЯ разрешались с последствиями. 84 случая НЯ не были разрешены, результаты 85 НЯ неизвестны. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были: астения, гриппоподобные явления, анемия, лихорадка, незначительная потеря массы тела, нейтропения, усталость, миалгия, бессонница, артралгия, головная боль, раздражительность, выпадение волос, абдоминальная боль, сухость кожи, тромбоцитопения, депрессия, сыпь, а также боль в правом подреберье.

В ходе указанного исследования зарегистрировано 75 СНЯ у 67 пациентов, из которых в 14 (18,7%) случаях была установлена связь с применением рибавирина, в 31 (41,3%) — с применением ПЕГ-ИФН. Почти половина всех зарегистрированных СНЯ (48,0%) разрешилась без последствий, в 6 (8,0%) случаях СНЯ отмечен исход с последствиями, в 5 (6,7%) случаях СНЯ наблюдалось улучшение, 13 (17,3%) СНЯ не разрешились к концу исследования. В структуре СНЯ наиболее распространенными СНЯ были астения, холецистит и желчекаменная болезнь, заверченный суицид, депрессия, цирроз печени, печеночная недостаточность, инфаркт миокарда, острый пиелонефрит, токсикодермия.

В исследовании зарегистрировано 8 случаев смерти (10,7% от общего количества СНЯ), ни в одном из которых не отмечена связь с применением рибавирина или ПЕГ-ИФН. Сообщалось о 7 случаях беременности, 2 из которых закончились искусственным прерыванием беременности, 4 — нормальными родами, в 1 случае исход беременности был неизвестен.

Анализ параметров лабораторной безопасности показал, что число пациентов со значительным снижением содержания гемоглобина увеличилось почти в три раза — с 901 (13,5%) до 2594 (38,9%) со 2-й по 12-ю неделю лечения и через 24 недели по-

сле завершения лечения составило 311 человек (4,7%). Результаты измерений ТТГ во время исследования не позволили сделать выводы о характере его изменений из-за большого количества отсутствующих измерений ТТГ, начиная с 12-й недели исследования.

В исследовании ML27851 у 822 (54,95%) пациентов произошло 2557 несерьезных НЯ. У 39 пациентов (2,6%) было зарегистрировано 49 СНЯ, в том числе 3 СНЯ с летальным исходом, не связанных с ПЕГ-ИФН и рибавирином.

Наиболее частым несерьезным НЯ, связанным с ПЕГ-ИФН, было снижение уровня лейкоцитов (12,1% пациентов), уменьшение количества нейтрофилов (11,6% пациентов), количества тромбоцитов (11,7%), гемоглобина (7,1%), развитие астении (17,6%), гриппоподобного синдрома (8,9%). Наиболее частыми несерьезными НЯ, связанными с приемом рибавирина, были снижение гемоглобина (18,5% пациентов), астения (15,1%).

В целом, можно сказать, что структура и частота побочных реакций, зарегистрированных у участников обоих исследований, являлись характерными для терапии препаратами ПЕГ-ИФН и рибавирина.

### Заключение

Проблема лечения ХГС по-прежнему сохраняет свою актуальность. В настоящее время существуют разные схемы лечения ХГС: как интерферонсодержащие, так и безинтерфероновые. Несмотря на ряд преимуществ, безинтерфероновые схемы лечения ХГС в нашей стране используются пока у ограниченного числа пациентов. Интерферонсодержащие схемы терапии хорошо изучены и доступны большинству пациентов с ХГС.

Накопленный врачами опыт лечения ХГС схемами с включением ПЕГ-ИФН подтверждает его высокую эффективность и благоприятный профиль безопасности. Назначение такой терапии особенно эффективно в условиях RGT (терапии, управляемой ответом) и у пациентов с ХГС, не имеющих предикторов неблагоприятного ответа на лечение, а именно: лицам молодого возраста, пациентам с генотипами 2 и 3 HCV, с отсутствием цирроза печени. По данным различных авторов, эффективность ПЕГ-ИФН и рибавирина у пациентов с генотипами 2 и 3 достигает от 71 до 87% [20].

По данным представленных исследований, эффективность двойной терапии ПЕГ-ИФН и рибавирином достигает 72,0% у пациентов с генотипом 1 HCV и 89,3% — с генотипами 2 и 3 HCV. Отмечено, что показатель УВО ниже у пациентов после предшествующей терапии ИФН или ПЕГ-ИФН, особенно если лечение было назначено после отсутствия ответа на предыдущую терапию ПЕГ-ИФН, а также у пациентов с циррозом печени.

Результаты исследования ML27851 подтверждают, что на основании принципов RGT возможно оптимизировать комбинированную терапию и улучшить ее результаты.

В настоящее время ПЕГ-ИФН включен в перечень лекарственных препаратов для обеспечения отдельных категорий граждан, а также в перечень ЖНВЛП. В условиях ограниченного доступа пациентов к безинтерфероновым схемам терапии, терапия ПЕГ-ИФН и рибавирином остается актуальной и эффективной альтернативой для определенных групп пациентов.

### Благодарность

Выражаем благодарность всем исследователям за активное участие в клинических исследованиях ML16709 и ML27851, а также компании ScienceFiles и Smooth Drug Development за помощь в подготовке публикации.

### Литература

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57(4) — P. 1333-1342.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
3. Богословская, Е.В. Оценка эффективности противовирусной терапии хронического гепатита С в максимально ранние сроки / Е.В. Богословская [и др.] // *РЖГГК*. — 2007. — № 2. — С. 35–39.
4. Бивол, С. Гепатит С в России: эпидемия бездействия. — Издание в рамках проекта «Доступность лечения гепатита С в России: оценка ситуации и выработка рекомендаций для дальнейших действий», финансируемого Фондами «Открытое общество» / С. Бивол, А. Саранг. — <http://www.domjour.ru/sites/default/files/Gepatit-otchet-FAR-2013.pdf>.
5. Официальная статистика ВИЧ, СПИДа в России (свежие данные). — Статистика. — <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-sp-id-rf-2016.html>.
6. Мuryivanova, Н.Н. Социальные проблемы ВИЧ-инфекции регионального уровня / Н.Н. Мuryivanova // *Фундаментальные и прикладные исследования в современном мире. Материалы IV Международной научно-практической конференции*. — 2013. — С. 184–191.
7. Белозеров, Е.С. ВИЧ-инфекция: руководство для врачей / Е.С. Белозеров. — СПб.: ИнформМед., 2012. — 171 с.
8. Ющук, Н.Д. Комбинированная терапия хронического гепатита С пегилированным интерфероном  $\alpha$ -2a и рибавирином у больных с ВИЧ-инфекцией и больных с моноинфекцией HCV / Н.Д. Ющук [и др.] // *РЖГГК*. — 2009. — № 1. — С. 35–42.
9. Ascione, M. de Luca, M. T. Tartaglione, F. Lampasi, G. G. di Costanzo, A. G. Lanza, F. P. Picciotto, G. Marino-Marsilia, L. Fontanella, G. Leandro. Комбинация пегинтерферона альфа-2a и рибавирина более эффективна для лечения хронического вирусного гепатита С, чем комбинация пегинтерферона альфа-2b и рибавирина // *Гастроэнтерология*. — 2014. — № 1 (51). — С. 69–77.
10. Саркисянц, Н.К. Опыт прогнозирования побочных эффектов лечения хронического вирусного гепатита С пегинтерфероном -2a с рибавирином / Н.К. Саркисянц, Э.Г. Григорян // *Клиническая медицина*. — 2013. — № 5. — С. 46–49.

11. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1631-1638.

12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 49/ — P. 1335-1374.

13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // *Lancet*. — 2001. — Vol.358. — P. 958-965.

14. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 1485-1492.

15. Sporea I., Danila M., Sirli R. et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2006. — Vol.15. — P. 125-130.

16. Yenice N., Mehtap O., Gumrah M. et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // *Turk. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 94-98.

17. Pockros PJ. An urgency to identify and treat chronic hepatitis C // *Minerva Gastroenterol Dietol.* — 2005. Vol. 51. — P. 235-246.

18. Ющук, Н.Д. Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С / Н.Д. Ющук [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2010. — №20 (6). — С. 4–60.

19. Weksler B. B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 26 (1). — P. 13-19.

20. Huang Y., Li M.-H., Hou M., Xie Y. Peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 470-479.

### References

1. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57(4) — P. 1333-1342.
2. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 63. — P. 199-236.
3. Bogoslovskaya E.V., Shipulin G.A., Rodionova E.N., Lapshin A.V., Maevskaya M.V. Otsenka effektivnosti protivovirusnoy terapii hronicheskogo gepatita C v maksimalno ranniiye sroki // *RZhGGK*. — 2007. — №2. — S. 35-39.
4. Ofitsialnaya statistika VICH, SPIDa v Rossii (svezhie dannye). — Statistika. — 2016 — (<https://spid-vich-zppp.ru/statistika/ofitsialnaya-statistika-vich-sp-id-rf-2016.html>).
5. Stela Bivol, Anya Sarang. Gepatit S v Rossii: epidemiya bezdeystviya. — Izdanie v ramkah proekta «Dostupnost lecheniya gepatita S v Rossii: otsenka situatsii i vyirabotka rekomendatsiy dlya dalneyshih deystviy», finansiruemogo Fondami «Otkryitoe obschestvo» — 2013.
6. Muryivanova N.N. Sotsialnyie problemyi VICH-infekt-sii regionalnogo urovnya // *Fundamentalnyie i prikladnyie issledovaniya v sovremennom mire. Materialy IV Mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii*. — 2013. — S. 184-191.

7. Belozherov E.S. VICH-infektsiya: Rukovodstvo dlya vrachey. — SPb.: InformMed., 2012. — 171 s.
8. Yuschuk N.D., Maksimov, L.M. Ivanova S.L., Klimova E.A., Znoyko O.O., Kravchenko A.V. Kombinirovannaya terapiya hronicheskogo gepatita C pegilirovannym interferonom.
9. Ascione, M. de Luca, M. T. Tartaglione, F. Lampasi, G. G. di Costanzo, A. G. Lanza, F. P. Picciotto, G. Marino-Marsilia, L. Fontanella, G. Leandro. Kombinatsiya peginterferona alfa-2a i ribavirina bolee effektivna dlya lecheniya hronicheskogo virusnogo gepatita C, chem kombinatsiya peginterferona alfa-2b i ribavirina // Gastroenterologiya. — 2014. — №1(51). — S. 69-77.
10. Sarkisyants N.K., Grigoryan E.G. Opyit prognozirovaniya pobochnykh effektivov lecheniya hronicheskogo virusnogo gepatita C peginterferonom  $\alpha$ -2a s ribavirinom // Klinicheskaya meditsina. — 2013. — №5. — S. 46-49.
11. Sherman M, Yoshida EM, Deschenes M, Krajden M, Bain VG, Peltekian K, Anderson F, Kaita K, Simonyi S, Balshaw R, Lee SS. Peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in chronic hepatitis C patients who failed previous interferon therapy // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1631-1638.
12. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update // Hepatology. — 2009. — Vol. 49/ — P. 1335-1374.
13. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial // Lancet. — 2001. — Vol.358. — P. 958-965.
14. Mc Hutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group // N. Engl. J. Med. — 1998. — Vol. 339. — P. 1485-1492.
15. Sporea I, Danila M., Sirli R. et al. Comparative study concerning the efficacy of Peg-IFN alpha-2a versus Peg-IFN alpha-2b on the early virological response (EVR) in patients with chronic viral C hepatitis // J. Gastrointest. Liver Dis. — 2006. — Vol.15. — P. 125-130.
16. Yenice N., Mehtap O., Gumrah M. et al. The efficacy of pegylated interferon alpha 2a or 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C patients // Turk. J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 17. — P. 94-98.
17. Pockros PJ. An urgency to identify and treat chronic hepatitis C // Minerva Gastroenterol Dietol. — 2005. Vol. 51. — P. 235-246.
18. Yuschuk N. D., Klimova E. A., Znoyko O. O., Karetkina G. N. i dr. Protokol diagnostiki i lecheniya bolnykh virusnyimi gepatitami B i C // Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. — 2010. — №20 (6). — S. 4-60.
19. Weksler B. B. Review article: the pathophysiology of thrombocytopenia in hepatitis C virus infection and chronic liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. — 2007. — Vol. 26 (1). — P. 13-19.
20. Huang Y., Li M.-H., Hou M., Xie Y. Peginterferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis C in the era of direct-acting antivirals // Hepatobiliary Pancreat Dis Int. — 2017. — Vol. 16 (5). — P. 470-479.

*Авторский коллектив:*

*Жданов Константин Валерьевич* — начальник кафедры и клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8 (812)292-34-33, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

*Бакулин Игорь Геннадьевич* — заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)543-95-38, e-mail: igbakulin@yandex.ru

*Гусев Денис Александрович* — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)251-00-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

*Морозов Вячеслав Геннадьевич* — директор медицинской компании «Гепатолог», д.м.н., профессор; тел.: 8(846) 300-44-11, e-mail: viacheslavmorozov@yandex.ru

*Козлов Константин Вагимович* — доцент кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)292-34-33, e-mail: kosttiak@mail.ru

## УРОВЕНЬ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ГРИППА У БЕРЕМЕННЫХ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ СУБЪЕДИНИЧНОЙ ВАКЦИНОЙ

М.П. Костинов<sup>1,2</sup>, А.П. Черданцев<sup>3</sup>, А.Д. Шмитко<sup>1</sup>, А.Д. Протасов<sup>4</sup>, В.Б. Полищук<sup>1</sup>, Ю.Н. Дементьева<sup>3</sup>, А.М. Костинова<sup>5</sup>, Д.А. Праулова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>2</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

<sup>3</sup>Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

<sup>4</sup>Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

<sup>5</sup>Институт иммунологии, Москва, Россия

<sup>6</sup>Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева, Москва, Россия

### The level of antibodies to the influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine

M.P. Kostinov<sup>1,2</sup>, A.P. Cherdantsev<sup>3</sup>, A.D. Shmitko<sup>1</sup>, A.D. Protasov<sup>4</sup>, V.B. Polischuk<sup>1</sup>, Yu.N. Dementieva<sup>3</sup>, A.M. Kostinova<sup>5</sup>, D.A. Praulova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Science Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>2</sup>First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

<sup>4</sup>Samara State Medical University, Samara, Russia

<sup>5</sup>Institute of Immunology, Moscow, Russia

<sup>6</sup>National Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russia

### Резюме

**Цель:** изучение уровня антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав субъединичной трехвалентной вакцины, с учетом триместра иммунизации беременных.

**Материалы и методы:** в реакции торможения геммагглютинации изучен уровень поствакцинальных антител, согласно критериям СРМР, к штаммам вируса гриппа А и В у 48 женщин, вакцинированных во II и III триместре гестации.

**Результаты:** уровень серопротекции, сероконверсии, фактор сероконверсии через 1 месяц после вакцинации беременных против гриппа увеличивались в соответствии с требованиями СРМР. Через 6 месяцев после родов защитный титр антител к разным штаммам регистрировался в 30,4–70,2% у вакцинированных во II и в 52,4%–66,7% случаев – в III триместре гестации.

**Заключение:** независимо от триместра иммунизации уровень поствакцинальных антител к вирусу гриппа у беременных соответствовал критериям СРМР, за исключением штамма А/Н3N2/ у вакцинированных во II триместре.

**Ключевые слова:** вакцинация против гриппа, беременные, субъединичная вакцина, поствакцинальные антитела.

### Введение

Беременные женщины являются одной из групп высокого риска инфицирования гриппом и другими респираторными инфекциями вследствие

### Abstract

**Aim:** to study the level of antibodies to strains of the influenza virus in trivalent vaccine, in pregnant women vaccinated in different trimester of the gestation.

**Materials and methods:** according to CPMP criteria the level of postvaccinal antibodies to the strain of influenza A and B virus was determined by the hemagglutination inhibition reaction in sera of 48 women vaccinated in the second and third trimester of gestation.

**Results:** in 1 month after vaccination against influenza in pregnant women the level of the seroprotection, seroconversion and the factor of the seroconversion increased in accordance with CPMP requirements. In six months after the birth, the protective titer of antibodies to different strains was registered in 30,4–70,2% of women which was vaccinated in second trimester and 52,4–66,7% in the third trimester of gestation.

**Conclusion:** the level of the postvaccination antibodies to influenza virus (except for the strain A / H3N2 / in vaccinated in the second trimester) in pregnant women met the criteria for CPMP irrespective of the trimester of gestation.

**Key words:** vaccination, influenza, pregnant women, subunit vaccine, postvaccinal antibodies.

физиологической «транзиторной» иммуносупрессии, способствующей генерализации инфекционного процесса, повышению частоты развития сопутствующей патологии [1]. Доказано, что боль-

ные гриппом беременные нуждаются в госпитализации в 4 раза чаще, чем небеременные, более чем 8% их них требуется проведение мероприятий интенсивной терапии, показатель летальности среди беременных в III триместре может достигать 16,9%, а смертность — до 6%, в 5 раз чаще регистрируется перинатальная смертность [2–5]. Таким образом, вакцинопрофилактика гриппа на настоящий момент является основной стратегией по снижению заболеваемости, количества осложнений и смертности от данной инфекции. Эпидемиологический эффект от вакцинации против гриппа, в том числе беременных, с момента разработки вакцин и начала проведения массовой иммунизации существенно во многих странах мира. Большинство исследований по оценке эффективности вакцинации у беременных касаются клинических наблюдений, а также изучения безопасности вакцинации, в том числе для новорожденных, однако особенности формирования специфического иммунитета к вирусу гриппа в зависимости от триместра гестации, в котором проводится вакцинация (II или III триместр), исследованы недостаточно.

**Цель исследования** — изучить уровень антител к штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, с учетом триместра иммунизации беременных.

#### Материалы и методы

В исследование вошли 48 женщин, средний возраст которых составил  $27,8 \pm 0,6$  лет, из них 27 во II и 21 — в III триместре беременности. В структуре преморбидного фона наиболее часто выявлялись: гипохромная анемия легкой степени — 27 (56,3%) женщин, наличие IgG-антител к урогенитальной инфекции без клинических проявлений — 26 (54,2%), аллергические заболевания вне обострения — 8 (16,7%), патология щитовидной железы в стадии компенсации — 13 (27,1%) беременных. Согласно инструкции препарата, указанная патология не являлась противопоказанием для проведения вакцинации против гриппа.

Исследование проводилось согласно требованиям протокола, утвержденного на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол № 2 от 18 января 2010 г.). Все кандидаты на участие в программе исследования предварительно оценивались по критериям включения/невключения в протокол, до включения в исследование женщины подписывали добровольное информированное согласие.

Вакцинация беременных против гриппа проводилась в эпидемиологические сезоны 2009–2010 гг., 2010–2011 гг., штаммовый состав вакцинных препаратов в которые был аналогичен. Использо-

зуемая для иммунизации против гриппа трехвалентная субъединичная вакцина «Агриппал S1» («Новартис», Италия) содержит антигены вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и В — по 15 мкг антигена на каждый вирусный штамм. Выпускается без консерванта в одноразовой шприц-дозе по 0,5 мл. Препарат вводился по стандартной методике — внутримышечно, в дозе 0,5 мл, в верхнюю треть плеча (дельтовидную мышцу). В течение 40 мин производилось наблюдение за женщиной на предмет появления или отсутствия у неё каких-либо нежелательных реакций.

Определение концентрации антител в сыворотке венозной крови, а также наблюдение за вакцинированными женщинами проводили до, через 1, 3, 6, 9 и 12 мес. после иммунизации. Уровень антител к штаммам вируса гриппа А и В оценивали в реакции торможения гемагглютинации с использованием 0,75% взвеси эритроцитов петуха с предварительным нагреванием исследуемых сывороток до  $56\text{ }^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. В качестве антигенов использовали А/California/7/2009/H1N1/v-подобный штамм, А/H3N2/(Victoria)-подобный штамм, В (Brisbane)-подобный штамм. В качестве эталона оценки иммуногенности вакцины ориентировались на критерии эффективности вакцин, разработанные для стандартного взрослого человека, установленные Комитетом по патентам медицинских продуктов (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)) — протокол CPMP/BWP/214/96:

- уровень серопротекции — процент привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител составляет более 1:40 к 21-му дню после проведения вакцинации (должен быть более 70%);

- уровень сероконверсии или иммунологическая активность вакцины — относительное число привитых, у которых титр гемагглютинин-ингибирующих антител повысился более чем в 4 раза по сравнению с исходным уровнем среди всех иммунопротективных людей (должен быть более 40%);

- фактор сероконверсии или средний геометрический прирост — повышение средних геометрических титров гемагглютинин-ингибирующих антител на 21-й день по сравнению с исходным уровнем, выражающийся в кратности увеличения (должен быть более 2,5).

Вакцина считается достаточно иммуногенной и эффективной, если она удовлетворяет, по крайней мере, одному из трёх критериев.

Статистический анализ для выборок, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводился с применением непараметрических критериев, при нормальном распределении использовали параметрические критерии. В процессе статистического анализа пользовались пакетом

прикладных программ «Microsoft Excel», приложением «AtteStat» (версия 10.10.2.). Различия считали достоверными при получении  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Клиническое наблюдение за вакцинированными против гриппа беременными не выявило развития местных реакций после иммунизации. Системные реакции (общие) в виде повышения температуры до  $37,8^{\circ}\text{C}$  наблюдались у 3 (6,3%) женщин. В первые сутки после вакцинации у 11 (22,9%) беременных были отмечены утомляемость, у 15 (31,3%) – головные боли, у 6 (12,5%) – головокружение, у 6 (12,5%) – тошнота. Все перечисленные симптомы купировались самостоятельно и не требовали применения медикаментозных препаратов. Следует отметить, что у 8 (16,7%) беременных были выявлены боли в животе, а у 3 (6,3%) – диарея, не характерные для введения каких-либо вакцинных препаратов. Можно предположить, что большинство указанных реакций были связаны с психоэмоциональным состоянием женщины (страхом вакцинации) и проходили через 1 сут. Это подтверждалось регистрацией аналогичных явлений при введении физиологического раствора в группе беременных, получавших препарат плацебо [6–9].

Исследование исходных уровней антител к штаммам вируса гриппа А и В показало, что у определенного количества женщин выявлялись IgG-антитела в защитных титрах ( $\geq 1:40$ ), без достоверных различий между группами наблюдения (табл. 1).

Через 1 месяц после вакцинации у беременных, как во II, так и в III триместре гестации, регистрировался высокий титр ( $\geq 1:40$ ) антител ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, за исключением А/Н3N2/ у беременных, привитых во II триместре (см. табл. 1). Спустя 3 месяца уровень антител к штамму вируса гриппа А/Н3N2/ несколько увеличивался, однако по-прежнему оставался недостаточным, чтобы соответствовать критериям СРМР. Во все сроки наблюдения до родов в группе женщин, вакцинированных во II триместре беременности, уровень серопротекции к обоим штаммам вируса гриппа А был достоверно ниже, чем в аналогичные периоды в группе иммунизированных в III триместре ( $p < 0,05$ ). После родов показатель серопротекции ко всем штаммам вируса гриппа в обеих группах исследования постепенно снижался. Через 6 месяцев после родов количество антител в защитных титрах было меньше к штамму вируса гриппа А/Н3N2/ ( $p > 0,05$ ). При этом, если вакцинация беременных проводилась в III триместре, снижение параметра было менее выраженным ( $p < 0,05$ ).

Анализ уровня сероконверсии в исследуемых группах беременных показал, что, независимо от сроков введения субъединичной трехвалентной вакцины, через 1 месяц после иммунизации данный параметр соответствовал требованиям СРМР (табл. 2).

Таблица 1

### Уровень серопротекции у беременных, вакцинированных трехвалентной субъединичной вакциной, с учётом триместра

Периоды наблюдения	Группа I II триместр (n = 27) (%)			Группа II III триместр (n = 21) (%)		
	А /H1N1/	А /H3N2/	В	А /H1N1/	А /H3N2/	В
До вакцинации (V)	16	20	52	18,2	18,2	45,5
1 мес. после V	73,9	50,0	91,0	90,5*	90,5*	100
3 мес. после V	74,3	66,2	100	—	—	—
6 (3) мес. после V 2–3-й день после родов	73,9	63,2	84,2	85,7*	76,2*	95,2
9 (6) мес. после V 3 мес. после родов	65,0	50,2	80,1	71,4	66,7	76,2
12 (9) мес. после V 6 мес. после родов	55,0**	30,4**	70,2**	66,6**	52,4*/**	66,7**

В скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин в III триместре беременности (группа II);

\* – достоверность различий (критерий  $\chi^2$ ) между группой I и группой II,  $p < 0,05$ ;

\*\* – достоверные различия (критерий Мак-Немара) между 1 мес. после V и 12 (9) мес. после V внутри групп I и II,  $p < 0,05$  Мак-Немара.

Таблица 2

**Уровень и фактор сероконверсии у беременных, вакцинированных трехвалентной субъединичной вакциной, с учётом триместра**

Параметр	Группа I II триместр (n = 27) (%)			Группа II III триместр (n = 21) (%)		
	A /H1N1/	A /H3N/	B	A /H1N1/	A /H3N/	B
Уровень сероконверсии (%)	65,2	30,4	52,2	72,7	72,7 *	81,8 *
Фактор сероконверсии	7,9	3,4	5,2	8,5	9,1 *	7,5 *

\* – достоверные различия (критерий 2) между группой II и группой III,  $p < 0,05$ .

Тем не менее, как и при изучении уровня серопротекции, обнаружено, что вакцинация на ранних сроках беременности (II триместр) сопровождалась более медленным приростом защитных антител к штамму вируса гриппа A/H3N2/ (30,4%) и не соответствовала международным критериям иммуногенности вакцины.

Фактор сероконверсии, несмотря на то, что отличался при сравнении разных штаммов ( $p > 0,05$ ) и обнаруживался в достоверно больших значениях в группе беременных, вакцинированных в III триместре ( $p < 0,05$ ), полностью соответствовал стандартам СРМР (см. табл. 2).

Характеризуя величину средней геометрической титра антител (СГТ АТ), следует отметить, что исходно этот показатель был выше для гриппа штамма В в обеих группах исследования ( $24,28 \pm 0,29$  – II триместр;  $21,30 \pm 0,28$  – III триместр), что согласуется с высоким уровнем серопротекции в довакцинальном периоде (табл. 3).

Через 1 месяц после вакцинации показатель СГТ АТ увеличивался ко всем штаммам вируса гриппа, входящим в состав вакцины, у беременных обеих групп; наибольший прирост СГТ АТ регистрировался к вирусу гриппа В у женщин, вакцинированных как во II ( $124,35 \pm 0,29$ ), так и в III ( $160,00 \pm 0,23$ ) триместре, наименьший – к штамму вируса гриппа A/H3N2/ у беременных, иммунизированных во II ( $29,19 \pm 0,40$ ) триместре гестации. Достоверные различия при сравнении значений показателя СГТ АТ к вирусу гриппа A/H3N2/ между группами исследования сохранялись на протяжении всего периода наблюдения.

Через 6 месяцев после родов регистрировалось уменьшение показателя СГТ АТ ко всем штаммам вируса гриппа у всех наблюдаемых лиц ( $p < 0,05$ ). При этом снижение уровня СГТ АТ было наибольшим к вирусу гриппа В: в 3,2 раза в группе вакцинированных во II триместре, в 4,2 раза – в III триместре гестации.

Таблица 3

**Средняя геометрическая титра антител у беременных, вакцинированных трехвалентной субъединичной вакциной, с учётом триместра**

Периоды наблюдения	Группа I II триместр (n = 27)			Группа II III триместр (n = 21)		
	A /H1N1/	A /H3N2/	B	A /H1N1/	A /H3N2/	B
До вакцинации (V)	$8,47 \pm 0,24$	$9,05 \pm 0,28$	$24,28 \pm 0,29$	$10,00 \pm 0,40$	$11,34 \pm 0,54$	$21,30 \pm 0,28$
1 мес. после V	$66,77 \pm 0,41$	$29,19 \pm 0,40$	$124,35 \pm 0,29$	$85,20 \pm 0,62^*$	$102,93 \pm 0,62^*$	$160,00 \pm 0,23^*$
3 мес. после V	$56,57 \pm 0,55$	$27,04 \pm 0,48$	$99,02 \pm 0,29$	–	–	–
6 (3) мес. после V 2 – 3-й день после родов	$48,00 \pm 0,39$	$26,78 \pm 0,37$	$69,14 \pm 0,32$	$42,60 \pm 0,31$	$54,81 \pm 0,62^*$	$66,22 \pm 0,30$
9 (6) мес. после V 3 мес. после родов	$34,82 \pm 0,41$	$19,32 \pm 0,33$	$44,38 \pm 0,31$	$33,11 \pm 0,38$	$51,47 \pm 0,61^*$	$45,37 \pm 0,40$
12 (9) мес. после V 6 мес. после родов	$29,28 \pm 0,39^{**}$	$16,25 \pm 0,31^{**}$	$38,64 \pm 0,30^{**}$	$25,73 \pm 0,41^{**}$	$31,09 \pm 0,53^{**}$	$37,56 \pm 0,49^{**}$

В скобках указан период времени, прошедший от момента вакцинации женщин в III триместре беременности (группа II);

\* – достоверность различий (критерий Манна – Уитни) между группой I и группой II,  $p < 0,05$ ;

\*\* – достоверные различия (критерий Вилкоксона для парных выборок) между 1 мес. после V и 12 (9) мес. после V внутри групп I и II,  $p < 0,05$ .

В настоящее время на практике применяется значительное количество препаратов для вакцинации населения, в том числе беременных, против гриппа. Проведенные в последнее десятилетие работы по изучению субъединичных вакцин против гриппа показали их безопасность и иммуногенность, не отличающуюся от сплит-вакцин. В то же время исследования применения данных вакцин у беременных ограничены и в основном ретроспективно отражают эпидемиологический эффект вакцинации. Пандемия гриппа 2009 – 2010 гг. не только подтвердила опасность инфекции, но и доказала эффективность иммунизации против гриппа, в том числе беременных, отмеченных ВОЗ в качестве приоритетной группы по вакцинации. В Российской Федерации до 2014 г. вакцинация беременных не была регламентирована Национальным календарем профилактических прививок, в связи с чем существовало множество фактов отказа от проведения иммунизации, несмотря на то, что в инструкции к препаратам беременность не указывалась в качестве противопоказания. Однако индивидуальная вакцинация беременных без исследования различных иммунологических параметров на практике проводилась. В связи с этим возникла необходимость дополнительной оценки уровня защищенности к разным штаммам вируса гриппа для обоснования вакцинации беременных.

Проведенное исследование показало, что введение трехвалентной субъединичной вакцины против гриппа беременным во II и III триместрах гестации сопровождается продукцией протективных антител: 73,9% (А/Н1N1/), 50,0% (А/Н3N2/), 91,0% (В) и 90,5% (А/Н1N1/), 90,5% (А/Н3N2/), 100% (В). Уровни нарастания титров антител по сравнению с исходными (уровень сероконверсии) составили 65,2% (А/Н1N1/), 30,4% (А/Н3N2/), 52,2% (В) и 72,7% (А/Н1N1/), 72,7% (А/Н3N2/), 81,8% (В), кратность нарастания титров антител (фактор сероконверсии) – 7,9 (А/Н1N1/), 3,4 (А/Н3N2/), 5,2 (В) и 8,5 (А/Н1N1/), 9,1 (А/Н3N2/), 7,5 (В) соответственно, что полностью отвечает критериям, предъявляемым Комитетом по патентам медицинских продуктов. Тем не менее, возникает вопрос, когда лучше проводить вакцинацию: во II или III триместре гестации. С учетом полученных данных установлено, что вакцинация в III триместре имеет некоторые преимущества. Однако необходимо помнить, что наилучший эффект вакцинации для профилактики гриппа получен при введении вакцины в сентябре – октябре, то есть до начала эпидемического сезона, в таких случаях триместр беременности не имеет существенного значения для осуществления вакцинации.

В России также зарегистрированы две субъединичные вакцины против гриппа, в которых содержится иммуноадъювант. Проведенные исследова-

ния показали, что полимер-субъединичная иммуноадъювантная вакцина против гриппа, применяемая на практике более 20 лет, а у беременных – с 2009 – 2010 гг., безопасна, иммуногенна и не отличается по эффективности от субъединичной безадъювантной вакцины [10]. Кроме того, физиологическое развитие детей, рожденных матерями, вакцинированными против гриппа во время беременности, соответствует физиологическому развитию их сверстников, рожденными у невакцинированных женщин [11 – 14]. К тому же введение полимер-субъединичных вакцин против гриппа не вызывает развития необычных явлений или изменения в жизнедеятельности вакцинированных беременных [15].

Учитывая тот факт, что Национальный календарь профилактических прививок РФ предусматривает вакцинацию беременных против гриппа, а с 2014 г. в России с этой целью использовалась только одна вакцина, полученные данные свидетельствуют, что на альтернативной основе для иммунизации беременных во II и III триместре гестации могут быть применены и другие субъединичные вакцины [16 – 19].

### Заключение

Изучение формирования поствакцинального иммунитета у беременных, иммунизированных субъединичной трехвалентной иммуноадъювантной вакциной против гриппа, показало, что препарат является иммуногенным. В ходе исследования установлено, что лучший эффект от вакцинации достигается при применении вакцины в III триместре гестации. Выявлена недостаточная активность данного препарата в отношении создания полноценного уровня серопротекции к вирусу гриппа А/Н3N2/ у женщин, вакцинированных во II триместре беременности.

*Данное исследование было проведено в рамках НИР Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова «Влияние прививочного иммунитета матери на формирование резистентности новорожденных к респираторным инфекциям (грипп, гемофильная типа b и пневмококковая инфекция)» – шифр темы: 072. Вакцина против гриппа была приобретена лично авторами (Костинов М.П., Черданцев А.П.). Производитель препарата не принимал участия в финансировании, разработке дизайна исследования, сборе и анализе полученных результатов, не имеет отношения к подготовке и публикации статьи.*

*Авторы сообщили об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Костинов, М.П. Функциональные особенности иммунной системы при физиологическом течении беремен-

ности и их взаимосвязь с вакцинацией против гриппа / М.П. Костинов [и др.] // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18, № 6. — С. 59–62.

2. Van Kerkhove, M.D. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis / M.D. Van Kerkhove, K.A. Van De Maele, V. Shinde, et al. // *PLoS Med*. — 2011. — 8 (7): e100105. — Accessed: 07.07.2017.

3. Методические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике гриппа у беременных / под ред. академика РАН, профессора О.И. Киселева. — СПб.: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. — С. 80.

4. Тарбаева, Д.А. Клиническое течение и исходы гриппа А (H1N1) 2009 у беременных / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — № 4. — С. 71–76.

5. Тарбаева, Д.А. Акушерские и перинатальные исходы беременности, осложненной острой респираторной инфекцией во втором триместре гестации / Д.А. Тарбаева [и др.] // *Акушерство и гинекология*. — 2012. — № 2. — С. 67–71.

6. Черданцев, А.П. Вакцинация беременных против гриппа А(H1N1) / А.П. Черданцев [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2011. — № 4. — С. 46–50.

7. Костинов, М.П. Истинные и ложные реакции у беременных на введение вакцины против гриппа / М.П. Костинов [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2011. — Т. 10, № 6. — С. 44–48.

8. Костинов, М.П. Клиническое течение острой респираторной инфекции и состояние микробиоценоза верхних дыхательных путей у беременных / М.П. Костинов [и др.] // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. — 2012. — № 5. — С. 12–16.

9. Костинов, М.П. Вакцинация против гриппа — безопасный способ защиты беременных и новорожденных от последствий инфекции / М.П. Костинов [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2015. — № 5. — С. 69–74.

10. Костинов, М.П. Иммуногенность иммуноадьювантной вакцины против гриппа у беременных / М.П. Костинов [и др.] // *Инфекция и иммунитет*. — 2017. — Т. 7, № 2. — С. 193–202.

11. Черданцев, А.П. Уровень антител к вирусам гриппа у детей первых месяцев жизни, рожденных от матерей, вакцинированных во время беременности / А.П. Черданцев [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2013. — Т. 92, № 2. — С. 86–91.

12. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — М.: Арт студия «Созвездие», 2013. — 112 с.

13. Костинов, М.П. Акушерские и перинатальные исходы после вакцинации против гриппа или перенесенной респираторной инфекции / М.П. Костинов [и др.] // *Гинекология*. — 2015. — Т. 14, № 3. — С. 43–46.

14. Костинов, М.П. Состояние здоровья грудных детей, рожденных от вакцинированных против гриппа беременных / М.П. Костинов, А.П. Черданцев // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. — 2016. — Т. 95, № 1. — С. 67–71.

15. Черданцев, А.П. Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных / А.П. Черданцев [и др.] // *Медицинский альманах*. — 2011. — Т. 17, № 4. — С. 120–122.

16. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации № 125 н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и

календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями на 16 июня 2016 года)». — Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>. Ссылка активна на 07.07.2017.

17. Зверев, В.В. Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации / В.В. Зверев [и др.] — Н.Новгород: «Ремедиум Приволжье», 2015. — 40 с.

18. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей / А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман. — М., 2013. — 96 с.

19. Черданцев, А.П. Вакцинопрофилактика гриппа у беременных : руководство для врачей. Изд. 2-е, дополненное / А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман. — М., 2014. — 112 с.

## References

1. Kostinov M.P., Khromova E.A., Savisko A.A., et al. Features of the immune system functioning during physiological pregnancy and their relationship with vaccination against influenza. *Consilium Medicum*. 2016, 18 (6): 59-62 [Rus].

2. Van Kerkhove M.D., Vandemaele K.A., Shinde V., et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A(H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med*. 2011, 8 (7): e100105. doi: 10.1371/journal.pmed.1001053.

3. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike, lecheniju i profilaktike grippa u beremennyh. Pod red. akademika RAN, professora O.I. Kiseleva. SPb. Izdatelsko-poligraficheskij kompleks «NP-Print», 2014 [Rus].

4. Tarbaeva D.A., Kostinov M.P., Iozefson S.A., et al. Clinical course and outcomes of influenza A (H1N1) 2009 in pregnant women. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2011, 4: 71-76 [Rus].

5. Tarbayeva D.A., Kostinov M.P., Zagorodnyaya E.D., et al. The obstetric and perinatal outcomes of acute respiratory infection-complicated pregnancy in the second trimester of pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2012, 2: 67-71 [Rus].

6. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., et al. Vaccination against influenza A (H1N1) in pregnancy. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2011, 4: 46–50 [Rus].

7. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Savisko A.A., et al. True and false reactions in pregnant women to introduction of influenza vaccine. *Problems of gynecology, obstetrics and perinatology*. 2011, 10 (6): 44-48 [Rus].

8. Kostinov M.P., Mescheryakova A.K., Foshina E.P., et al. Clinical course of acute respiratory infection and the state of microbiocenosis of upper respiratory tract in pregnant women. *J. of microbiology epidemiology and immunobiology*. 2012, 5: 12-16 [Rus].

9. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Praulova D.A., et al. Influenza vaccination is a safe way to protect pregnant women and newborn infants from sequels of infection. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2015, 5: 69-74 [Rus].

10. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Shmitko A.D., et al. Immunogenicity of adjuvant influenza vaccine for pregnant women. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2017, 7 (2): 193-202 [Rus].

11. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I., et al. The level of antibodies to influenza viruses in children of the first months of life, born from mothers vaccinated during pregnancy. *Pediatrics. Journal of G.N. Speransky*. 2013, 92 (2): 86-91 [Rus].

12. Vакциnacija vзрослыh s bronholegocnoy patologiej. Rukovodstvo dlja vrachej. Pod red. Kostinova M.P. M.: Art studija «Sozvezdie», 2013 [Rus].

13. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Semenova S.S., et al. Obstetric and perinatal outcomes among pregnant women after

influenza vaccination and after transferred respiratory infection. Gynecology. 2015, 14 (3): 43-46 [Rus].

14. Kostinov M.P., Cherdantsev A.P. Health state of children born from pregnant women vaccinated against influenza. Pediatrics. Journal of G.N. Speransky. 2016, 95 (1): 67-71 [Rus].

15. Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Sinitsyna M.N. The study of clinical safety of anti-influenza vaccination of the pregnant. Medical almanac. 2011, 17 (4): 120-122 [Rus].

16. Prikaz Ministerstva Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii N 125 n ot 21 marta 2014 g. «Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok i kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam (s izmen-

enijami na 16 ijunja 2016 goda)». <http://docs.cntd.ru/document/499086215>. Accessed: 07.07.2017.

17. Zverev V.V., Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., et al. Vakcinacija beremennyh protiv grippe. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. N.Novgorod: «Remedium Privolzhe», 2015 [Rus].

18. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vakcinoprofilaktika grippe u beremennyh. Rukovodstvo dlja vrachej. M., 2013 [Rus].

19. Cherdantsev A.P., Kostinov M.P., Kuselman A.I. Vakcinoprofilaktika grippe u beremennyh. Rukovodstvo dlja vrachej. Izd. 2-e, dopolnennoj. M., 2014 [Rus].

#### *Авторский коллектив*

*Костинов Михаил Петрович* — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(495)917-41-49

*Черданцев Александр Петрович* — профессор кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, д.м.н.; тел.: 8(8422)44-09-34

*Шмитько Анна Дмитриевна* — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49

*Протасов Андрей Дмитриевич* — доцент кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-33-61

*Полищук Валентина Борисовна* — старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49

*Дементьева Юлия Назымовна* — ассистент кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета; тел.: 8(8422)44-09-34

*Костинова Аристица Михайловна* — ординатор Института иммунологии; тел.: 8(499)372-10-04

*Праулова Дарья Александровна* — аспирант Национального научно-практического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева; тел.: 8(495)287-65-88

## БРЮШНОЙ ТИФ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ У ЛЮДЕЙ С ВЫРАЖЕННОЙ ТРОФОЛОГИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ОРГАНИЗМА В ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ

Ю.И. Ляшенко

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

**Typhoid fever with fatal outcome in people with severe trophological failure in extreme conditions**

Yu.I. Lyashenko

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

### Резюме

С целью клинической и морфологической характеристики брюшного тифа с летальным исходом у людей с гипотрофией организма, находившихся в экстремальных условиях, проведен анализ медицинской документации, а также посмертных исследований тканей внутренних органов у 36 мужчин в возрасте 21–34 лет, страдавших выраженным дефицитом массы тела и находившихся сравнительно продолжительное время в условиях связанного с боевыми действиями стресса в период с 1983 по 1985 г.

Результаты проведенного исследования позволили установить ряд клинических и патоморфологических особенностей брюшного тифа у пациентов с дефицитом массы тела, находившихся в экстремальных условиях. Выявлялись очаговые изменения центральной нервной системы. Поражение органов дыхания характеризовалось с первых дней болезни бронхитом, а в последующем — развитием пневмонии, плеврита и эмпиемы плевры. У большинства больных наблюдались симптомы сердечно-сосудистой и почечной недостаточности. У умерших на первой неделе болезни и у 2/3 больных — в более поздний период они сочетались с симптомами инфекционно-токсической энцефалопатии и резко выраженной острой дыхательной недостаточности. У всех умерших посмертно выявлены дистрофические изменения кардиомиоцитов, а с летальным исходом на 2–5-й неделях — также очаговый или диффузный миокардит.

У трети умерших больных заболевание осложнялось кишечными перфорациями. В ряде случаев перитонит был следствием некроза мезентериальных лимфоузлов.

У всех пациентов с летальным исходом посмертно диагностирован геморрагический (тромбогеморрагический) синдром, который почти всегда был резко выраженным и относительной частью служил непосредственной причиной смерти.

У значительной части больных посмертно обнаружены признаки сепсиса и других осложнений, многие из которых могли быть самостоятельно причиной летального исхода.

**Ключевые слова:** брюшной тиф, трофологическая недостаточность, экстремальные условия обитания людей.

### Abstract

For purpose of clinical and morphological characterization of typhoid fever with fatal outcome was performed analysis of medical documentation as well as postmortem studies of internal tissues in 36 men aged 21 to 34 years with severe body weight loss and in the conditions of combat stress in period from 1983 to 1985.

The results of the study find a number of clinical and pathomorphological features of typhoid fever in patients with body weight deficiency that were in extreme conditions. Focal changes of the central nervous system were detected. The defeat of the respiratory system was characterized from the first days of the disease by bronchitis, and in the subsequent development of pneumonia, pleuritis and empyema of the pleura. Majority of patients had symptoms of cardiovascular and renal failure. In died in the first week of the disease and in 2/3 parts — in a later period were combined with the symptoms of infectious-toxic encephalopathy and severe acute respiratory failure. All died had postmortem dystrophic changes of cardiomyocytes, and in patients had fatal outcome in 2–5 weeks — also focal or diffuse myocarditis. In a third of the patients who died, the disease was complicated by intestinal perforations. In a number of cases, peritonitis was a consequence of necrosis of mesenteric lymph nodes. In all patients with a fatal outcome, hemorrhagic (thrombohemorrhagic) syndrome was diagnosed.

A significant proportion of patients posthumously detected signs of sepsis and other complications, many of which could be the cause of death.

**Key words:** typhoid fever, trophological failure, extreme conditions of human habitation.

## Введение

Известно, что брюшной тиф в годы бедствий и потрясений (войны, голод, природные катаклизмы) характеризовался высокой заболеваемостью и летальностью. В прошлом во время войн потери военнослужащих от брюшного тифа были сопоставимы с ними от огнестрельных поражений [1–4].

Высокая смертность при брюшном тифе в основном была связана с крайне тяжелым его течением, сопровождавшимся значительным поражением центральной нервной, дыхательной систем, кишечника или почек. Соответственно, выделяли следующие клинические формы заболевания — менинго-, пневмо-, коло- и нефротиф [3–6].

По многочисленным литературным данным, причинами смерти больных брюшным тифом являются брюшнотифозная интоксикация и его осложнения — перитонит, пневмония, миокардит, инфекционно-токсический шок [7–11].

Современные сведения также свидетельствуют о значительном удельном весе этого заболевания в общей структуре неблагоприятных исходов при инфекциях [12]. Вместе с тем, литературные материалы по данному вопросу в определенной мере противоречивы.

К.В. Жданов и др. [13], наблюдавшие в 2006 г. вспышку брюшного тифа среди военнослужащих из числа учащихся учебного заведения, сообщают о крайне низком уровне осложнений заболевания (5,0%) и отсутствии летального исхода вообще. В то же время заболеваемость брюшным тифом личного состава советских войск в Афганистане (1980–1988 гг.) была весьма значительной, а смертность в отдельные годы достигала 3,3% [7, 14, 15]. Изучение результатов патолого-анатомических вскрытий умерших больных брюшным тифом из числа вышеупомянутого контингента свидетельствует не только о большом их количестве, но и о значительной частоте осложнений у них (миокардит — 75,0%, пневмония — 73,0%, кишечные перфорации — 75,0%, кишечные кровотечения — 22,0% и др. [16]. По мнению ряда авторов, перечисленные осложнения только у определенной части больных служили причиной их смерти [2]. Однако остается неизвестным, когда перечисленные осложнения играют такую роль в исходах инфекционного процесса. Кроме того, патолого-анатомические изменения не всегда соответствуют клиническим, а их трактовка специалистами разного профиля имеет определенные особенности.

Вышеотмеченные обстоятельства послужили поводом для уточнения этих вопросов с помощью сопоставления располагаемых автором статьи клинических (выписки из историй болезни) и морфологических (копии протоколов патолого-анатомических вскрытий тел умерших и результаты гистологических исследований тканей их внутренних органов) сведений у наблюдавшихся им совместно со своими коллегами — военными инфекционистами (1983–1985 гг.) больных брюшным тифом, в том числе с летальным исходом заболевания, во время службы в указанный период в Республике Афганистан<sup>1</sup>.

**Цель исследования** — выяснение клинических и морфологических особенностей брюшного тифа с летальным исходом у людей с трофологической недостаточностью организма, находившихся в экстремальных условиях.

## Материалы и методы

Работа основана на сопоставлении сведений о клинических проявлениях и течении брюшного тифа с летальным исходом, а также результатов посмертных исследований тканей внутренних органов у 36 мужчин в возрасте 21–34 лет, страдавших выраженным упадком питания (с дефицитом массы тела, соответствовавшим 12,0–24,0 кг), находившихся сравнительно продолжительное время в экстремальных условиях в период с 1983 по 1985 г.

## Результаты и обсуждение

### *Общие проявления брюшного тифа у умерших в различные периоды инфекционного процесса больных*

Брюшной тиф практически у всех больных имел острое начало с быстрым (в течение 2–3 дней) повышением температуры тела до высоких показателей (38,5–40,0°C), с ежедневными (в течение первых 4–7 дней) ознобами, с неправильного типа лихорадкой, быстро нараставшей интоксикацией, проявлявшейся с 4–5-го дня не только традиционными для этого заболевания симптомами, но и признаками очагового поражения центральной нервной системы (фибриляция мышц языка и толчкообразное выдвигание его из полости рта), с первых дней болезни — поражением органов дыхания: вначале — бронхитом, а с конца первой недели и в последующем — двусторонней пневмони-

<sup>1</sup> Автор приносит искреннюю признательность врачам, участвовавшим в оказании медицинской помощи инфекционным больным в Афганистане — Г.А. Ходжаеву, М.Н. Юркаеву, В.В. Болдыреву, Н.А. Колодию, а также сотрудникам 343-й патолого-анатомической лаборатории Министерства обороны СССР М.В. Гамкрелидзе и А.В. Юдину за помощь в сборе медицинской информации у страдавших брюшным тифом с летальным исходом, явившейся основой для подготовки данной статьи.

ей, в большинстве случаев — и плевритом. Воспалительный процесс в легких, по морфологическим данным, у подавляющего большинства пациентов был распространенным, с одной из сторон, чаще всего слева — суб- или тотальным, крупноочаговым (очаги размером 2,5×4,0–3,0×6,0 см), сливного характера поражением и сопровождавшийся дыхательной недостаточностью.

Практически у всех больных при их жизни диагностировали различные признаки поражения сердца. У умерших на первой неделе они часто сочетались с различной выраженности почечной недостаточностью, а также глухостью тонов сердца. У ушедших из жизни в более поздний период в отдельных случаях наблюдались ноющие боли в левой половине грудной клетки и достаточно часто на первой неделе глухость тонов сердца, а у ушедших из жизни в более поздний период — ослабление их, у трети — слабый систолический шум на верхушке, у 1/11 — расширение границ сердца, электрокардиографически у 3/4 — изменения зубца Т, у половины — смещение отрезка ST ниже изолинии, различные виды экстрасистолии (у 2/11), атриовентрикулярная блокада 1–2 ст. (у 1/11) и др.

У всех умерших посмертно выявлены дистрофические изменения кардиомиоцитов, а у ушедших из жизни на 2–5-й неделях болезни — очаговый или диффузный миокардит, у страдавших рецидивом брюшного тифа — диффузный миокардит в сочетании с явлениями начинающегося кардиосклероза (в межмышечных промежутках — нежные полоски соединительной ткани, инфильтрированные лейкоцитами).

У всех умерших выявляли различной стадии дистрофию гепатоцитов, вплоть до некроза отдельных клеток, а также признаки реактивного гепатита (расширение порталных трактов и инфильтрацию их лейкоцитами).

Практически у всех больных был энтерит, проявлявшийся диареей с позывами к дефекации до 2–4 раз в сутки и болями в околопупочной области при отсутствии или незначительной выраженности метеоризма, а также выявленной посмертно воспалительной реакцией на всем протяжении слизистой, а у ушедших из жизни на 3–5-й неделях болезни — и других оболочек стенки тонкой, нередко — и начального отдела толстой кишки, умеренно выраженным мезаденитом (размеры мезентериальных лимфоузлов соответствовали 0,7×1,0–1,0×1,8 см). Сравнительно часто, в том числе — в одном случае на 2-й, у 6 — на 3-й и у 2 — на 4-й и 5-й неделях инфекционного процесса возникали кишечные перфорации со скудной клинической симптоматикой.

Посмертно у всех умерших диагностировали различной выраженности геморрагический (тромбогеморрагический) синдром.

Клинические показатели периферической крови в течение всего периода болезни, в том числе при присоединении пневмонии, плеврита и абсцедирования легкого, а также в первые 18 ч после перфорации кишечника характеризовались умеренно выраженной лейкопенией (количество лейкоцитов соответствовало 3,9–3,2×10<sup>9</sup> /л) и только в отдельных случаях — нормоцитозом. Вместе с тем, у больных с абсцедирующей пневмонией, сопровождавшейся фибринозно-гнойным плевритом, регистрировали увеличение количества палочко-ядерных нейтрофилов. Повышение СОЭ выявляли у больных с пневмонией и плевритом, в большей степени — при абсцессе легкого (до 24–40 мм/ч). У больных с перитонитом наблюдали нейтрофильный лейкоцитоз и значительное повышение СОЭ.

### **Проявления брюшного тифа у умерших в различные периоды инфекционного процесса**

#### *Брюшной тиф с летальным исходом на 1-й неделе болезни*

Брюшной тиф у шести человек, в том числе у одного с его рецидивом, закончился летальным исходом на первой его неделе (на 5–7-е сутки). Все пациенты в момент госпитализации находились в тяжелом состоянии.

Один из поступивших в лечебное учреждение на 7-й день болезни находился в коматозном состоянии. Через 6 ч с момента его госпитализации наступил летальный исход. Диагноз брюшного тифа установлен посмертно.

Остальные пять человек госпитализированы в лечебное учреждение на 3–4-е сутки болезни, в том числе один — с тонзиллитом, который послужил поводом для ошибочной диагностики ангины. У всех — тахикардия (частота пульса 110–125 уд/мин), приглушенность тонов сердца, сравнительно низкие значения артериального давления (105/65–100/55 мм рт. ст.). У 5 больных, в том числе у умершего в день поступления в стационар, диагностированы двусторонняя пневмония — с суб- или тотальным поражением левого легкого и у одного из них — с двусторонним экссудативным плевритом, сопровождавшимися острой дыхательной недостаточностью (частота дыхательных экскурсий грудной клетки — 32–38 раз в минуту). В последующие 2 дня, несмотря на проводившиеся в полном объеме мероприятия интенсивной терапии, у всех пациентов с пневмонией усиливались явления энцефалопатии, сердечно-сосудистой, дыхательной и присоединились различной выраженности симптомы почечной недостаточности. На этом фоне на 6–7-й день у них наступил летальный исход болезни. У шестого больного этой

подгруппы, у которого заболевание протекало без пневмонии со сравнительно стабильными показателями состояния жизненно важных систем организма, на 7-е сутки внезапно развились симптомы острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, на фоне которых наступили остановка сердца и дыхания.

Посмертное исследование тел умерших на первой неделе больных брюшным тифом выявили в основном схожие изменения внутренних органов: наряду с вышеприведенными их проявлениями, в мышце сердца, кроме миокардиодистрофии, — начальные проявления серозного миокардита (умеренно выраженная очаговая экссудация межмышечных пространств серозным экссудатом и инфильтрация их лейкоцитами).

Морфологические изменения внутренних органов умершего, у которого вместо брюшного тифа ошибочно диагностирована ангина, отличались от его проявлений у других умерших этой группы наличием язвенно-некротического ларинготрахеита и тонзиллита (ангина Дюге), начальных явлений некротизации поверхности отдельных пейеровых бляшек, очагового некроза отдельных мышечных волокон сердца с отеком и очаговой инфильтрацией его стромы, выраженного геморрагического синдрома, сопровождавшегося крупноочаговыми кровоизлияниями в эндокард, эпикард, мышцу сердца и в ткани ствола головного мозга с разрушениями их структуры.

Посмертные изменения у ушедшего из жизни на первой неделе брюшного тифа пациента, у которого заболевание протекало без пневмонии и отличалось стабильно тяжелым состоянием, характеризовались резко выраженным тромбогеморрагическим синдромом с обширными кровоизлияниями в ткани внутренних органов и тромбозом ствола легочных артерий.

У страдавшего рецидивом брюшного тифа морфологически диагностированы, наряду с другими изменениями внутренних органов, встречавшимися у остальных ушедших из жизни в этот период больных, явления диффузного миокардита, смазанность долькового рисунка печени, дистрофические изменения гепатоцитов, вплоть до некроза отдельных клеток.

*Брюшной тиф с летальным исходом на 2-й неделе болезни*

Брюшной тиф с летальным исходом на второй его неделе регистрировали у 12 человек, в том числе — у трех с рецидивом заболевания.

С конца 1-й — начала 2-й недель у 10 человек заболевание осложнилось двусторонним суб- или тотальным воспалением левого легкого, из них у 8 человек также и плевритом (у 7 человек — экссудативным и у 1 — гнойно-фибринозным). У 2

пациентов пневмония сопровождалась абсцедированием левого легкого, в том числе у 1 с развитием эмпиемы плевры и гнойного плеврита на стороне абсцедирования.

Один из больных этой группы с рецидивом брюшного тифа умер на 8-й день манифестации повторного инфекционного процесса в результате внезапно появившихся затрудненности дыхания и остановки работы сердца.

Второй пациент с рецидивом брюшного тифа умер на 12-й день болезни. У него на 11-й день произошла перфорация подвздошной кишки, осложнившаяся гнойным перитонитом с развитием в послеоперационном периоде быстро прогрессирующего инфекционно-токсического шока и смертью больного на 2-е сутки послеоперационного периода.

Посмертные изменения внутренних органов у обоих больных с рецидивом брюшного тифа отличались от остальных, ушедших из жизни на 2-й неделе, наличием диффузного миокардита, сочетавшегося с белесоватого цвета нежными полосками соединительной ткани в межмышечных промежутках миокарда, инфильтрированных полиморфно-ядерными лейкоцитами.

У 3 больных с двусторонней пневмонией за 2—4 дня до наступления смерти возникло массивное кишечное кровотечение, которое у 2 человек было купировано консервативными средствами. У третьего больного они были безуспешными. При лапаротомии обнаружены диффузное паренхиматозное кровотечение конечного отдела тонкой, слепой и начального — толстой кишки, а также некроз мезентериального лимфоузла. Пациент умер спустя 6 ч после резекции кровоточащих участков кишечника и некротизированного лимфоузла, в результате прогрессирующего и не поддававшегося медикаментозной коррекции инфекционно-токсического шока.

Еще один больной внезапно ушел из жизни на 12-й день ремиссии брюшного тифа. Весь этот период у него сохранялись общая слабость, тахикардия и низкие показатели артериального давления.

Морфологические изменения тканей внутренних органов у обоих умерших характеризовались преимущественно выраженными явлениями диффузного миокардита.

У четырех умерших на 2-й неделе брюшного тифа обнаружены явления распространенного геморрагического (тромбогеморрагического) синдрома, который, наряду с другими осложнениями и критическими состояниями, вероятно, был непосредственной причиной их смерти — самостоятельно или в сочетании с другими осложнениями (критическими состояниями). У одного из них, инфекционный процесс которого с самого начала сопровождался неправильного типа лихорадкой с оз-

нобами, обнаружены явления брюшнотифозного энцефалита (множественные брюшнотифозные гранулемы вокруг сосудов головного мозга), а также брюшнотифозные гранулемы в печени, тромбоваскулит сосудов легких, а также тромбоваскулит и тромбоз сосудов сердца. У второго погибшего обнаружены брюшнотифозные гранулемы в печени, микротромбозы сосудов сердца, головного мозга, почек, кровоизлияния в мышцу сердца и в оба надпочечника с полным разрушением одного из них. У третьего диагностирован тромбоз ствола легочных артерий, а у четвертого — пристеночный тромбоз камер и тромбоз сосудов сердца.

У остальных умерших в этот период (4 чел.) клиническое течение заболевания и морфологические изменения внутренних органов не имели определенных отличий от их проявлений у других пациентов с летальным исходом инфекционного процесса в этот период.

Более чем у 2/3 умерших — набухание и сглаженность мозговых извилин.

#### *Брюшной тиф с летальным исходом на 3-й неделе болезни*

Брюшной тиф с летальным исходом на 3-й неделе болезни констатирован у 12 больных, в том числе у 4 с рецидивом инфекционного процесса. Заболевание во всех случаях сопровождалось развитием двусторонней пневмонии. У 9 человек воспалительный процесс в легких был распространенным (с одной из сторон, как правило, слева — субтотальным или тотальным). У десятого диагностирована двусторонняя бронхопневмония, а еще у 2 больных — двусторонняя нижнедолевая пневмония. У 7 человек практически одновременно с обширной пневмонией развивался двусторонний плеврит, в большинстве случаев экссудативный с объемом экссудата 250,0 — 400,0 мл в каждой из полостей. У 2 пациентов пневмония осложнилась абсцессом легкого, из них у одного — сопровождавшимся эмпиемой плевры.

У 6 умерших на 3-й неделе (на 10 — 17-е сутки) заболевание осложнялось кишечными перфорациями. У 2 пациентов перфорации подвздошной кишки были одиночными диаметром до 0,5 — 1,0 см, у остальных (4 чел.) — множественными (до 4 — 8), размером (от 1,5×3,0 до 4,5×5,0 см, располагавшимися на участке протяженностью от 65 до 130 см от баугиниевой заслонки.

Из числа больных с кишечными перфорациями двое страдали рецидивом брюшного тифа. У одного из них это осложнение регистрировали дважды, первый раз — на 11-й день рецидива, возникшего через два месяца после перенесенного в легкой форме заболевания. Спустя 2 суток после ушивания дефекта тонкой кишки заболевание осложнилось перитонитом и двусторонней пнев-

монией. Через 5 дней после первой перфорации произошла повторная. Обнаружено 7 перфоративных отверстий тонкой кишки, расположенных на участке, соответствовавшем 115 см от баугиниевой заслонки, размером 2,5×3,0 — 3,0×4,0 см и еще 2 отверстия в начальном отделе толстой кишки (1,5×1,5 и 1,5×2,0 см).

У второго пациента кишечная перфорация предшествовала рецидиву заболевания. Она произошла на фоне нормальной температуры тела и отсутствия каких-либо проявлений болезни (на 21-й день ремиссии после перенесенного в средне-тяжелой форме брюшного тифа). Перфорация не имела выраженных клинических проявлений. Лишь через 3 суток появились признаки рецидива брюшного тифа.

Хирургическое вмешательство в обоих случаях включало резекцию пораженных отделов (115 см подвздошной и 26 см начального участка толстой — у первого и 68 и 15 см — у второго пациента) кишки с множественными крупными размерами перфоративными отверстиями. После него у обоих больных быстро прогрессировали острая дыхательная, сердечно-сосудистая, почечная недостаточность и энцефалопатия, которые привели их к смерти.

Морфологические исследования тканей тел умерших с рецидивом болезни, наряду с вышеупомянутыми повреждениями тканей внутренних органов, встречавшимися у всех других погибших, выявили диффузный миокардит и полосы нежной соединительной ткани между мышечными волокнами сердца.

Еще у двух больных брюшным тифом с летальным исходом на третьей неделе кишечные перфорации возникли на 12-й и 14-й дни болезни соответственно. У первого из них через трое суток после ушивания перфоративного отверстия произошло нагноение послеоперационной раны и расхождение хирургических швов. У второго больного через 4 суток (16-й день болезни) после ушивания дефекта подвздошной кишки появилось массивное кишечное кровотечение, а спустя сутки (17-й день болезни) развилась несостоятельность хирургических швов.

После релапаротомии, сопровождавшейся резекцией 62 см тонкой кишки с множественными крупными размерами язвами, находящимися в предперфоративном состоянии, — у первого пациента, и 47 см паренхиматозно-кровооточающей кишки — у второго, развились инфекционно-токсический шок, острая дыхательная и почечная недостаточность, которые на 19 и 21-й дни болезни соответственно привели к смерти.

Морфологические исследования тканей обоих умерших выявили фибринозно-гнойный перитонит, множественные (4 и 6 штук соответственно)

глубокие в предперфоративном состоянии язвы подвздошной кишки, а во втором случае — также и диффузный миокардит.

Двое больных брюшным тифом с летальным исходом госпитализированы на 14-е и 15-е сутки в крайне тяжелом состоянии (в ступоре, с явлениями инфекционно-токсического шока, острой дыхательной и почечной недостаточности). При лапаротомии из брюшной полости эвакуировано 3,0 и 3,5 л гноя соответственно. Выявленная у первого больного брюшнотифозная перфорация была ушита. Однако через 4 суток произошло расхождение хирургических швов и эвентрация кишечника. При повторном оперативном вмешательстве резецировано 67 см с множественными в предперфоративном состоянии язвами подвздошной кишки. У второго больного обнаружены 5 перфоративных отверстий в подвздошной и 3 — в слепой и начальном отделе толстой кишки, выполнена резекция пораженных участков упомянутых органов (85 и 20 см соответственно). В дальнейшем течение инфекционного процесса у обоих пациентов сопровождалось быстрым прогрессированием инфекционно-токсического шока, острой дыхательной и почечной недостаточности и наступлением через 10 и 18 ч соответственно летального исхода.

Посмертные исследования выявили у первого умершего диффузный миокардит, множественные спайки петель тонкой кишки (конгломерат), высокую травматичность ее тканей (способность к разрыву), отек и инфильтрацию всех оболочек органа нейтрофилами, у второго — двустороннюю пневмонию, отличавшуюся наличием в верхнем отделе левого легкого — крупозного, а в нижнем — крупноочагового сливного, справа — субтотально-воспалительного процесса, фибринозный плеврит, тромбоз отдельных сосудов тонкой кишки.

Брюшной тиф с летальным исходом на 3-й неделе у больных, не имевших кишечных перфораций, проявлялся практически теми же клиническими симптомами, тяжестью течения и большинством осложнений, что и у других пациентов. Только в 2 случаях имелись определенные особенности инфекционного процесса.

У одного из них смерть наступила на 17-е сутки рецидива брюшного тифа, возникшего на 12-е сутки после перенесенного в среднетяжелой форме заболевания. Рецидив болезни протекал в тяжелой форме. С 14-го дня начали прогрессировать острая сердечно-сосудистая, дыхательная и присоединившаяся почечная недостаточность, а на 17-е сутки наступил летальный исход. Морфологические особенности поражения внутренних органов у него отличались тромбозом правой легочной артерии и клиновидным некрозом нижней доли правого легкого, а также диффузным миокардитом, сопровождавшимся не только воспалитель-

ными изменениями в мышце сердца, но и наличием в ней нежных полосок соединительной ткани, инфильтрированных лейкоцитами, пристеночным тромбозом полостей сердца, угнетением лимфопоза в селезенке, кровоизлиянием в мышцу сердца и синусы головного мозга.

У второго пациента на 9-е сутки болезни развилось массивное кишечное кровотечение, обусловившее выраженную анемию. Консервативные мероприятия не принесли существенного успеха. На их фоне продолжалось кровотечение и прогрессировала анемия. На 11-й день предпринята лапаротомия, обнаружившая на обширном участке слизистой подвздошной и начального отдела толстой кишки диффузное паренхиматозное кровотечение. После резекции 105 и 32 см соответственно кровоточащих участков указанного органа усилились появившиеся еще до оперативного вмешательства острая сердечно-сосудистая и дыхательная, а также почечная недостаточность, на 16-й день констатирована его смерть.

#### *Брюшной тиф с летальным исходом на 4–5-й неделях болезни*

Брюшной тиф с летальным исходом на 4–5-й неделях болезни (6 человек, в том числе 3 с его рецидивом) характеризовался затяжным, как и у умерших на 2–3-й неделях, тяжелым, с множеством осложнений течением.

У одного из умерших в этот период болезни наблюдали некоторые клинические (гектического типа лихорадка с суточными колебаниями температуры тела, соответствовавшими 3,5–4,0°C, ежедневный озноб при повышении температуры и потливость при ее понижении, ослабление тонов сердца, снижение АД до 100/50–85/35 мм рт. ст.) симптомы сепсиса и электрокардиографические (синусовая аритмия и атриовентрикулярная блокада 4 степени) признаки поражения мышцы сердца. Посмертно у него обнаружены проявления диффузного миокардита, специфические лимфоцитарно-гистиоцитарно-макрофагальные гранулемы в мышце сердца, сосудах печени, селезенке, в корковом слое почек, в головном мозге, множественные бактериальные тромбы в сосудах почек, редукция лимфоидных фолликулов селезенки.

У второго больного заболевание осложнилось на 21-й день перитонитом, в результате некроза мезентериального лимфоузла с последующим развитием инфекционно-токсического шока, который в сочетании с другими осложнениями был причиной его смерти.

В третьем случае смерть наступила на третий день ремиссии брюшного тифа, в результате внезапно развившейся острой сердечно-сосудистой недостаточности. В предшествующий этому период у него выявляли глухость и ослабление сердеч-

ных тонов, значительное снижение артериального давления (105/55–100/50 мм рт. ст.) и voltaжа всех зубцов электрокардиограммы. Посмертно у него диагностированы, наряду с другими осложнениями, резко выраженные явления геморрагического синдрома с кровоизлиянием в дно четвертого желудочка.

У четвертого больного с рецидивом брюшного тифа летальный исход инфекционного процесса наступил на фоне медленно прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности. У него, наряду с клиническими и морфологическими изменениями тканей внутренних органов, встречавшимися у других умерших больных, посмертно обнаружены также и проявления диффузного миокардита в сочетании с кардиосклерозом.

У двух других пациентов (один из них с рецидивом брюшного тифа) заболевание осложнилось на 18-е и 23-е сутки соответственно множественными, а у пациента с рецидивом брюшного тифа – повторными (на 9-е сутки – единичными, а на 23-е – множественными больших размеров) кишечными перфорациями подвздошной кишки на участках протяженностью, соответствовавшей 62,0 – при первичном заболевании и 200,0 см – при его рецидиве. В обоих случаях кишечные перфорации сопровождались развитием гнойного перитонита, а также в первом из них – кровоизлияниями в эпикард, эндокард, ткани почек и тромбозом их сосудов, а во втором – стазами и скоплением микробов в сосудах головного мозга, массивными кровоизлияниями в почки с разрывами их капсулы и некрозом почечных канальцев (нефронекроз).

### Заключение

Приведенные в статье материалы свидетельствуют, что брюшной тиф с летальным исходом у мужчин молодого возраста, страдавших выраженной трофологической недостаточностью организма и находившихся на протяжении сравнительно продолжительного времени в экстремальных условиях, имел крайне тяжелое течение с многими практически не встречающимися в современную эпоху проявлениями инфекционного процесса и его осложнениями. Это в первую очередь касается поражения центральной нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, а также сравнительно частого образования специфических гранул в тканях ряда внутренних органов, а в отдельных случаях – с развитием клинически выраженного сепсиса.

Интоксикация у умерших больных характеризовалась не только традиционными для брюшного тифа изменениями, в том числе инфекционно-токсической энцефалопатией, но и некоторыми очаговыми симптомами со стороны центральной нервной системы.

Поражение органов дыхания сопровождалось с первых дней бронхитом, иногда – и тонзиллитом (ангина Дюге), а затем – у подавляющего большинства также двусторонним, как правило, крупноочаговым, сливного характера (с одной из сторон – суб- или тотальным), у некоторой части больных – абсцедирующим воспалением легких, часто сочетавшимися с экссудативным, реже – фибринозным плевритом и резко выраженными симптомами дыхательной недостаточности.

Повреждения желудочно-кишечного тракта характеризовались обширностью и глубиной изменений тканей различных органов.

Изменения печени, кроме традиционно наблюдаемого при этом заболевании ее увеличения, проявлялись дистрофическими изменениями гепатоцитов, вплоть до некроза отдельных клеток и реактивным гепатитом.

Поражение кишечника проявлялось распространенным энтеритом, который у умерших на 3–5-й его неделях сопровождался отеком и инфильтрацией нейтрофилами не только слизистой, но и других оболочек тонкой, а в третьей части оперированных в этот период по поводу кишечных перфораций – также и начального отдела толстой кишки. У одного из ушедших из жизни на 2-й неделе и почти у половины – на 3–5-й неделях болезни оно осложнялось малосимптомными кишечными перфорациями. Меньше, чем в трети случаев перфорации были единичными, незначительных размеров (диаметром 0,5–1,0 см), а у остальных – множественными, крупными (до 2,5×4,0 см), располагавшимися на участке подвздошной кишки протяженностью до 200,0 см от илеоцекального угла. Практически у половины больных с кишечными перфорациями брюшной тиф был его рецидивом, а повреждения тонкой, а нередко и начального отдела толстой кишки у этой категории больных являлись обширными. Также практически у половины больных с рецидивом болезни это осложнение заболевания возникало повторно с интервалом 5–7 дней. Кишечные перфорации всегда осложнялись перитонитом. Перитонит развивался и в результате некроза мезентериальных лимфоузлов.

Изменения сердечно-сосудистой системы у умерших на 1-й неделе болезни сопровождались тахикардией, которая, как правило, была одним из первых симптомов инфекционно-токсического шока, а у ушедших из жизни в более поздний период – относительной брадикардией, сменявшейся за 5–12 суток до наступления летального исхода значительным увеличением частоты пульса, а также и другими симптомами острой сердечно-сосудистой недостаточности, часто – в сочетании с почечной. Посмертно у всех умерших диагностированы дистрофические изменения кардиомио-

цитов, а с летальным исходом на 2–5-й неделях болезни — также в большинстве случаев не выявленным при жизни очаговым или диффузным миокардитом. У ушедших из жизни больных с рецидивом брюшного тифа миокардит всегда носил диффузный характер и всегда сочетался с явлениями начинающегося кардиосклероза.

У всех умерших посмертно обнаружены различной выраженности симптомы геморрагического (тромбогеморрагического) синдрома, который нередко был значительным и являлся непосредственной причиной их смерти. Это массивные, часто не поддававшиеся коррекции консервативными методами кишечные кровотечения, которые у всех оперированных по этому поводу носили диффузный паренхиматозный характер. У остальных он проявлялся кровоизлияниями в жизненно важные органы или центры организма.

У шестой части умерших на 2–3-й и у трети — на 4–5-й неделях болезни развивались брюшнотифозные гранулемы в мышце сердца, печени, почках, селезенке, а у 2 — и по ходу сосудов головного мозга (брюшнотифозный энцефалит). Иногда у умерших этой подгруппы посмертно выявляли бактериальные тромбы в сосудах почек.

У подавляющего большинства ушедших из жизни больных диагностированы различные проявления отека-набухания тканей головного мозга.

Сопоставление клинических проявлений, течения и осложнений брюшного тифа у представленных в настоящей статье пациентов с клиникой тяжелых форм заболевания, наблюдавшегося в прошлые века, свидетельствует о том, что в анализируемых случаях были не просто пневмотиф или колотиф, а их сочетания, осложненные глубоким поражением сердечно-сосудистой, гепатобилиарной систем, нередко — специфическим или смешанной этиологии сепсисом, а при рецидивах инфекционного процесса — также развитием кардиосклероза.

Как упомянуто выше, наблюдавшиеся больные страдали выраженной трофологической недостаточностью организма и продолжительное время подвергались воздействию экстремальных факторов, связанных с участием в боевых действиях. Известно, что упомянутые факторы крайне неблагоприятно влияют на иммунную систему, ее функциональное состояние, механизмы неспецифической резистентности организма и способствуют неблагоприятному течению инфекционного процесса [17–19].

В вышеприведенных условиях патогенное действие возбудителей брюшного тифа, его эндотоксина и других бактериальных и небактериальных (эндогенных) поражающих организм факторов резко возрастает. В связи с этим у каждого из умерших на 1-й неделе брюшного тифа, выявляли до 4–6, на 2-й — 6–8 и в более поздний период —

9–11 осложнений. Однако в связи с тяжелым состоянием пациентов и некоторыми другими объективными обстоятельствами большая часть из них диагностировалась только посмертно. В результате лечебные мероприятия в отношении них не проводились. В то же время многие из этих осложнений (критических состояний) способны самостоятельно вызывать неблагоприятный исход болезни, а в совокупности — ускорять его развитие и быть причиной безуспешности мероприятий интенсивной терапии и реанимации.

Приведенные материалы свидетельствуют о необходимости разработки и применения определенной тактики и стратегии в отношении обследования, ведения, лечения больных брюшным тифом и медицинской реабилитации переболевших из числа людей с выраженной трофологической недостаточностью организма, находившихся в экстремальных условиях жизни. Они должны учитывать не только тяжесть инфекционного процесса, наличие выраженного дефицита массы тела организма, но и значительной недостаточности иммунной системы и факторов неспецифической его резистентности, способствующих глубокому и обширному поражению практически всех, в том числе жизненно важных, органов и систем макроорганизма. Особое внимание в этом отношении должно уделяться пациентам с рецидивом заболевания, при котором упомянутые более глубокие, обширные и многообразные изменения (повреждения) сопровождаются развитием малосимптомного и часто не диагностируемого при жизни диффузного миокардита, сочетающегося с явлениями развивающегося кардиосклероза, а также сравнительно частой возможностью возникновения у них повторных обширных кишечных перфораций.

#### Литература

1. Агафонов, В.И. Эпидемиология тифо-паратифозных инфекций и их профилактика в войсках / В.И. Агафонов, Д.Т. Хохлов, М.А. Золочевский // Воен.-мед. журн. — 1984. — № 6. — С. 36–39.
2. Постовит, В.А. Брюшной тиф и паратифы А и В / В.А. Постовит. — Л.: Медицина, 1988. — 240 с.
3. Розенберг, Н.К. Брюшной тиф / Н.К. Розенберг — Л. — М.: ОГИЗ, 1936. — С. 5–65.
4. Зверев, Е.И. Тифо-паратифозные заболевания в прошлом и настоящем / Е.И. Зверев. — М.: Медицина, 1967. — 272 с.
5. Падалка, Б.Я. Брюшной тиф / Б.Я. Падалка. — Киев: ОГИЗ, 1947. — 152 с.
6. Рагоза, Н.И. Клиническая характеристика брюшного тифа в Ташкенте / Н.И. Рагоза, А.П. Каценович. — Ташкент, 1935. — Ч. 1. — С. 17–112.
7. Волжанин, В.М. Брюшной тиф и паратифы А и В / В.М. Волжанин // Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в республике Афганистан : труды Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. — СПб., 1993. — Т. 233. — С. 17–22.

8. Белозеров, Е.С. Брюшной тиф и паратифы / Е.С.Белозеров, Н.В. Продолюбов. — Л.: Медицина, 1978. — 320 с.
9. Казанцев, А.П. Клиника, диагностика и лечение брюшного тифа и паратифов А и В / А.П. Казанцев // Воен.-мед.журн. — 1975. — № 7. — С. 42—46.
10. Покровский, В.И. Причины летальности при современном течении брюшного тифа / В.И. Покровский, А.В. Змызгова, М.С. Абдулаходжаева // Брюшной тиф и паратифы. — Ставрополь, 1981. — С. 87—89.
11. Подлевский, А.Ф. Брюшной тиф / А.Ф.Подлевский. — Л.: Медицина, 1972. — 215 с.
12. Лобзин, Ю.В. Факторы риска и их значимость в развитии критических состояний у больных брюшным тифом / Ю.В. Лобзин, А.Н. Коваленко // Материалы V науч.-практ.конф. «Актуальные вопросы диагностики и лечения в многопрофильном лечебном учреждении». — СПб., 2001. — С. 86—87.
13. Жданов, К.В. Клинические проявления диагностика и лечение брюшного тифа у лиц молодого возраста в организованном коллективе / К.В. Жданов [и др.] // Воен.-мед.журн. — 2006. — № 8. — С. 33—39.
14. Перепелкин, В.С. Уроки борьбы с кишечными инфекциями в период войны в Афганистане / В.С. Перепелкин [и др.] // Воен.-мед.журн. — 1991. — № 7. — С. 27—35.
15. Косачев, И.Д. Хирургическая помощь инфекционным больным. Брюшной тиф / И.Д. Косачев // Опыт оказания медицинской помощи инфекционным больным ограниченного контингента советских войск в республике Афганистан : труды Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова. — СПб., 1993. — Т. 233. — С. 158—160.
16. Бобин, А.Н. Осложнения и непосредственные причины смерти при брюшном тифе / А.Н. Бобин, Н.Д. Клочков, Н.В. Богомолов // Воен.-мед.журн. — 1993. — № 3. — С. 49—52.
17. Скримшоу, Н.С. Взаимодействие питания и инфекции / Н.С. Скримшоу, К.Э. Тейлор, Дж.Э. Гордон // Серия монографий ВОЗ, 357. — Женева — М., 1971. — С. 337.
18. Ляшенко, Ю.И. Особенности оказания медицинской помощи инфекционным больным в условиях жаркого климата и горно-пустынной местности // Воен.-мед.журн. — 1991. — № 7. — С. 31—35.
19. Ляшенко, Ю.И. Принципы и методы иммунотерапии / Ю.И. Ляшенко // Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина. — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб.: Фолиант, 2011. — С. 107—124.
20. Петров, Р.В. Иммунология / Р.В. Петров. — М.: Медицина, 1987. — 416 с.
4. Zverev E.I. Tifo-paratifozyne zabojevanija v proshlom i nastojashhem / E.I.Zverev.- M.: Medicina, 1967. — 272 s.
5. Padalka B.Ja. / Brjushnoj tif / B.Ja.Padalka. Kiev: OGIZ, 1947.- 152 s.
6. Ragoza N.I., Kacenovich A.L. / Klinicheskaja harakteristika brjushnogo tifa v Tashkente. N.I.Ragoza, A.P.Kacenovich. Brjushnoj tif.- Tashkent, 1935.- Ch.1.- S. 17 — 112.
7. Volzhanin V.M. Brjushnoj tif i paratify A i V / V.M.Volzhanin // Opyt okazaniya medicinskoj pomoshhi infekcionnym bol'nym ogranichenogo kontingenta sovetskih vojsk v respublike Afganistan: Trudy Voenno-medicinskoj akademii im. S.M.Kirova.- SPb., 1993.- T.233.- S.17 — 22.
8. Belozеров E.S., Prodolobov N.V. Brjushnoj tif i paratify / E.S.Belozеров, N.V.Prodolobov.- L.: Medicina, 1978.- 320 s.
9. Kazancev A.P. Klinika, diagnostika i lechenie brjushnogo tifa i paratifov A i V / Kazancev A.P.// Voen.-med.zhurn.- 1975.- № 7.- S.42 — 46.
10. Pokrovskij V.I., Zmyzгова A.V., Abdulahodzhaeva M.S. Prichiny letal'nosti pri sovremennom techenii brjushnogo tifa / V.I.Pokrovskij, A.V.Zmyzгова // Brjushnoj tif i paratify.- Stavropol', 1981.- S.87 — 89.
11. Podlevskij A.F. Brjushnoj tif / A.F.Podlevskij. — L.: Medicina, 1972.- 215 s.
12. Lobzin Ju.V. Faktory riska i ih znachimost' v razvitii kriticheskikh sostojanij u bol'nyh brjushnym tifom / Ju.V.Lobzin, A.N.Kovalenko // Materialy V nauch.-prakt.konf. «Aktual'nye voprosy diagnostiki i lechenija v mnogoprofil'nom lechebном uchrezhdenii»: SPb.: 2001.- S.86 — 87.
13. Zhdanov K.V. Volzhanin V.M., Kovalenko A.N., Shishkin M.K., Karpov A.V., Murachev, Kondratenok V.A. Klinicheskie projavlenija diagnostika i lechenie brjushnogo tifa u lic molodogo vozrasta v organizovannom kollektive / K.V. Zhdanov, V.M. Volzhanin, A.N. Kovalenko, M.K. Shishkin, A.V.Karpov, Murachev, V.A.Kondratenok // Voen.-med.zhurn. — 2006.- № 8.- S.33 — 39
14. Perepelkin V.S. Uroki bor'by s kishhechnymi infekcijami v period vojny v Afganistane / V.S.Perepelkin, V.F.Korol'kov, Kolkov V.D., Mandrik V.A // Voen.-med.zhurn.- 1991.- № 7.- S. 27 — 35.
15. Kosachev I.D. Hirurgicheskaja pomoshh' infekcionnym bol'nym. Brjushnoj tif // Opyt okazaniya medicinskoj pomoshhi infekcionnym bol'nym ogranichenogo kontingenta sovetskih vojsk v respublike Afganistan: Trudy Voenno-medicinskoj akademii im. S.M.Kirova.- SPb., 1993.- T.233.- S.158 — 160.
16. Bobin A.N. Oslozhenija i neposredstvennye prichiny smerti pri brjushnom tife / A.N.Bobin, N.D.Klochkov, N.V.Bogomolov // Voen.-med.zhurn.- 1993.- № 3.- S.49 — 52.
17. Skrimshou N.S. Vzaimodejstvie pitaniya i infekcii (per. s angl.) / N.S.Skrimshou, K.Je.Tejlор, Dzh.Je.Gordon. Serija monografij VOZ, 3 57, Zheneva. M., 1971.- S.337.
18. Ljashenko Ju.I. Osobennosti okazaniya medicinskoj pomoshhi infekcionnym bol'nym v uslovijah zharkogo klimata i gornopustynnoj mestnosti // Voen.-med.zhurn.- 1991.- № 7.- S.31 — 35.
19. Ljashenko Ju.I. Principy i metody immunoterapii / Ju.I.Ljashenko // Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam / Pod red. Ju.V.Lobzina. — 4-е изд., dop. i pererab. — SPb, Foliant. 2011.- S.107 — 124.
20. Petrov R.V. Immunologija / R.V. Petrov.- M.: Medicina, 1987. — 416 s.

#### References

1. Agafonov V.I. Jependiologija tifo-paratifozyh infekcij i ih profilaktika v vojskah / V.I.Agafonov, D.T.Hohlov, M.A.Zolochevskij // Voen.-med.zhurn.- 1984. — № 6.- S.36-39.
2. Postovit V.A. Brjushnoj tif i paratify A. i V / V.A.Postovit.- L.: Medicina, 1988. — 240 s.
3. Rozenberg N.K. Brjushnoj tif / N.K.Rozenberg — Leningrad-Moskva: OGIZ, 1936.- S.5 — 65.

#### Автор:

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26.

## ТУБЕРКУЛЕЗНЫЙ МЕНИНГИТ У ДЕТЕЙ: СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ДИАГНОСТИКЕ

Л.В. Ключкова, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая

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

### Tuberculosis meningitis in children: modern requirements to diagnostics

L.V. Klochkova, M.E. Lozovskaja, E.B. Vasilyeva, Yu.A. Yarovaja

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

#### Резюме

*Цель:* проанализировать причины поздней диагностики и особенности течения туберкулезных менингитов у детей на современном этапе.

*Материалы и методы:* изучены данные официальной статистики частоты туберкулезных менингитов у детей по Российской Федерации за 17 лет (2000–2016 гг.), изучены частота, особенности течения и диагностики туберкулезных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за 12 лет (2005–2016 гг.).

*Результаты:* в Российской Федерации за 2000–2016 гг. число туберкулезных менингитов у детей снизилось с 51 до 13 случаев в год. В Санкт-Петербурге с 2005 по 2016 г. имело место 7 случаев туберкулезного менингита у детей, из них умерли 4 ребенка, выжили — 3. Предрасполагающими факторами к развитию туберкулезного менингита были возраст до 3 лет (5 из 7 детей), наличие семейного туберкулезного контакта (6 из 7), отсутствие вакцинации БЦЖ (5 из 7 детей), плохие социальные условия (5 из 7). У 3 из 7 детей туберкулезный менингит развился на фоне ВИЧ-инфекции. В настоящее время появились новые методы верификации туберкулезной инфекции (Диаскинтест, QuantiFERON-TB Gold, T-SPOT.TB), быстрые методы идентификации МБТ (полимеразная цепная реакция, посев материала на МБТ на жидкие питательные среды в автоматизированном комплексе Bactec). Однако редкость случаев туберкулезного менингита привела к отсутствию фтизиатрической настороженности, поздней диагностике туберкулезного менингита и летальным исходам. Приведены 3 случая из клинической практики.

*Заключение:* для улучшения исходов туберкулезных менингитов необходимо повысить фтизиатрическую настороженность в учреждениях общей лечебной сети, особенно в отношении детей из групп риска; уметь устанавливать факт инфицирования МБТ, применяя современные методы; использовать все методы этиологической диагностики, включая новые быстрые методы ПЦР и Bactec, как в ликворе, так и в других материалах; без промедления назначать противотуберкулезные препараты при подозрении на туберкулезный менингит.

**Ключевые слова:** туберкулезный менингит, дети, иммунодиагностика, лабораторная диагностика.

#### Abstract

*The aim:* to analyze reasons of late diagnostics and course specifics of tuberculosis meningitis (TBM) in children in Saint Petersburg, Russia.

*Materials and methods:* Data was obtained from the Russian official statistics on the frequency of childhood tuberculosis meningitis in 2000-2016. We also analyzed the frequency, the course and the diagnostic specifics of tuberculosis meningitis in children in 2005–2016 in Saint Petersburg.

*Results and discussion:* In the Russian Federation the number of children diagnosed with tuberculosis meningitis per year was reduced from 51 in 2000 to 13 in 2016. In Saint Petersburg over the period of 2005 to 2016 there were seven registered cases of childhood tuberculosis meningitis. Unfortunately only three children out of seven in Saint Petersburg tuberculosis meningitis cases survived. The main factors associated with tuberculosis meningitis in children were young age, children three years old and younger (5 out of 7 children), the presence of a TB patient in the family (6 out of 7 children), lack of BCG vaccination (5 out of 7 children), and poor socio-economic situation (5 out of 7 children). Three out of seven children developed tuberculosis meningitis after becoming HIV positive.

The following methods of tuberculosis meningitis diagnostics exist in Russia: Diaskintest, PCR, and Bactec culture tests for Mycobacterium tuberculosis. QuantiFERON-TB Gold and T-SPOT.TB are available but too expensive for most patients. However, a low prevalence of tuberculosis meningitis cases resulted in insufficient attention to TBM, late diagnostics and fatal cases. Three clinical cases were analyzed.

*Conclusion:* To improve tuberculosis meningitis treatment outcomes it is necessary to raise awareness of TB infection among treatment providers, especially when evaluating high risk children population. It is critical to determine presence of latent Mycobacterium tuberculosis, use all etiological diagnostic methods, including PCR and Bactec, when analyzing cerebrospinal fluid and other specimen, and initiate anti-TB treatment immediately when tuberculosis meningitis is suspected.

**Key words:** Tuberculosis meningitis, children, immunodiagnosics, laboratory diagnostics.

## Введение

Туберкулезный менингит — специфическое воспаление мозговых оболочек (мягкой и паутинной), вызываемое микобактериями туберкулеза (МБТ). У детей 0–14 лет среди всех случаев заболевания туберкулезом менингит составляет 0,4%. [1]. Поражение нервной системы является одним из наиболее тяжелых вариантов генерализации и прогрессирования первичной туберкулезной инфекции и основной причиной смертности от туберкулеза в детском возрасте [2–4]. Так, по данным Н.Г. Камаевой и Ю.П. Чугаева [5], из 52 изученных аутопсий умерших от туберкулеза детей в 34 наблюдениях (63%) имело место специфическое поражение мозговых оболочек. Отмечается высокий уровень инвалидизации детей, перенесших туберкулезный менингит [6, 7]. Группой повышенного риска по заболеванию туберкулезным менингитом являются дети раннего возраста. В современных условиях туберкулезный менингит у детей до 3 лет продолжает протекать крайне тяжело и часто сопровождается вовлечением в процесс других органов и систем (84,3%) [8]. В Российской Федерации с начала XXI в. отмечается снижение случаев туберкулезных менингитов в абсолютных цифрах с 51 до 13 [9].

Туберкулезный менингит по характеру воспалительного процесса в оболочках и спинномозговой жидкости относится к серозным менингитам. В этиологической структуре серозных менингитов микобактерии туберкулеза (МБТ) составляют не более 1%, тогда как преобладают энтеровирусы (61%), герпес-вирусы (7%), вирус клещевого энцефалита (6%), боррелии (10%), иерсинии (2%) [10]. Нередко мысль о туберкулезной природе менингита возникает только после того, как больной длительное время получал без желаемого результата антибиотики широкого спектра действия по поводу предполагаемого менингита или менингоэнцефалита другой этиологии [11]. В связи с этим при наличии у ребенка менингита неясной этиологии туберкулезный менингит должен быть включен в диагностический ряд с первых дней заболевания [12–14]. Поздняя диагностика туберкулезного менингита и, следовательно, несвоевременное начало лечения (позднее 10-го дня заболевания) уменьшают шансы на выздоровление и приводят к летальному исходу [15]. В последние годы появились новые методы диагностики латентной туберкулезной инфекции и локальных форм туберкулеза легочной и внелегочной локализации. Это, в первую очередь, внутрикожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, разработанным отечественными учеными в 2008 г., — препаратом Диаскинтест, который содержит два антигена вирулентной *Mycobacterium tuberculosis* — ESAT-6

и CFP-10, отсутствующие у вакцинного штамма *Mycobacterium bovis* BCG, а также тесты *in vitro*, использующие эти же антигены: QuantiFERON-TB Gold (QFT) «Cellestis» (Австралия) и T-SPOT.TB «Oxford Immunotec» (Великобритания). Также во фтизиатрии в последние годы внедрены молекулярно-генетические методы экспресс-диагностики МБТ, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), ускоренный культуральный метод детекции МБТ на жидких питательных средах в автоматизированном комплексе Bactec. Применение всех этих методов при туберкулезном менингите представлены в единичных научных работах [16–19].

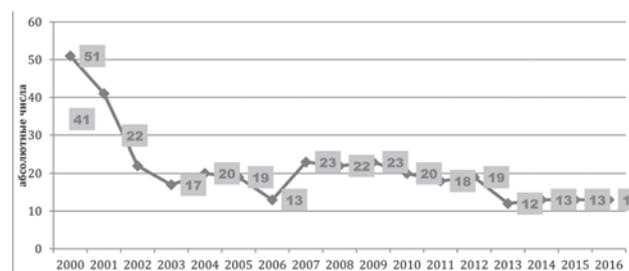
**Цель исследования** — проанализировать причины поздней диагностики и особенности течения туберкулезных менингитов у детей на современном этапе.

## Материалы и методы

Изучены данные официальной статистики частоты туберкулезных менингитов у детей по РФ за 17 лет (1995–2016 гг.), изучены частота, особенности течения и диагностики туберкулезных менингитов у детей в Санкт-Петербурге за 12 лет (2005–2016 гг.). Приведены 3 клинических примера.

## Результаты и обсуждение

По данным М.В. Шиловой (2015), число детей, заболевших туберкулезом мозговых оболочек, в РФ в 2014 г. равно 13 (в 2013 г. — 12, в 2012 г. — 19, в 2011 г. — 18, в 2010 г. — 20, в 2009 г. — 23, в 2008 г. — 22, в 2007 г. — 23, в 2006 г. — 22, в 2005 г. — 27, в 2004 г. — 16, в 2003 г. — 36, в 2002 г. — 42, в 2001 г. — 41, в 2000 г. — 51) (рис. 1) [9].



**Рис. 1.** Динамика абсолютного числа детей, заболевших туберкулезным менингитом в России

В 2015–2016 гг. число детей, заболевших туберкулезным менингитом, было таким же — 13. Однако эти сведения неполные, т.к. часть туберкулеза ЦНС и мозговых оболочек регистрируются как диссеминированные формы туберкулеза [9].

В Санкт-Петербурге за период с 2005 по 2016 г. имело место 7 случаев туберкулезного менингита у

детей, из них умерли 4 ребенка, выжили — 3. Двое умерших детей — мигранты, не имевшие регистрации в Санкт-Петербурге. Из 7 заболевших 5 были дети раннего возраста (до 3 лет), один дошкольник 4 лет и один школьного возраста (13 лет). У всех пациентов туберкулезный менингит был проявлением генерализованного туберкулеза, у 3 детей в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Большинство пациентов (5 из 7) были из неблагополучных социально-бытовых условий. У 6 из 7 детей был семейный или родственник туберкулезный контакт с больным бактериовыделителем, но он был установлен уже по факту заболевания ребенка, поэтому профилактические мероприятия не проводились. Вакцинация БЦЖ отсутствовала у 5 из 7 детей. Начиная с 2009 г., для верификации туберкулезной инфекции, в том числе при туберкулезных менингитах, для постановки внутрикожной пробы используется антиген туберкулезный рекомбинантный Диаскинтест (ДСТ) вместо пробы Манту с 2 ТЕ или параллельно с ней. Из 4 пациентов с туберкулезным менингитом, которым был поставлен ДСТ, у 3 детей он имел отрицательный результат и лишь у 1 — положительный (как и проба Манту 2 ТЕ). Это объясняется наличием анергии, обусловленной как тяжелым течением самого туберкулезного процесса, так и наличием ВИЧ-инфекции. Другой инновационный метод иммунодиагностики туберкулеза — квантифероновый тест QuantiFERON-TB Gold (QFT) in vitro (аналог ДСТ) — в 2 случаях туберкулезного

менингита оказался чувствительнее ДСТ и должен обязательно применяться при подозрении на туберкулезную этиологию заболевания. По-прежнему остаются актуальны традиционные методы этиологической диагностики туберкулезного менингита с исследованием всего доступного патологического материала, особенно ликвора: микроскопия с окраской по Цилю — Нильсену, люминесцентная микроскопия в том числе выпадающей фибриновой пленки, посев на жидкие и плотные питательные среды. Учитывая необходимость срочной диагностики, преимущество имеют методы быстрой идентификации МБТ: ПЦР и Bactec (автоматизированный комплекс выращивания МБТ на жидких средах). ПЦР ликвора позволяет подтвердить диагноз в течение 1 — 2 дней. К сожалению, все случаи летальных исходов имели место при поздней диагностике туберкулезного менингита, причем врачам не приходила в голову сама мысль о возможной туберкулезной этиологии заболевания. Об этом свидетельствует тот факт, что у 2 детей генерализованный туберкулез, осложненный туберкулезным менингитом, был диагностирован посмертно в нетуберкулезных стационарах города.

Алгоритм диагностики туберкулезного менингита поможет практическому врачу заподозрить специфический процесс ЦНС и своевременно принять правильное решение (рис. 2).

При поступлении в стационар пациента с менингеальным синдромом, как и с любой другой па-

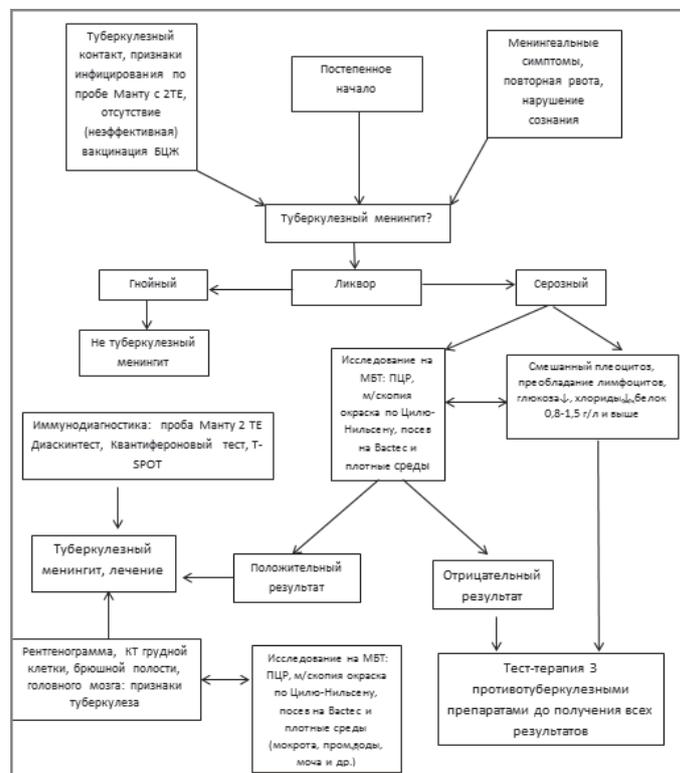


Рис. 2. Алгоритм диагностики туберкулезного менингита

тологией, подозрительной на туберкулез, в приемном покое обязательно выполняется клинический минимум обследования на туберкулез, принятый еще в середине прошлого столетия (клинический анализ крови, общий анализ мочи, рентгенограмма грудной клетки, проба Манту 2ТЕ, посев мокроты или промывных вод бронхов на МБТ). Устанавливаются контакты с больными туберкулезом, особенно это имеет значение у детей раннего возраста, проживающих в семейном контакте с бактериальными родителями или другими родственниками. Выясняются данные о проведении вакцинации и ревакцинации БЦЖ с оценкой постпрививочных знаков на плечиках ребенка, а также оценивается динамика туберкулиновых проб Манту с 2 ТЕ (эти данные зафиксированы в сертификате профилактических прививок). Анализ полученных сведений позволяет врачу установить факт инфицирования МБТ или подтвердить поствакцинную аллергию. В современных условиях обязательным компонентом диагностики туберкулеза любой локализации является постановка внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (белок СFP10-ESAT6 0,2 мкг) – препаратом Диаскинтест (ДСТ) [20]. Если пациент оказывается зараженным МБТ, то постепенное начало заболевания, сопровождающееся общеинфекционными симптомами, появление рвоты в конце первой недели заболевания (продромальный период), а в дальнейшем развитие типичной картины менингита – период раздражения ЦНС (положительные менингеальные симптомы, поражение черепно-мозговых нервов, фебрильная лихорадка, гиперестезия, рвота, нарушение сознания) позволяют на основании исследования спинномозговой жидкости (СМЖ) заподозрить, а в дальнейшем установить диагноз туберкулезного менингита.

При ликвородиагностике необходимо обратить внимание на цитоз 200 – 300 клеток в 1 мкл, белок повышен до 0,8 – 1,5 г/л и выше, лимфоциты 60 – 70%, нейтрофилы 30 – 40%, снижение глюкозы и хлоридов (глюкоза 1,0 – 1,5 ммоль/л, хлориды 90 – 100 ммоль/л), выпадение нежной фибринозной пленки при стоянии ликвора в течение 6 – 12 – 24 ч, провести поиски МБТ методами микроскопии и посева. Поможет в диагностике ПЦР исследование не только СМЖ, но и промывных вод бронхов, желудка, мочи и других патологических материалов, а также посева на жидкие питательные среды. Положительные результаты ДСТ свидетельствуют в пользу наличия туберкулезной инфекции и туберкулезной природы менингита, однако отрицательные результаты ДСТ и пробы Манту с 2ТЕ не отрицают туберкулезной его этиологии в силу вторичной анергии, характерной для генерализованных форм туберкулеза, наличия сопутствующей ВИЧ-инфекции. Поэтому, наряду с внутрикож-

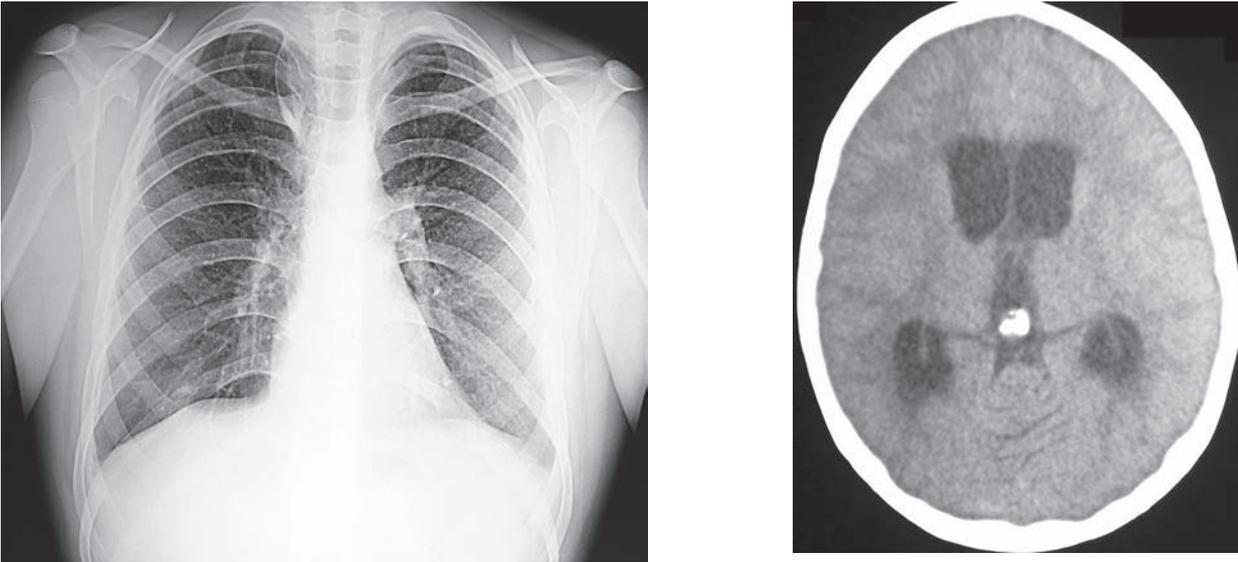
ными пробами, целесообразно использовать диагностические тесты *in vitro*, основанные на высвобождении Т-лимфоцитами крови интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ). В настоящее время для иммунодиагностики туберкулеза в Российской Федерации используются два таких теста: QuantiFERON-TB Gold (Cellestis, Австралия) или Квантифероновый тест и T-SPOT.TB (Англия).

Обзорная рентгенограмма грудной клетки, компьютерная томография (КТ) органов грудной и брюшной полостей, головы помогут определить туберкулезные изменения в различных органах (инфильтраты, очаги, кальцинаты). Консультации невролога, окулиста (осмотр глазного дна), фтизиатра окончательно решат вопрос о специфическом процессе. Если диагноз туберкулезного менингита установлен, то сразу же назначается специфическая терапия, включающая 4 противотуберкулезных препарата (ППП). Если результаты обследования в работе, то рекомендуется назначить тест-терапию из 3 препаратов, не дожидаясь их получения.

#### *Клинический пример № 1*

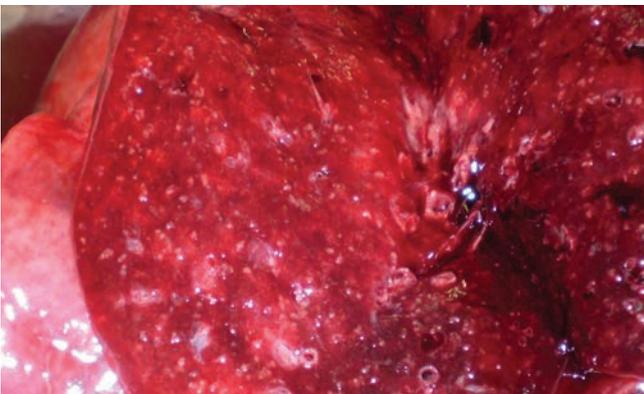
Мальчик 13 лет из неустановленного туберкулезного контакта, удовлетворительных социальных условий, привит вакциной БЦЖ в роддоме, рубчик 5 мм. Результаты туберкулиновой пробы Манту в течение всей жизни сомнительные (папула 2 – 3 мм), в год заболевания папула 5 мм. Начало заболевания постепенное, под маской повторных ОРВИ в течение 6 мес. Появление суставного синдрома, лихорадки  $t = 39^\circ$ . Госпитализирован с диагнозом «Ювенильный хронический артрит? Хронический тонзиллит». Диагноз стационара: «Рецидивирующая стрептококковая инфекция, острая дистрофия миокарда, течение артрита, бактериальный эндокардит. На рентгенограмме грудной клетки: утолщена плевра, милиарная диссеминация не оценена (рис. 3). Через 1 месяц пребывания в стационаре развился менингит, был обследован на все возможные инфекции, кроме туберкулеза. Через 1,5 мес. после госпитализации нарастание мозговой симптоматики, заторможенность до сопора, возбуждение с галлюцинациями, брадикардия, судороги, усиление симптомов со стороны черепно-мозговых нервов: отведение левого глаза вверх, разная ширина глазной щели.

Через 2 мес. после госпитализации: кома III, летальный исход. Консультация фтизиатра за сутки до смерти. Исследования ликвора: № 1 (за 2 ½ недели до смерти): белок – 0,5 г/л; цитоз – 11 клеток в 1 мкл, нейтрофилы – 79%, лимфоциты – 21%, посев на стерильность – микрофлора не выделена; № 2 (за 4 дня до смерти): цитоз – 21 клетка в 1 мкл, преобладают лимфоциты, белок 3,0 г/л, хлориды 85,0 ммоль/л (снижены), глюкоза 0,22 ммоль/л



**Рис. 3.** Данные лучевой диагностики (клинический пример № 1): а — рентгенограмма легких: мелкие милиарные очажки по всем легочным полям; б — компьютерная томограмма головного мозга: гидроцефалия

(снижена), микрофлора не высеяна. Патолого-анатомический диагноз: первичный туберкулез легких, подострое течение, в стадии прогрессирования, с лимфогематогенной диссеминацией: множественные милиарные бугорки разной давности в легких (рис. 4); лимфоузлах (паратрахеальных, перибронхиальных, ворот печени); небных миндалинах; печени; почках; туберкулез плевры (со сращением листков); головного мозга (лептоменингит; эпендиматит, хореоидит), с очагами некроза коры больших полушарий, развитием прогрессирующей гидроцефалии (см. рис. 4). Диагноз установлен посмертно и подтвержден гистологическими исследованиями, обнаружением МБТ методом ПЦР в ткани легкого и иммуногистохимическими исследованиями.



**Рис. 4.** Макропрепарат легочной ткани — милиарные очаги (клинический пример № 1)

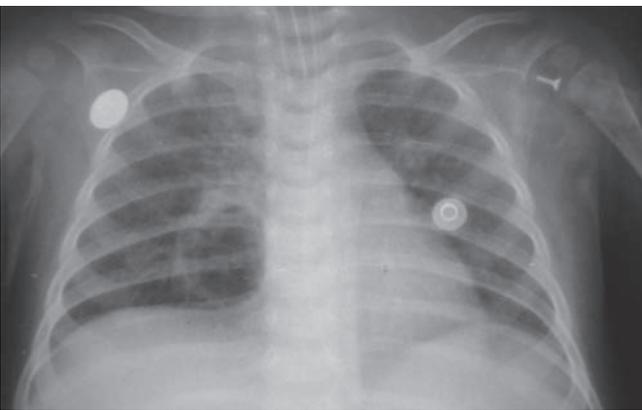
#### *Клинический пример № 2*

Девочка 7 мес. из семьи нелегальных мигрантов из Таджикистана, семейный бацилярный контакт с отцом с рождения. Сведения о туберкулезном контакте до заболевания ребенка не были известны туберкулезному диспансеру, отец от туберкулеза не лечился. Девочка не привита вакциной БЦЖ (отказ матери в родильном доме). Начало заболевания постепенное: в течение месяца отмечались субфебрилитет, вялость, снижение аппетита, кашель. Диагноз направления: ОРВИ, пневмония.

Госпитализирована в стационар с жалобами на температуру 39°C, кашель, насморк, через 7 ч развились генерализованные судороги, была переведена в отделение интенсивной терапии. Состояние тяжелое. Кома I–II ст. Тремор. Дыхание жесткое, влажные хрипы. Гепатоспленомегалия. Менингеальные симптомы положительные. Переведена на ИВЛ со дня поступления. В ликворе цитоз — 195/3 (146 лимфоциты, 49 нейтрофилы), белок — 1,65 г/л, сахар — 1,8 ммоль/л (в крови — 6,11 ммоль/л), хлориды —  $10^8$  ммоль/л. Рентгенограмма грудной клетки — тотальная диссеминация по всем легочным полям (рис. 5) с последующим образованием полости распада в нижней доле правого легкого (рис. 6). Проба Манту 2 ТЕ — отрицательная, Диаскинтест — отрицательный, QuantiFERON-TB положительный. Обнаружена ДНК МБТ методом ПЦР в промывных водах бронхов, желудка, крови, моче, ликворе. Установлен диагноз: «Генерализованный первичный туберкулез: Туберкулез ЦНС

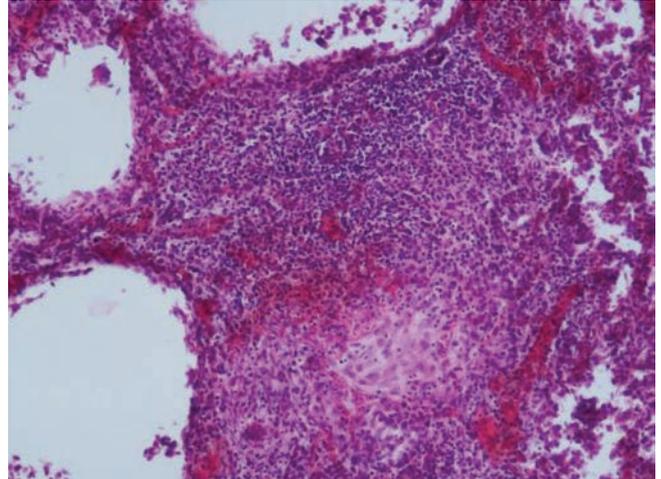


**Рис. 5.** Рентгенограмма грудной клетки — тотальная очаговая диссеминация (клинический пример № 2)



**Рис. 6.** Рентгенограмма грудной клетки — появление полости распада в нижней доле правого легкого (клинический пример № 2)

(менингоэнцефалит), МБТ(+), острый диссеминированный туберкулез легких в фазе распада, МБТ(+), туберкулез внутригрудных лимфоузлов в фазе инфильтрации, туберкулез мезентериальных лимфоузлов, туберкулез почек, МБТ(+). Специфическая терапия 4 противотуберкулезными препаратами проводилась с первого дня пребывания в стационаре. Несмотря на проводимые лечебные и реанимационные мероприятия, девочка умерла через 3 месяца, не приходя в сознание (рис. 7). Основной причиной неэффективного лечения туберкулезного процесса была его поздняя диагностика в фазе развившегося менингоэнцефалита. Фатальное течение заболевания обусловлено длительным массивным туберкулезным контактом с рождения на фоне отсутствия вакцинации БЦЖ, ранним возрастом ребенка, плохими социальными условиями, отсутствием наблюдения в детской поликлинике.

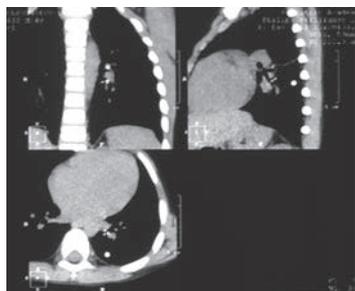


**Рис. 7.** Микрофотография. Гистологическое исследование легких: туберкулезный бугорок в легком. Окраска гематоксилином-эозином. Ув. × 200 (клинический пример № 2)

### *Клинический пример № 3*

Мальчик 4 лет 8 мес., приезжий из г. Новокузнецка, из семейного контакта с отцом, страдавшим ВИЧ-инфекцией и умершим от двустороннего инфильтративного туберкулеза в фазе распада и обсеменения, МБТ(+), когда ребенку было 4 мес. По этому поводу на первом году жизни был проведен курс химиопрофилактики и повторно — в 2 года. Повторный контакт был в 4 года 8 мес. со знакомым отчима, больным генерализованным туберкулезом, туберкулезным менингитом. Ребенок не привит вакциной БЦЖ (у матери ВИЧ-инфекция). Поступил на 2-й неделе заболевания. Состояние тяжелое, вялый, горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Рефлекс Бабинского положительный с обеих сторон, гиперестезия, резко положительные менингеальные симптомы. КТ грудной клетки: кальцинаты во внутригрудных лимфатических узлах и легочной ткани (рис. 8). Проба Манту с 2 ТЕ, папула 12 мм, Диаскинтест папула 17 мм, QuantiFERON-TB 8,679 МЕ/мл (положит.). Ликвор: цитоз 1296/3 (1096 — мононуклеары, 200 нейтрофилы), белок 2,64 г/л, хлориды — 93 ммоль/л, сахар — 0,7 ммоль/л (в крови — 4,4 ммоль/л). Исследование ликвора на МБТ методом ПЦР-отрицательно, методом Bactec — отрицательно. Из пленки в ликворе методом прямой микроскопии с окраской по Цилю — Нильсену получены *M. tuberculosis*. Поставлен диагноз: «Первичный генерализованный туберкулез: туберкулезный менингит (базиллярная форма), МБТ(+), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов бифуркационной и бронхопульмональной групп слева в фазе кальцинации, осложненный очагами отсева

в С6 левого легкого, МБТ (-)». Лечение, начатое с 8-го дня от начала заболевания, привело к полному выздоровлению.



**Рис. 8.** КТ грудной клетки — кальцинаты во внутригрудных лимфоузлах и легочной ткани (клинический пример № 3).

### Заключение

Таким образом, для улучшения исходов туберкулезных менингитов необходимо:

1. Повысить фтизиатрическую настороженность врачей в учреждениях общей лечебной сети, особенно в отношении детей из групп риска.
2. Уметь устанавливать факт инфицирования МБТ, использовать современные методы — Диаскинтест, Квантифероновый тест, T-SPOT, вести поиск туберкулезных контактов путем ФЛГ обследования окружения.
3. Использовать все методы этиологической диагностики, включая быстрые методы ПЦР и Вастес, как в ликворе, так и в других материалах.
4. Обязательно включать туберкулез в дифференциально-диагностический ряд при отсутствии эффекта от неспецифических антибактериальных средств.
5. Без промедления назначать противотуберкулезные препараты при подозрении на туберкулезный менингит, не дожидаясь окончательных результатов обследования.

### Литература

1. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. — М., 2015. — 312 с.
2. Янченко, Е.Н. Туберкулез мозговых оболочек и центральной нервной системы / Е.Н. Янченко // Туберкулез у детей и подростков : руководство для врачей / под ред. Е.Н. Янченко, М.С. Греймер. — СПб.: Гиппократ, 1999. — С.183—197.
3. Кобелева, Я.М., Летальные случаи туберкулеза у детей: клинико-эпидемиологич. данные / Я.М. Кобелева [и др.] // Уральский мед. журн. — 2011. — № 1. — С. 72—76.
4. Чугаев, Ю.П., Клинико-морфологическая характеристика летальных случаев первичного туберкулеза у детей раннего возраста / Ю.П.Чугаев, Л.М. Гринберг // Совершенствование борьбы с туберкулезом и неспецифически-

ми заболеваниями органов дыхания в промышленном регионе: материалы Свердловского филиала НПО «Фтизиопульмонология». — Свердловск, 1991. — С. 96—100.

5. Камаева, Н.Г. Опыт выявления и диагностики туберкулеза мозговых оболочек у детей / Н.Г. Камаева, Ю.П. Чугаев // Медицинский альянс. — 2014. — № 2. — С. 32—38.
6. Bang, N.D. Clinical presentation, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculosis meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study / N.D. Bang, M. Caws, T.T. Truc, T.N. Duong, N.H. Duong, D.T. Ha e.a. // BMC Infect Dis. 2016 Oct 18; 16 (1):573
7. Dhawan, S.R., Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country / S.R. Dhawan, A. Gupta, P. Singhi, N. Sankhyan, P. Malhi, N. Khandelwal // J Child Neurol. 2016 Dec;31(14):1622-1627.
8. Севостьянова, Т.А. Туберкулезный менингит у детей раннего возраста / Т.А. Севостьянова [и др.] // Туберкулез и социально значимые заболевания. — 2014 — № 5 — С. 32—39.
9. Шилова, М.В. Туберкулез в России в 2014 году : монография / М.В. Шилова. — М.: Издательство «Перо», 2015. — 240 с.
10. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы/ Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский Вестник перинатологии и педиатрии — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 9—22.
11. Скрипченко, Н.В. Бактериальные серозные менингиты / Н.В. Скрипченко, М.Н. Сорокина, В.В. Иванова // Бактериальные менингиты у детей. — М.: Медицина, 2003. — С. 229—283.
12. Скрипченко, Н.В. Цереброспинальная жидкость и перспективы ее изучения / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2011. — № 6. — С. 88—97.
13. Вильниц, А.А. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / А.А Вильниц [и др.] // Педиатр. — 2017. — Т. 8. — С. 84.
14. Клочкова, Л.В. Актуальные вопросы современной диагностики туберкулезного менингита у детей на современном этапе / Л.В. Клочкова, М.Э. Лозовская // V юбилейный Балтийский конгресс по детской неврологии : Сборник материалов конгресса / под редакцией профессора В.И. Гузевой. — СПб.: Изд. «Человек и здоровье», 2015. — С.192—193.
15. Туберкулез у детей и подростков : руководство / под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовской. — СПб.: Питер, 2005. — 432 с.
16. Харченко, Г.А. Туберкулезный менингит у детей и подростков / Г.А. Харченко, О.Г. Кимирилова, О.Н.Чабанова // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 1. — С. 47—50.
17. Лозовская, М.Э. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей / М.Э. Лозовская [и др.] // Педиатр. — 2014. — Т. 5, № 3. — С. 46—50.
18. Rumzan, A. Childhood tubercular meningitis: an institutional experience and analysis of predictors of outcome. A. Rumzan., K. Navil, R. Asimi, A. Wani, R. Makhdoomi, A. Jain // Pediatr Neurol. 2013 Jan;48(1):30-5.
19. Vita, S. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. / S. Vita, C. E. Caraffa, M. C. Mascia, F. Mengoni, M.G. Paglia, C. Mancarella, D. Colistra, C. Di Biasi, R.M. Ciardi, C.M. Mastroianni, V. Vullo // BMC Res Notes. 2017 Mar 13;10(1):123.

20. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. — М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. — 36 с.

#### References

1. Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014. — Moscow (Russia), 2015. — 312 p.
2. Yanchenko EN., Greymer MS. Tuberculosis at children and teenagers: The management for doctors. Saint-Petersburg (Russia): Hippocrates; 1999, 336 p.
3. Kobeleva YaM, Greenberg LM, Chugayev YuP, et al. Lethal cases of tuberculosis in children: kliniko-epidemiological data. Ural'skij medicinskij zhurnal. 2011; 1: 72-76.
4. Chugayev YuP, Greenberg LM. The klinikal and morfological characteristic of lethal cases in infants with primary tuberculosis. Sverdlovsk (Russia): Materialy Sverdlovskogo filiala NPO «Ftiziopul'monologija»; 1991; 96-100.
5. Kamayeva NG, Chugayev YuP. The experience of revealing and diagnostics of tubercular meningitis in children. Medicinskij al'jans. 2014; 2: 32-38.
6. Bang ND, Caws M, Bang ND, et al. Clinical presentation, diagnosis, mortality and prognostic markers of tuberculosis meningitis in Vietnamese children: a prospective descriptive study. BMC Infect Dis. 2016; Oct 18; 16 (1):573
7. Dhawan SR, Gupta A, Singhi N, et al. Predictors of Neurological Outcome of Tuberculous Meningitis in Childhood: A Prospective Cohort Study From a Developing Country. J.Child Neurol. 2016 Dec;31(14):1622-1627.
8. Sevostyanova TA, Klimov GV, Shirshov IV, et al. Tubercular meningitis in infants. Tuberkulez i social'no znachimye zabol-evanija. 2014; 5: 32-39.
9. Shilova MV, Tuberculosis in Russia in 2014: Monograph. Moscow (Russia): Pero; 2015.240 p.
10. Skripchenko NV, Ivanova MV, Vilnits AA, Skripchenko EYu Neuroinfections at children tendencies and prospects. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2016; 4: 9-22.
11. Sorokina MN, Ivanova VV., Bacterial meningitis in children. Moscow (Russia): Medicine; 2003. 320 p.
12. Skripchenko NV et al, Cerebrospinal fluid and prospects of its studying Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2011; 6: 88-97.
13. Vilnits AA, Ivanova MV, Skripchenko NV., et al. Kliniko-epidemiological aspects of a generalized meningococcal infection in children and teenagers of St. Petersburg. Pediatr. 2017; 8, 84.
14. Klochkova LV, Lozovskaya ME. Actual issues of modern diagnosis of tubercular meningitis in children at the present stage. Materials of V Baltic congress on children's neurology. Saint-Petersburg; 2015. p.192-193.
15. Korol OI, Lozovskaya ME. Tuberculosis in children and teenagers. Saint-Petersburg (Russia) Piter; 2005. 432 p.
16. Harchenko GA, Kimirilova OG, Chabanova ON. Tubercular meningitis in children and teenagers. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017; 1:47-50.
17. Lozovskaya ME, Belushkov VV, Gurina OP, et al. Comparative evaluation of innovative diagnostic tests for latent and active TB infection in children. Pediatr. 2014; 3:46-50.
18. Rumzan A, Navil K, Asimi R. et al. Childhood tubercular meningitis: an institutional experience and analysis of predictors of outcome. Pediatr Neurol. 2013 Jan;48(1):30-5.
19. Vita S, Caraffa CE, Mascia MC. et al. Immunological diagnosis as an adjunctive tool for an early diagnosis of tuberculous meningitis of an immune competent child in a low tuberculosis endemic country: a case report. BMC Res Notes. 2017 Mar 13;10(1):123.
20. Federal clinical recommendations about diagnostics and treatment of a latent tuberculosis infection in children. Moscow (Russia) ROOI «Zdorov'e cheloveka» 2015. 36 p.

#### Авторский коллектив:

*Клочкова Людмила Владимировна* — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: lklochkova@yahoo.com

*Лозовская Марина Эдуардовна* — заведующая кафедрой фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

*Васильева Елена Борисовна* — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н., доцент, тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: helenchern27@mail.ru

*Яровая Юлия Анатольевна* — доцент кафедры фтизиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)321-33-36, e-mail: julia\_yarovaya@mail.ru

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЗАТРАТ НА ТЕРАПИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С (1 ГЕНОТИП) ПРИ ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

А.В. Рудакова<sup>1,2</sup>, Д.А. Гусев<sup>3</sup>, А.Н. Усков<sup>1</sup>, И.В. Шестакова<sup>4</sup>, Ю.В. Лобзин<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Центр по борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

<sup>5</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

### Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1) with various severity of fibrosis stage

A.V. Rudakova<sup>1,2</sup>, D.A. Gusev<sup>3</sup>, A.N. Uskov<sup>1</sup>, I.V. Shestakova<sup>4</sup>, Yu.V. Lobzin<sup>1,5</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical Academy, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Saint-Petersburg Center for Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup>Moscow State University of Medicine and Dentary named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

<sup>5</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

#### Резюме

Терапия хронического гепатита С (ХГС) с применением безинтерфероновых схем является высокоэффективной при любой степени тяжести фиброза печени.

Цель: оценка эффективности затрат на терапию ХГС комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/гасабувир (ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ) ± рибавирин и анализ ее влияния на бюджет в зависимости от времени начала лечения при разных стадиях развития фиброза печени.

Материалы и методы: анализ эффективности затрат осуществляли на основе марковской модели прогрессирования ХГС. Оценка эффективности затрат проводилась с позиции системы здравоохранения на период дожития и с горизонтом в 10 лет для пациентов мужского пола в возрасте 45 лет. Анализ влияния на бюджет осуществляли с горизонтом 10 лет. Затраты на противовирусные препараты рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ, включенного в Перечень ЖНВЛП на 2018 г. с учетом НДС и средневзвешенной торговой наценки по РФ. При оценке эффективности затрат продолжительность жизни и затраты дисконтировали на 3,5% в год. Анализ влияния на бюджет осуществляли без дисконтирования.

Результаты: при анализе на период дожития коэффициент «затраты/эффективность» для терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин составляет при генотипе 1а 66,71–392,02 тыс. руб./QALY. При генотипе 1b терапия ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ может доминировать над отсутствием противовирусной терапии (т.е. приводить к снижению затрат при увеличении продолжительности жизни) (при F2) или характеризоваться коэффициентом «затраты/эффективность» до 204,22 тыс. руб./QALY (при F0).

#### Abstract

Interferon-free therapy for genotype 1 hepatitis C is highly effective at any severity of liver fibrosis.

The purpose of work was to assess cost-effectiveness and the budget impact of paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir/ritonavir (PTV/OBV/DSV/r) ± ribavirin therapy depending on time treatment initiation at different stages of liver fibrosis.

Materials and methods. The cost-effectiveness analysis was performed from the payer perspective using a Markov model with a lifetime and 10-year time horizon for male patients at the age of 45 years. The budget impact analysis was performed with the horizon of 10 years.

In base case the analysis of PTV/OBV/DSV/r costs was carried out on the basis of estimated price of registration including VAT and the average wholesaler extra charge taking into account population of the Russian Federation.

During cost-effectiveness assessment life expectancy and costs have been discounted for 3,5% a year. The budget impact analysis was performed without discounting.

Results. In the analysis with a lifetime horizon the cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/RTV + ribavirin for patients with genotype 1a is 66,71–392,02 thousand rubles/QALY. For HCV genotype 1b therapy with PTV/OBV/DSV/RTV can dominate over lack of antiviral therapy (i.e. to lead to cost saving at increase in life expectancy) (at F2) or to be up to 204,22 thousand rubles/QALY (at F0).

The cost-effectiveness of PTV/OBV/DSV/RTV ± ribavirin at the 10-year horizon for HCV patients with genotype 1a varies within 575,68–1424,15 thousand rubles/QALY, and for HCV patients with genotype 1b – within 350,05–871,46 thousand rubles/QALY.

The budget impact of PTV/OBV/DSV/RTV ± ribavirin decreases in some cases at earlier purpose of antiviral therapy.

Коэффициент «затраты/эффективность» для терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин при 10-летнем горизонте исследования варьирует у пациентов с генотипом 1a с различной выраженностью фиброза в пределах 575,68–1424,15 тыс. руб./QALY, а у пациентов с генотипом 1b – в пределах 350,05–871,46 тыс. руб./QALY.

Нагрузка на бюджет системы здравоохранения в ряде случаев снижается при более раннем назначении противовирусной терапии. Так, если пациентам с ХГС, обусловленным инфицированием вирусом с генотипом 1a, с фиброзом 3 стадии сразу назначить противовирусную терапию, нагрузка на бюджет снижается на 27,5% по сравнению с ее назначением только при развитии компенсированного цирроза.

**Выводы:** назначение пациентам с ХГС комбинации ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин может рассматриваться как экономически высокоэффективная терапия у пациентов с любой степенью тяжести фиброза печени.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, 1 генотип, пациенты, ранее не получавшие противовирусные препараты, эффективность затрат, анализ влияния на бюджет.

## Введение

Терапия хронического гепатита С (ХГС) с применением безинтерфероновых схем является высокоэффективной при любой степени тяжести фиброза печени. Однако большое количество пациентов, нуждающихся в лечении, и его достаточно высокая стоимость требуют тщательной оценки клинической и экономической эффективности терапии в отдельных группах пациентов.

**Цель исследования** – оценка эффективности затрат на терапию ХГС комбинацией омбитасвир/паритапревир/ритонавир/дазабувир (ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ) ± рибавирин и анализ ее влияния на бюджет в зависимости от времени начала лечения при фиброзе печени различной степени тяжести.

## Материалы и методы

Анализ эффективности затрат осуществляли на основе марковской модели прогрессирования ХГС (рис. 1) [1]. Основные параметры модели представлены в таблице 1. Вероятность нахождения пациентов с ХГС без противовирусной терапии в различных клинических состояниях с течением времени в соответствии с результатами моделирования представлена на рисунке 2. Оценка эффективности затрат проводилась с позиции системы здравоохранения на период дожития и с горизонтом в 10 лет для пациентов мужского пола в возрасте 45 лет. Анализ влияния на бюджет осуществляли с горизонтом 10 лет. Затраты на противовирусные препараты рассчитывались на основе предполагаемой цены регистрации ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ, включенного в Перечень ЖНВЛП на

ру. So, PTV/OBV/DSV/RTV + ribavirin therapy for patients with HCV with fibrosis 3 stage (genotype 1a), decreases budget impact by 27,5% in comparison with its prescription only after development of the compensated cirrhosis.

**Conclusions.** PTV/OBV/DSV/RTV ± ribavirin therapy of HCV (genotype 1) may be considered as economically highly effective therapy for patients with any severity of liver fibrosis.

**Key words:** chronic hepatitis C, genotype 1, naive patients, cost-effectiveness, budget impact analysis.

2018 г. с учетом НДС и средневзвешенной торговой надбавки по РФ (174 тыс. руб. за упаковку без НДС; 214 368 руб./упаковку с учетом НДС и средневзвешенной торговой надбавки по РФ, или 53592 руб./неделю терапии) и медианы зарегистрированных цен на рибавирин с учетом НДС и средневзвешенной торговой надбавки (661 руб. за неделю терапии).

Предполагали, что терапия ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ пациентов с генотипом 1a без цирроза осуществляется в течение 12 недель в комбинации с рибавирином; терапия пациентов с генотипом 1a с компенсированным циррозом осуществляется в течение 24 недель в комбинации с рибавирином; терапия пациентов с генотипом 1b без цирроза осуществляется в течение 8 недель без рибавирина у пациентов без выраженного фиброза (F0–2); терапия пациентов с генотипом 1b с выраженным фиброзом (F3) и компенсированным циррозом (F4) осуществляется в течение 12 недель без рибавирина [2]. Предполагали, что эффективность терапии при инфекции, обусловленной заражением вирусом с генотипом 1a, – 95%, а с генотипом 1b – 98% [1, 3, 4].

Затраты на терапию (без затрат на противовирусные препараты) рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2017 г. (ХГС F0–3 – 5082 руб./год; ХГС F4 – 497 76 руб./год; декомпенсированный цирроз – 178 777 руб./год; гепатоклеточная карцинома – 151 980 руб./год).

При оценке эффективности затрат продолжительность жизни и затраты дисконтировали на 3,5% в год. Анализ влияния на бюджет осуществляли без дисконтирования.

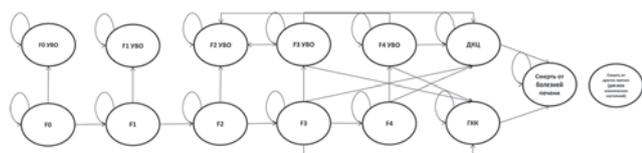


Рис. 1. Модель терапии ХГС

Таблица 1

**Основные параметры модели прогрессирования ХГС [1]**

Параметры	Количественное значение
<b>Вероятности перехода</b>	
F0→F1	0,117
F1→F2	0,085
F2→F3	0,121
F3→F4	0,115
F3→Декомпенсированный цирроз	0,012
F3→Гепатоклеточная карцинома	0,011
F3→Декомпенсированный цирроз при наличии УВО	0
F3→Гепатоклеточная карцинома при наличии УВО	0,00264
F4→Декомпенсированный цирроз	0,039
F4→Гепатоклеточная карцинома	0,024
F4→Декомпенсированный цирроз при наличии УВО	0,00334
F4→Гепатоклеточная карцинома при наличии УВО	0,00576
F4→F2 при наличии УВО	0,082
F4→F3 при наличии УВО	0,076
F3→F2 при наличии УВО	0,267
Декомпенсированный цирроз → Гепатоклеточная карцинома	0,014
Декомпенсированный цирроз → Смерть от болезней печени	0,160
Гепатоклеточная карцинома → Смерть от болезней печени	0,129
<b>Качество жизни пациентов</b>	
F0	0,81
F1	0,81
F2	0,81
F3	0,81
F4	0,76
F0 при наличии УВО	0,87
F1 при наличии УВО	0,87
F2 при наличии УВО	0,87
F3 при наличии УВО	0,87
F4 при наличии УВО	0,87
Декомпенсированный цирроз	0,69
Гепатоклеточная карцинома	0,67

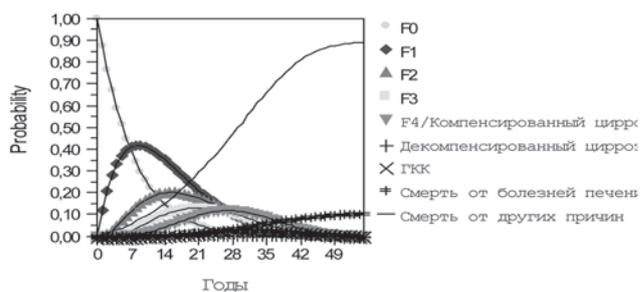


Рис. 2. Переход 45-летних пациентов с ХГС (F0) из одного клинического состояния в другое (без противовирусной терапии); ГКК – гепатоклеточная карцинома

**Результаты и обсуждение**

Количество осложнений ХГС при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин и при отсутствии противовирусной терапии в течение периода дожития пациентов представлено на рисунках 3–6.

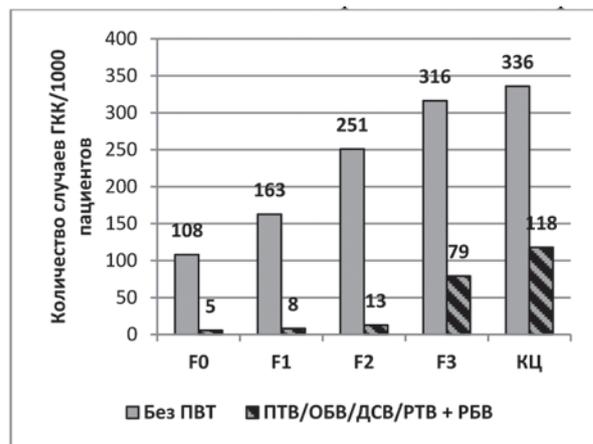
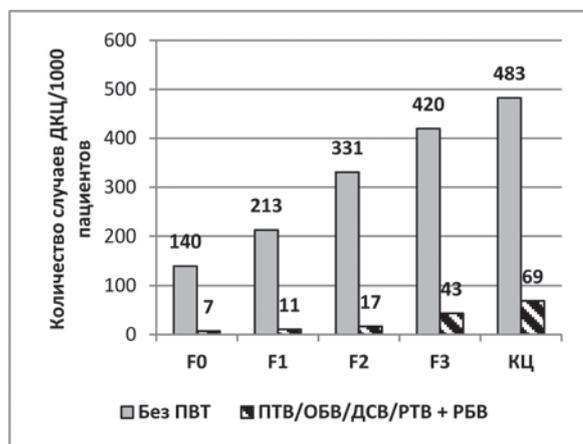
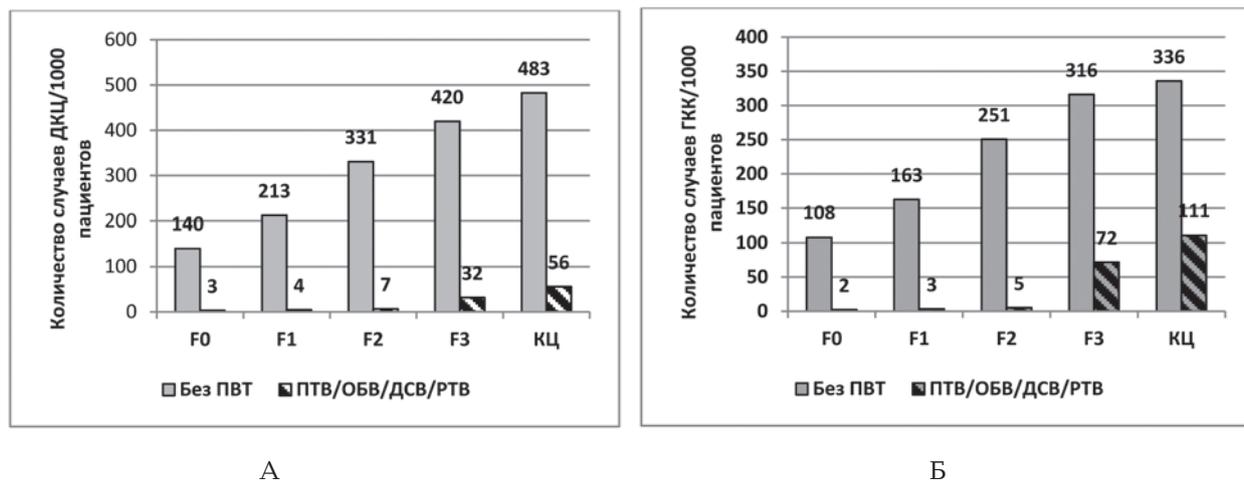
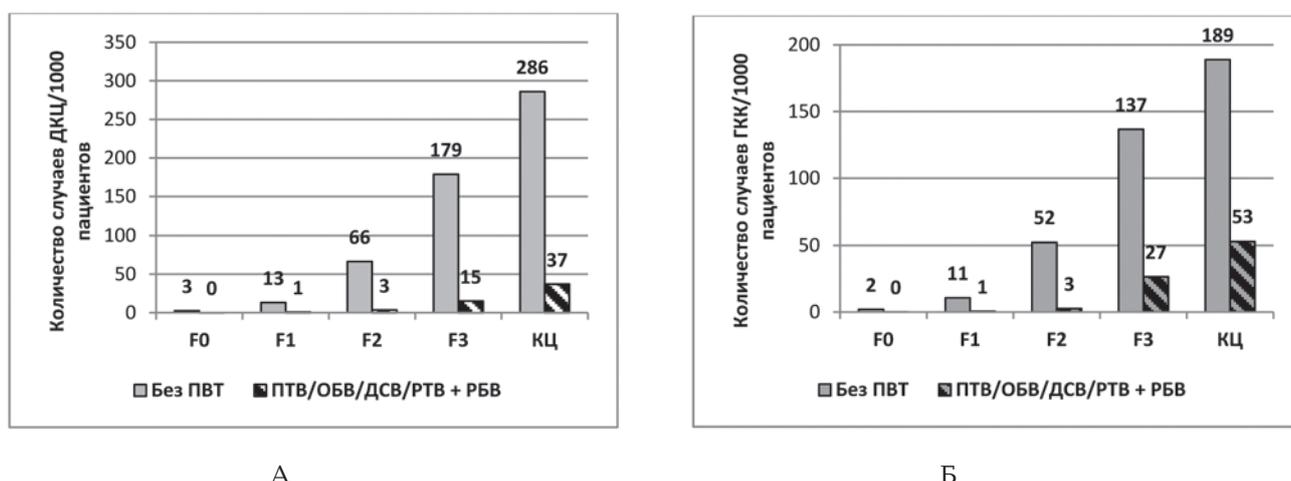


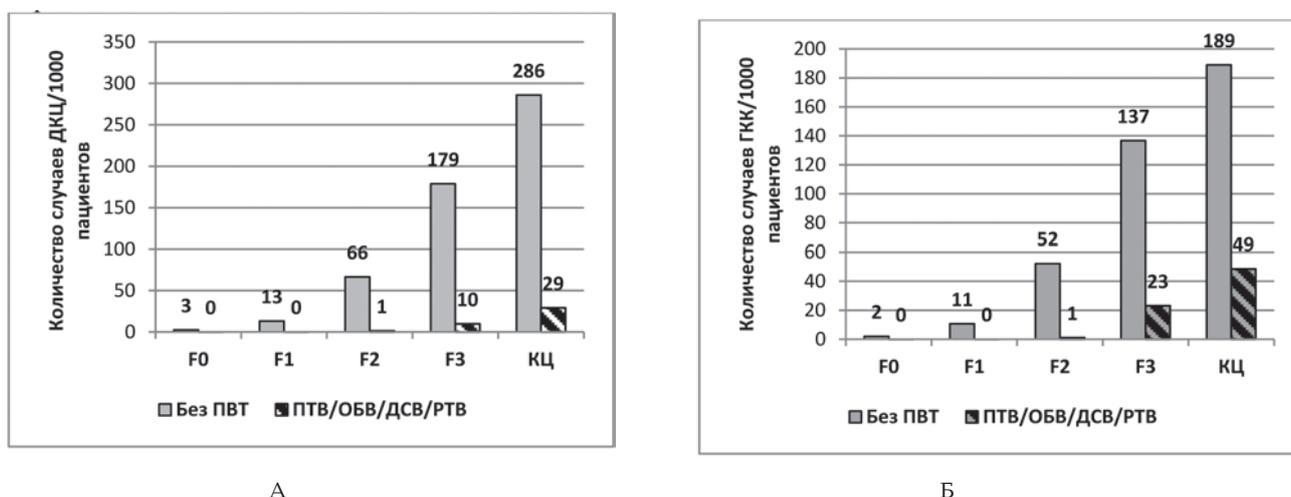
Рис. 3. Количество осложнений при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин и без противовирусной терапии (анализ на период дожития 45-летних пациентов с генотипом 1a): А – число случаев декомпенсированного цирроза; Б – число случаев гепатоклеточной карциномы



**Рис. 4.** Количество осложнений при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин и без противовирусной терапии (анализ на период дожития 45-летних пациентов с генотипом 1b): А – число случаев декомпенсированного цирроза; Б – число случаев гепатоклеточной карциномы



**Рис. 5.** Количество осложнений при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин и без противовирусной терапии (горизонт исследования 10 лет, генотип 1a): А – число случаев декомпенсированного цирроза; Б – число случаев гепатоклеточной карциномы



**Рис. 6.** Количество осложнений при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин и без противовирусной терапии (горизонт исследования 10 лет, генотип 1b): А – число случаев декомпенсированного цирроза; Б – число случаев гепатоклеточной карциномы

Количество предотвращенных осложнений ХГС при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин представлено в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что максимальное количество предотвращенных осложнений характерно для терапии пациентов с компенсированным цир-

розом, но при терапии на стадии F3 их количество снижается лишь на 2,9–3,0%, а при терапии на стадии F2 – на 12,6–12,7%.

Эффективность затрат на ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин при анализе на период дожития представлена в таблице 3.

Таблица 2

**Количество предотвращенных осложнений ХГС при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин (анализ на период дожития пациентов)**

Параметры	F0	F1	F2	F3	F4
<i>Генотип 1a</i>					
Количество ДКЦ на 1000 пациентов	133	202	314	376	414
Количество ГКК на 1000 пациентов	103	155	238	237	218
<i>Генотип 1b</i>					
Количество ДКЦ на 1000 пациентов	137	208	324	388	427
Количество ГКК на 1000 пациентов	106	159	246	245	225

ДКЦ – декомпенсированный цирроз;

ГКК – гепатоклеточная карцинома.

Таблица 3

**Эффективность затрат на ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин у пациентов с ХГС (анализ на период дожития)**

Параметры	F0	F1	F2	F3	F4
<i>Генотип 1a</i>					
Дополнительная продолжительность жизни, лет (без дисконтирования)	0,982	2,108	4,808	7,741	9,664
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	0,348	0,784	1,932	3,361	4,384
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	1,373	1,814	2,925	4,194	5,156
Снижение затрат на терапию ХГС и его осложнений, тыс. руб.	127,84	220,92	411,28	386,20	321,89
Дополнительные затраты, руб.	538,15	445,07	254,72	279,79	975,73
КЗЭ, тыс. руб./QALY	392,02	245,41	87,08	66,71	189,25
КЗЭ, тыс. руб./доп. год жизни	1547,74	567,87	131,82	83,24	222,55
<i>Генотип 1b</i>					
Дополнительная продолжительность жизни, лет (без дисконтирования)	1,013	2,175	4,960	7,985	9,970
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	0,359	0,808	1,993	3,467	4,523
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	1,416	1,871	3,017	4,327	5,318
Снижение затрат на терапию ХГС и его осложнений, тыс. руб.	131,88	227,90	424,26	398,40	332,05
Дополнительные затраты, руб.	289,20	193,18	-3,18	233,22	333,94
КЗЭ, тыс. руб./QALY	204,22	103,26	Доминирует	53,90	62,79
КЗЭ, тыс. руб./доп. год жизни	806,29	238,94	Доминирует	67,27	73,84

Очевидно, что эффективность затрат наиболее высока у пациентов с фиброзом 2–3 степени тяжести, достаточно высокой эффективностью затрат характеризуется и терапия пациентов с компенсированным циррозом. Что касается собственно величины коэффициента «затраты/эффективность», в соответствии с рекомендациями ВОЗ, приемлемый уровень затрат на дополнительный год жизни с учетом качества – утроенная величина валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения (в РФ, по данным за 2016 г., – 1,77 млн руб.) [5]. Если же затраты на дополнительный год жизни с учетом качества не превышают величины ВВП (около 590 тыс. руб.), вмешательство может рассматриваться как экономически высокоэффективное и широко применяться в клинической практике. Очевидно, что терапия ХГС комбинацией ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин является экономически высокоэффективной при любой выраженности фибротических изменений в печени.

Проведенные выше результаты оценки эффективности затрат получены при анализе на период дожития; при этом необходимо учитывать, что организаторы здравоохранения не всегда готовы инвестировать средства на столь длительный срок. В связи с этим были также проведены оценка эффективности затрат и анализ влияния на бюджет здравоохранения с горизонтом 10 лет.

Количество осложнений за 10 лет представлено на рисунке 4. Количество предотвращенных осложнений ХГС за 10 лет представлено в таблице 4.

Из таблицы 4 видно, что при снижении временного горизонта исследования максимальное количество предотвращенных осложнений характерно для терапии пациентов с компенсированным циррозом.

Результаты оценки эффективности затрат приведены в таблице 5.

Таблица 4

**Количество предотвращенных осложнений ХГС при терапии ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин (анализ с временным горизонтом 10 лет)**

Параметры	F0	F1	F2	F3	F4
<i>Генотип 1a</i>					
Количество ДКЦ на 1000 пациентов	2	13	63	164	249
Количество ГКК на 1000 пациентов	2	10	50	110	136
<i>Генотип 1b</i>					
Количество ДКЦ на 1000 пациентов	2	13	65	169	257
Количество ГКК на 1000 пациентов	2	10	51	114	140

ДКЦ – декомпенсированный цирроз;  
ГКК – гепатоцеллюлярная карцинома.

Таблица 5

**Эффективность затрат на ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин у пациентов с ХГС (анализ с горизонтом 10 лет)**

Параметры	F0	F1	F2	F3	F4
<i>Генотип 1a</i>					
Дополнительная продолжительность жизни, лет (без дисконтирования)	0,001	0,009	0,079	0,364	0,688
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	0,020	0,061	0,165	0,285	0,481
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	0,466	0,480	0,579	0,897	1,312
Снижение затрат на терапию ХГС и его осложнений, тыс. руб.	1,70	11,01	68,57	149,72	186,35
Дополнительные затраты, руб.	664,29	654,98	597,42	516,27	1111,26
КЗЭ, тыс. руб./QALY	1424,15	1365,25	1032,62	575,68	847,03
КЗЭ, тыс. руб./доп. год жизни	33297,96	10772,69	3614,18	1811,47	2311,75
<i>Генотип 1b</i>					
Дополнительная продолжительность жизни, лет (без дисконтирования)	0,001	0,009	0,081	0,375	0,710
Дополнительная продолжительность жизни, лет (дисконтирование – 3,5% в год)	0,021	0,063	0,171	0,294	0,496

Окончание таблицы 3

Параметры	F0	F1	F2	F3	F4
Дополнительная продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование – 3,5% в год)	0,481	0,495	0,597	0,925	1,353
Снижение затрат на терапию ХГС и его осложнений, тыс. руб.	1,75	11,36	70,73	154,45	192,24
Дополнительные затраты, руб.	419,33	409,72	350,35	477,17	473,75
КЗЭ, тыс. руб./QALY	871,46	827,88	587,02	515,79	350,05
КЗЭ, тыс. руб./доп. год жизни	20375,55	6532,52	2054,58	1623,03	955,38

Из таблицы 5 видно, что, несмотря на существенное увеличение коэффициента «затраты/эффективность» при снижении временного горизонта исследования, терапия и в этом случае является экономически приемлемой у пациентов с любой степенью тяжести фиброза. При этом экономически наиболее целесообразной является терапия пациентов с фиброзом 3 степени (при генотипе 1a) и с компенсированным циррозом (при генотипе 1b).

При проведении анализа влияния на бюджет оценивали экономическую целесообразность отсроченного начала противовирусной терапии до развития следующих степеней фибротических изменений. Результаты представлены в таблице 6.

Из таблицы 6 видно, что в ряде случаев нагрузка на бюджет системы здравоохранения снижается при более раннем назначении противовирусной терапии. Так, если пациентам с ХГС, обусловленным инфицированием вирусом с генотипом 1a, с фиброзом 3 стадии сразу назначить противовирусную терапию, не дожидаясь развития компенсированного фиброза, нагрузка на бюджет снижается на 27,5%. Назначение противовирусных препаратов пациентам с ХГС, обусловленным инфицированием вирусом с генотипом 1b, с фиброзом 2 стадии, позволит снизить нагрузку на бюджет на 12,8% по сравнению с началом терапии на стадии

F3. Однако в этом случае минимальная нагрузка на бюджет все же характерна для начала терапии при переходе в стадию компенсированного цирроза.

### Заключение

Таким образом, в настоящее время назначение пациентам с ХГС комбинации ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин может рассматриваться как экономически высокоэффективная терапия у пациентов с любой степенью тяжести фиброза печени.

### Литература

1. Younossi Z., Park H., Dieterich D., Saab S., Ahmed A., Gordon S. Assessment of cost of innovation versus the value of health gains associated with treatment of chronic hepatitis C in the United States. The quality-adjusted cost of care // *Medicine* 2016; 95:41-49.
2. 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>
3. Feld JJ, Kowdley KV, Coakley E, et al. Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin // *N Eng J Med* 2014;370:1594 – 603.
4. Ferenci P, Bernstein D, Lalezari J, et al. ABT-450r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV // *N Eng J Med* 2014;370:1983 – 92.
5. World Health Organization. Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2001.

Таблица 6

**Влияние противовирусной терапии на ПТВ/ОБВ/ДСВ/РТВ ± рибавирин на бюджет системы здравоохранения в зависимости от момента начала терапии (горизонт – 10 лет)**

Исходная степень фибротических изменений печени	Степень фибротических изменений печени, при которых назначается противовирусная терапия										Без ПВТ			
	F0		F1		F2		F3		F4					
	Доля пациентов, получающих терапию, %	Затраты, млн руб./1000 пациентов с ХГС	Доля пациентов, получающих ПВТ, %	Затраты, млн руб./1000 пациентов с ХГС	Доля пациентов, получающих ПВТ, %	Затраты, млн руб./1000 пациентов с ХГС	Доля пациентов, получающих ПВТ, %	Затраты на терапию осложнений ХГС, млн руб./1000 пациентов с ХГС	Общая величина затрат, млн руб./1000 пациентов	Затраты на терапию осложнений ХГС, млн руб./1000 пациентов с ХГС		Общая величина затрат, млн руб./1000 пациентов	Затраты на терапию осложнений ХГС, млн руб./1000 пациентов с ХГС	
	<i>Генотип 1a</i>													
F0	100	665,99	68,94	459,13	24,99	166,43	7,73	51,48	1,23	52,71	1,57	20,37	22,71	2,58
F1			100	665,99	56,92	379,08	25,58	170,36	7,25	177,61	7,31	94,86	109,37	16,45
F2					100	665,99	70,20	467,53	39,69	507,22	30,05	389,93	475,12	99,79
F3							100	665,99	115,91	781,90	62,49	810,88	1079,08	324,71
F4											100	1297,61	1715,01	638,22
	<i>Генотип 1b</i>													
F0	100	421,08	68,94	290,29	24,99	105,23	7,73	48,82	1,23	50,05	1,57	9,92	12,26	2,58
F1			100	421,08	56,92	239,68	25,58	161,57	7,25	168,82	7,31	46,17	60,68	16,45
F2					100	421,08	70,20	443,40	39,69	483,09	30,05	189,80	274,99	99,79
F3							100	631,62	115,91	747,53	62,49	394,70	662,9	324,71
F4											100	631,62	1049,02	638,22

*Авторский коллектив:*

*Рудакова Алла Всеволодовна* — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, д.фарм.н., профессор; 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

*Шестакова Ирина Викторовна* — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., тел. 8(495)365-60-39, e-mail: iia2016.rf@gmail.com

*Лобзин Юрий Владимирович* — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(812) 234-60-04, e-mail: niidi@niidi.ru

## ЭКСПРЕСС–ДИАГНОСТИКА СТРЕПТОКОККОВЫХ ТОНЗИЛЛИТОВ В ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Д.А. Жарков<sup>1</sup>, А.А. Кузин<sup>1</sup>, С.А. Свистунов<sup>1</sup>, П.И. Огарков<sup>1</sup>, Г.Г. Марьин<sup>2</sup>, Р.В. Николаев<sup>3</sup>, И.О. Вольтков<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>3</sup>Войсковая часть 75384, Москва, Россия

<sup>4</sup>Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

### Rapid diagnosis of streptococcal tonsillitis in epidemiological practices

D.A. Zharkov<sup>1</sup>, A.A. Kuzin<sup>1</sup>, S.A. Svistunov<sup>1</sup>, P.I. Ogarkov<sup>1</sup>, G.G. Maryin<sup>2</sup>, R.V. Nikolaev<sup>3</sup>, I.O. Volynkov<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>3</sup>Military Part 75384, Moscow

<sup>4</sup>Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow

### Резюме

*Цель:* проведение клинической апробации экспресс-диагностической тест-системы «Стрептатест» (Dextra Pharm, Франция) и оценка ее эксплуатационных качеств в соответствии с назначением при решении функциональных задач по экспресс-диагностике стрептококков группы А.

*В работе* проведена оценка эксплуатационных качеств образцов тест-систем «Стрептатест» с оценкой возможности и приемлемости ее использования в интересах практического здравоохранения.

*Материалы и методы:* клиническая апробация проводилась путем обследования 200 военнослужащих по контракту, обращавшихся в ходе амбулаторного приема в медицинскую службу с подозрением на острый тонзиллит, на носительство β-гемолитического стрептококка группы А с использованием указанной тест-системы.

*В ходе исследования* получены следующие результаты. Из 200 обследованных пациентов количество лиц с положительным тестом составило 31 (15,5%), с отрицательным — 169 (84,5%), что соответствует литературным данным по распространенности острого тонзиллита, вызванного БГСА. До применения «Стрептатеста» антибиотикотерапия назначалась в 80–90% случаев, после начала использования тест-системы число назначений антибиотиков сократилось до 16%, что привело к снижению затрат на лечение острого тонзиллита.

*Тест-система «Стрептатест»* является высокоэффективным и достаточно надежным изделием медицинского назначения, простота применения тест-полосок и несложная оценка результатов исследования являются ее преимуществами.

*Показанием для применения экспресс-диагностической тест-системы* является обращение за медицинской помощью пациента с клиническими признаками острого тонзиллита, тонзиллофарингита, фарингита.

*Социальная значимость* заключается в получении достоверного результата при простоте и несложности работы с тест-системой.

### Abstract

*The aim of the study was to conduct clinical testing of the rapid diagnostic test system «Streptatest» (Dextra Pharm, France) and to evaluate its performance in accordance with its purpose in solving the functional problems of express diagnostics of Group A streptococci. In the work the evaluation of the performance characteristics of the test systems «Streptatest» with an assessment of the feasibility and acceptability of its use in the interests of practical public health have been studied.*

*Materials and methods:* Clinical approbation was carried out by examining 200 military personnel contracted for outpatient admission to a medical service with suspected acute tonsillitis for the carriage of Group A beta-hemolytic streptococcus using this test system.

*The following results were obtained during the study. Of 200 examined patients, the number of people with a positive test was 31 (15,5%), negative — 169 (84,5%), which corresponds to the literature data on the prevalence of acute tonsillitis caused by GAS. Before the application of «Streptatest» antibiotic therapy was prescribed in 80-90% of cases, after the start of the use of the test system, the number of antibiotic prescriptions was reduced to 16%, which led to a reduction in the costs of treatment of acute tonsillitis.*

*Test system «Streptatest» is a highly effective and sufficiently reliable medical device, the ease of using test strips and a simple evaluation of the results of the study are its advantages.*

*The indication for the application of the rapid diagnostic test system is the request for medical care of a patient with clinical signs of acute tonsillitis, tonsillopharyngitis, pharyngitis.*

*The social significance lies in obtaining a reliable result with the simplicity and ease of working with the test system.*

*Conclusions. Estimating the prevalence of streptococcal group A infections in organized groups, providing rapid differential diagnosis, primarily of tonsillitis and viral streptococcal etiology, allows timely and adequate appointment of the necessary treatment, reduce the risk of complications*

**Выводы:** оценка распространенности стрептококковой группы А инфекции в организованных коллективах, обеспечение быстрого проведения дифференциальной диагностики, в первую очередь тонзиллитов вирусной и стрептококковой этиологии, позволяет своевременно и адекватно назначить необходимое лечение, уменьшить риск возникновения осложнений и снизить тяжесть заболевания, уменьшить экономические затраты на оказание медицинской помощи.

**Ключевые слова:** стрептококковые инфекции, стрептококкозы, стрептококковый тонзиллит, стрептатест, экспресс-диагностика.

## Введение

Социально-эпидемиологическая значимость стрептококкозов чрезвычайно велика. Ежегодно в мире регистрируется более 100 млн случаев первичной стрептококковой инфекции, с которой связана распространенность ревматизма и гломерулонефрита. Эти постстрептококковые осложнения возникают, как правило, через 1–4 недели после перенесенной первичной инфекции. По данным ВОЗ, на поражения сердца, связанные со стрептококковыми инфекциями, приходится около 50% всех его заболеваний. От заболеваний, вызванных  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), ежегодно умирает около 514 тыс. человек. Распространенность тяжелых форм БГСА-инфекций составляет 18,1 млн случаев, ежегодно в мире регистрируется более 1,8 млн случаев генерализованной инфекции, более 111 млн случаев кожных форм и 615 млн случаев фарингита и тонзиллита.

Заболеваемость населения Российской Федерации за период с 1990 по 2007 г. возросла на 41,8%, а ежегодное число заболевших достигло 216,2 млн в год. В структуре заболеваемости населения устойчиво лидируют болезни органов дыхания (23,6% всех заболеваний), в этиологии которых одно из ведущих мест занимают возбудители рода *Streptococcus*. Только острыми тонзиллитами ежегодно болеют свыше 1 млн человек, стрептодермия регистрируется более чем у половины заболевших инфекциями кожи и подкожной клетчатки. Заболеваемость скарлатиной — инфекцией, наиболее наглядно характеризующей интенсивность эпидемиологических проявлений БГСА-инфекции, — в течение последних лет остается достаточно высокой и составляет около 40 случаев на 100 тыс. населения России. Число осложнений стрептококкозов, имеющих инфекционно-аллергический характер, не снижается в многолетней динамике. Ежегодно регистрируются пороки клапанов сердца более чем у 230 тыс. переболевших взрослых и у 8,3 тыс. пациентов подросткового и детского возрастов. В настоящее время на ревматические

and reduce the severity of the disease, reduce the economic costs of medical care .

**Key words:** streptococcal infections, streptococcosis, streptococcal tonsillitis, streptatest, rapid diagnosis.

болезни (ревматизм, ревматоидный артрит, узелковый периартериит, системная красная волчанка и др.) приходится 14–15% всех хронических заболеваний населения РФ, причем этот показатель увеличивается с каждым годом на 0,2–0,5%.

**Цель исследования** — проведение клинической апробации зарегистрированной и разрешенной к применению на территории Российской Федерации экспресс-диагностической тест-системы «Стрептатест» и оценка ее эксплуатационных качеств в соответствии с назначением при решении функциональных задач по экспресс-диагностике стрептококков группы А.

## Материалы и методы

Проведено обследование 200 военнослужащих по контракту с использованием экспресс-диагностической системы «Стрептатест». «Стрептатест» — это иммунохроматографический тест для выявления антигенов стрептококка группы А. В зоне появления тестовой линии мембрана покрыта моноклональными антителами мыши, распознающими эти антигены. Во время проведения тестирования образец реагирует с окрашенным конъюгатом (анти-стрептококк группы А моноклональные антитела мыши, конъюгированные с пурпурными микросферами), предварительно высушенными на тест-полоске. Затем смесь под действием капиллярных сил продвигается вдоль по мембране. Так как образец продвигается по мембране, окрашенные частицы тоже мигрируют. В случае положительного результата специфические антитела, находящиеся на мембране, захватывают конъюгат, вследствие чего появляется специфическое окрашивание в тестовой зоне. «Экспресс-диагностическая система для определения *in vitro*  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» (STREPTATEST) с принадлежностями» зарегистрирована на территории Российской Федерации (регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСЗ 2010/07266 от 4 июня 2013 г.).

## Результаты и обсуждение

В коллективах военнослужащих стрептококковые инфекции по уровню военно-эпидемиологической значимости устойчиво занимают ведущее место среди всех болезней. В 1999–2013 гг. доля стрептококковых инфекций в структуре общей заболеваемости у военнослужащих по призыву составила около 15%, у военнослужащих по контракту – около 12%. Среднемноголетняя заболеваемость стрептококкозами в указанный период у военнослужащих по призыву составила около 130‰, тогда как у военнослужащих по контракту оказалась в 2,4 раза ниже – около 54‰. Заболеваемость стрептококкозами населения РФ в указанный период составила 63,25‰, то есть была несколько выше заболеваемости военнослужащих по контракту. Структура заболеваемости военнослужащих по контракту и населения различалась незначительно. Заболеваемость военнослужащих по призыву острыми тонзиллитами стрептококковой этиологии за анализируемый период составила 49,1‰, военнослужащих по контракту – 13,4‰.

В Вооруженных силах РФ в структуре стрептококковых инфекций, вызываемых стрептококками группы А, преобладают острые респираторные инфекции (ОРИ БГСА этиологии составляют 20% от всех ОРИ) и острые тонзиллиты, доля которых среди стрептококкозов у военнослужащих по призыву достигает почти 30% и 27,6% соответственно, у военнослужащих по контракту – более 50% и 26,8% соответственно.

В учебных центрах и подразделениях, где 2 раза в год происходит почти полное обновление состава и активно действует фактор перемешивания, заболеваемость стрептококковыми инфекциями военнослужащих по призыву в 2–4 раза выше, чем в частях постоянной боеготовности. Только небольшая часть всех острых тонзиллитов у военнослужащих вызвана бактериальной инфекцией, а еще меньшая часть в их развитии принадлежит БГСА, не более 20–30% военнослужащих с этим диагнозом нуждаются в обязательном лечении антибактериальным препаратом. На сегодняшний день острый тонзиллит – самая частая причина назначения этих средств (до 25% всех назначений) [1]. Однако при этом заболевании антибактериальная терапия назначается необоснованно [2–4]. Гипердиагностика бактериальной инфекции приводит к избыточной госпитализации пациентов даже с нетяжелым течением заболевания [3]. Это связано с преувеличением роли медикаментозной терапии в лечении ОРВИ, изменением чувствительности возбудителей к антибактериальным средствам [2].

Первичным звеном в диагностике острого тонзиллита, как правило, является врач медицинской роты, а также оториноларинголог. Данные показывают, что даже при широких возможностях лабора-

торных исследований диагностика и принятие решения о назначении лечения основаны в большинстве случаев только на клинических критериях, так называемая шкала МакАйзека (табл. 1, 2, рис.) [5]. Лицам с оценками 2–5 баллов показано проведение микробиологического обследования. Культуральное исследование является высокочувствительным методом, но для получения ответа требуется время. Врач может назначить антимикробную терапию при подозрении БГСА-инфекции и затем, в случае отрицательного результата бактериологического исследования, отменить терапию. Он может не назначать антибактериальный препарат до получения результата исследования, а сделать это только после положительного результата, что и в первом и во втором случае требует повторного обращения пациента. Кроме того, если этиотропная терапия назначается после получения результатов микробиологического исследования, то не достигается одна из основных целей терапии – ликвидация начинающихся проявлений этой инфекции. Применение экспресс-тестов позволяет получить ответ о наличии БГСА во время приема больного. При использовании экспресс-диагностических тест-систем доля пациентов, которым правильно назначен антибактериальный препарат, на 23% выше по сравнению с традиционной тактикой выжидания заключения из микробиологической лаборатории (80% против 57%) [6].

Нерациональная терапия острого тонзиллита является частой причиной развития хронического тонзиллита [6]. Неоправданное назначение антибиотика и/или его применение в неадекватно низких дозах способствуют росту резистентности микроорганизмов. Широкое и нерациональное применение антибактериальной терапии увеличивает удельный вес ассоциированной бактериально-бактериальной, бактериально-вирусной и грибово-вирусной инфекции [7]. Нельзя не отметить и экономические затраты, обусловленные неправильно выбранной тактикой лечения [8].

Таблица 1

### Шкала МакАйзека (клиническая шкала оценки фарингита)

Критерий	Оценка
Температура тела > 38°C	1
Отсутствие кашля	1
Увеличение и болезненность шейных лимфоузлов	1
Отечность миндалин и наличие экссудата	1
Возраст, лет	Оценка
3–14	1
15–44	0
45 и более	-1

Таблица 2

## Вероятность выделения БГСА в соответствии со шкалой МакАйзека

Количество баллов	Риск БГСА-инфекции, %
0	1 – 2
1	5 – 10
2	11 – 17
3	28 – 35
4–5	51 – 53



Рис. Алгоритм назначения антибиотикотерапии при остром тонзиллите

В то же время подтвержденная БГСА-инфекция требует назначения антибактериальной терапии курсом 10 дней с целью эрадикации возбудителя. Не выявленная или не вылеченная БГСА-инфекция чревата развитием таких серьезных осложнений, как гнойные процессы (паратонзиллярные, ретро- и парафарингеальные целлюлиты и/или абсцессы), а также иммуноопосредованных заболеваний (ревматизм, острая ревматическая лихорадка, постстрептококковый реактивный артрит, синдром стрептококкового токсического шока, синдром PANDAS, постстрептококковый гломерулонефрит) [9, 10]. Многие специалисты считают целесообразным назначение антибиотика только при лечении острого стрептококкового тонзиллита, подтвержденного бактериологически или экспресс-методом. Основная цель лечения — предотвращение серьезных осложнений [4].

Таким образом, необходимость этиологической диагностики тонзиллита очевидна. Вплоть до настоящего времени «золотым стандартом» выявления БГСА при остром тонзиллите считается бактериологическое исследование материала с небных миндалин. Так как БГСА высокочувствителен

к антибиотикам, забор материала необходимо осуществлять до назначения антибактериальной терапии [1, 2]. Это исследование показано всем пациентам с инфекцией ротоглотки. Чувствительность и специфичность метода превышает 90% [10–14].

Недостатком бактериологического исследования является не только длительность выполнения анализа, но и недоступность микробиологической диагностики во многих подразделениях войсковой медицинской службы. Предварительные результаты культурального исследования могут быть известны как минимум через 1 сут, а окончательное заключение, включая чувствительность к антибиотикам, — спустя несколько дней [7].

Альтернативой классическому культуральному исследованию на современном этапе являются методы быстрой детекции стрептококкового антигена непосредственно в нативном материале. Главное преимущество экспресс-диагностики по сравнению со стандартным бактериологическим методом — скорость получения результатов и возможность его выполнения прямо у постели больного. Большинство методов основано на экстракции группоспецифического карбогидратного антигена стрептококка группы А из стрептококков, находящихся в образце. В настоящее время, помимо латекс-агглютинации, разработаны новые технологии с выделением группы А стрептококк-специфической rRNA последовательности. Чувствительность таких тестов колеблется от 77 до 95%, а специфичность — от 86 до 100% [9].

В настоящее время использование стрептококковых экспресс-тестов на территории РФ, к сожалению, не нашло широкого применения. Одной из организаций, где применение данных тестов считается рутинным, является Научный центр здоровья детей [15]. С конца 2010 г. в отделениях Научного центра здоровья детей в качестве экспресс-диагностики применяется иммунохроматографический тест, работающий по сэндвич-принципу STREPTATEST (DECTRA PHARM, Франция). Чувствительность теста составляет 97% (96% ДИ 91–99%), специфичность — 95% (96% ДИ 92–97%). Положительное прогнозируемое значение — 86% (96% ДИ 79–91%), отрицательное — 99% (96% ДИ 97–100%) по сравнению с культуральным исследованием. Экспресс-тест для определения стрептококка группы А рекомендован большинством специалистов для диагностики стрептококкового тонзиллита благодаря скорости метода (результаты могут быть получены уже через 1–15 мин), его точности и невысокой стоимости. В настоящее время многие зарубежные специалисты уже не рекомендуют проверять положительный результат экспресс-теста культуральным методом. Именно поэтому широкое использование быстрой диагнос-

тики стрептококкового антигена имеет важное значение в повседневной практике, особенно в тех случаях, когда проведение бактериологического исследования невозможно [16–19]. Отрицательный результат теста, однако, не исключает полностью А-стрептококковую этиологию заболевания, поэтому проведение культурального исследования мазка из зева остается актуальным [20, 21].

В ходе исследования получены следующие результаты: количество обследованных лиц составило 200 человек, количество лиц с положительным тестом составило 31, что соответствует литературным данным по распространенности острого тонзиллита, вызванного БГСА. До применения «Стрептатеста» антибиотикотерапия назначалась в 80–90% случаев, после начала использования тест-системы число назначений антибиотиков сократилось до 15,5%, что привело к снижению затрат на лечение острого тонзиллита.

Таким образом, в работе с остро заболевшими военнослужащими «Стрептатест» может являться важным методом в этиологической диагностике тонзиллита.

### Заключение

Экспресс-диагностическая тест-система для определения *in vitro* β-гемолитического стрептококка группы А «Стрептатест» (Streptatest) является высокоэффективным и достаточно надежным изделием медицинского назначения, простота применения тест-полосок и несложная оценка результатов исследования являются ее преимуществами.

Показанием для применения экспресс-диагностической тест-системы является обращение за медицинской помощью пациента с клиническими признаками острого тонзиллита, тонзиллофарингита, фарингита.

Социальная значимость заключается в простоте и несложности работы с тест-системой, что не требует дополнительных затрат на обучение работы с ними медицинского персонала, а простота и надежность их применения свидетельствуют о приемлемости ее использования для получения достоверного результата.

Практическая значимость заключается в оценке распространенности БГСА-инфекции в коллективах военнослужащих, обеспечении быстрого проведения дифференциальной диагностики, в первую очередь тонзиллитов вирусной и стрептококковой этиологии, что позволит на практике своевременно и адекватно назначить необходимое лечение, уменьшить риск возникновения осложнений и снизить тяжесть заболевания, уменьшить экономические затраты на оказание медицинской помощи.

Экспресс-диагностическая тест-система «Стрептатест» может быть рекомендована для

внедрения и использования в клинической практике организаций, осуществляющих медицинскую деятельность, в которых ведется первичный прием инфекционных больных и амбулаторный прием ЛОР-пациентов.

### Литература

1. Jeschke E., Luke C., Ostermann T. et al. Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine. *Forsch. Komplementmed.* 2007; 14 (4): 207–215.
2. Бондарь, Г.Н. Применение антибактериальных препаратов у детей при острых респираторных инфекциях в амбулаторной практике Владивостока / Г.Н. Бондарь, В.Н. Лучанинова // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т. 1, № 4. — С. 19–22.
3. Domingues O., Rojo P., de lasHeras S. et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatric Infections Disease Journal.* 2005; 24 (8): 733–734.
4. Sun J., Keh-Gong W., Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children. *Zhonghua Yi XueZaZhi (Taipei).* 2002; 65 (5): 212–217.
5. Martin D.A. Laboratory diagnosis of streptococcal pharyngitis. In: Pechere J.C., Kaplan E.L., editors. *Streptococcal Pharyngitis: Optimal Management (Issues in Infectious Diseases, V. 3)*, Karger, 2003.
6. Гарашенко, Т.И. Макролиды в терапии острого тонзиллита и его осложнений у детей / Т.И. Гарашенко // Русский медицинский журнал. — 2001. — Т. 19, № 9. — С. 812–816.
7. Полякова, Т.С. Современный взгляд на проблему терапии тонзиллофарингитов / Т.С. Полякова, А.В. Гуров, А.М. Поливода // Русский медицинский журнал. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 146–150.
8. Свистушкин, В.М. Эмпирическая антибактериальная терапия при острых воспалительных заболеваниях верхних отделов дыхательных путей / В.М. Свистушкин // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т. 13, № 4. — С. 216–219.
9. Балабанова, Р.М. Диагностика и антибактериальная терапия острого стрептококкового тонзиллита / Р.М. Балабанова, Т.П. Гришаева // Consilium Medicum. Справочник поликлинического врача. Оториноларингология. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 2–4.
10. Белов, Б.С. Острая ревматическая лихорадка и хроническая ревматическая болезнь сердца: диагностика, лечение, профилактика / Б.С. Белов // Consilium Medicum. Инфекции сердечно-сосудистой системы. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 341–347.
11. Altun H.U., Meral T., Aribas E.T. The specificity and sensitivity results of the rapid antigen test used in the diagnosis of group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Acta-MedicaMediterranea*, 2015, 31: 287
12. Rimoin A.W., Fischer Walker C.L., Hamza H.S., Elm-nawi N., Ghafar H.A., Vince A., da Cunha A.L.A., Qazi S., Gardovska D., Steinhoff M.C. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e1048–e1053.
13. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., Van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2012) 55 (10):e86-e102.
14. Белов, В.А. Современные методы микробиологической диагностики при обострении

хронических и острых формах тонзиллитов у детей / В.А. Белов // Вопросы современной педиатрии. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 128–131.

15. Дарманиян, А.С. Экспресс-диагностика острого стрептококкового тонзиллита / А.С. Дарманиян [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 24–27.

16. Профилактика стрептококковой (группы А) инфекции. Федеральные клинические рекомендации. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2013. — 56 с.

17. Engstrom S., Molstad S., Lindstrom K. et al. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36 (3): 213–218.

18. Fontes M.J., Bottrel F.B., Fonseca M.T. et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2007; 83 (5): 465–470.

19. Sheeler R.D., Radke S., Dale J.C., Adamson S.C. Accuracy of rapid strep testing in patients who have recent streptococcal pharyngitis. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2002; 15 (4): 625–629.

20. Ангина. Указания по диагностике, лечению и профилактике в Вооруженных Силах Российской Федерации. — СПб.: Павел, 1999. — 60 с.

21. Lieu T.A., Fleisher G.R., Schwartz J.S. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: performance and impact on treatment rates. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:847-54.

#### References

1. Jeschke E., Luke C., Ostermann T. et al. Prescribing practices in the treatment of upper respiratory tract infections in anthroposophic medicine. *Forsch. Komplementmed.* 2007; 14 (4): 207–215.

2. Bondar', G.N. Primenenie antibakterial'nyh preparatov u detej pri ostryh respiratornyh infekciyah v ambulatornoj praktike Vladivostoka / G.N. Bondar', V.N. Luchaninova // *Pediatricheskaya farmakologiya*. — 2007. — Т. 1, № 4. — С. 19–22. (In Russ.)

3. Domingues O., Rojo P., de las Heras S. et al. Clinical presentation and characteristics of pharyngeal adenovirus infections. *Pediatric Infections Disease Journal*. 2005; 24 (8): 733–734.

4. Sun J., Keh-Gong W., Hwang B. Evaluation of the etiologic agents for acute suppurative tonsillitis in children. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 2002; 65 (5): 212–217.

5. Martin D.A. Laboratory diagnosis of streptococcal pharyngitis. In: Pechere J.C., Kaplan E.L., editors. *Streptococcal Pharyngitis: Optimal Management (Issues in Infectious Diseases, V. 3)*, Karger, 2003.

6. Garashchenko, T.I. Makrolidy v terapii ostrogo tonzillita i ego oslozhnenij u detej / T.I. Garashchenko // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2001. — Т. 19, № 9. — С. 812–816. (In Russ.)

7. Polyakova, T.S. Sovremennyy vzglyad na problemu terapii tonzillofaringitov / T.S. Polyakova, A.V. Gurov, A.M. Polivoda // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2007. — Т. 15, № 2. — С. 146–150. (In Russ.)

8. Svistushkin, V.M. EHmpiricheskaya antibakterial'naya terapiya pri ostryh vospalitel'nyh zabolevaniyah verhnih otdelov dyhatel'nyh putej / V.M. Svistushkin // *Russkij medicinskij zhurnal*. — 2005. — Т. 13, № 4. — С. 216–219. (In Russ.)

9. Balabanova, R.M. Diagnostika i antibakterial'naya terapiya ostrogo streptokokkovogo tonzillita / R.M. Balabanova, T.P. Grishaeva // *Consilium Medicum. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. Otorinolaringologiya*. — 2005. — Т. 3, № 2. — С. 2–4. (In Russ.)

10. Belov, B.S. Ostraya revmaticheskaya lihoradka i hronicheskaya revmaticheskaya bolezn' serdca: diagnostika, lechenie, profilaktika / B.S. Belov // *Consilium Medicum. Infekcii serdechno-sosudistoj sistemy*. — 2006. — Т. 1, № 4. — С. 341–347. (In Russ.)

11. Altun H.U., Meral T., Aribas E.T. The specificity and sensitivity results of the rapid antigen test used in the diagnosis of group A beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. *Acta Medica Mediterranea*, 2015, 31: 287

12. Rimoin A.W., Fischer Walker C.L., Hamza H.S., Elm-nawi N., Ghafar H.A., Vince A., da Cunha A.L.A., Qazi S., Gardovska D., Steinhoff M.C. The utility of rapid antigen detection testing for the diagnosis of streptococcal pharyngitis in low-resource settings. *International Journal of Infectious Diseases* 14 (2010) e1048–e1053.

13. Shulman S.T., Bisno A.L., Clegg H.W., Gerber M.A., Kaplan E.L., Lee G., Martin J.M., Van Beneden C. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis: 2012 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* (2012) 55 (10):e86-e102.

14. Belov, V.A. Sovremennyye metody mikrobiologicheskoy diagnostiki pri obostrenii hronicheskikh i ostryh formah tonzillitov u detej / V.A. Belov // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. — 2012. — Т. 11, № 2. — С. 128-131. (In Russ.)

15. Darmanyan, A.S. EHkspress-diagnostika ostrogo streptokokkovogo tonzillita / A.S. Darmanyan, A.E. Malahova, E.V. Starovojtova, A.S. Nikulina, T.V. Kulichenko // *Voprosy diagnostiki v pediatrii*. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 24-27. (In Russ.)

16. Profilaktika streptokokkovoj (gruppy A) infekcii. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. — М.: Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii, 2013. — 56 s. (In Russ.)

17. Engstrom S., Molstad S., Lindstrom K. et al. Excessive use of rapid tests in respiratory tract infections in Swedish primary health care. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004; 36 (3): 213–218.

18. Fontes M.J., Bottrel F.B., Fonseca M.T. et al. Early diagnosis of streptococcal pharyngotonsillitis: assessment by latex particle agglutination test. *J. Pediatr. (Rio J)*. 2007; 83 (5): 465–470.

19. Sheeler R.D., Radke S., Dale J.C., Adamson S.C. Accuracy of rapid strep testing in patients who have recent streptococcal pharyngitis. *J. Am. Board. Fam. Med.* 2002; 15 (4): 625–629.

20. Angina. Ukazaniya po diagnostike, lecheniyu i profilaktike v Vooruzhennyh Silah Rossijskoj Federacii. — Spb.: Pavel. — 1999. — 60 s. (In Russ.)

21. Lieu T.A., Fleisher G.R., Schwartz J.S. Clinical evaluation of a latex agglutination test for streptococcal pharyngitis: performance and impact on treatment rates. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:847-54.

*Авторский коллектив:*

*Жарков Денис Александрович* — преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; e-mail: jardenmed@mail.ru

*Кузин Александр Александрович* — доцент кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент, e-mail: paster-spb@mail.ru

*Свистунов Сергей Александрович* – старший преподаватель кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: svistunoww@rambler.ru

*Огарков Павел Иванович* – профессор кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: syezd2@mail.ru

*Марьин Герман Геннадьевич* – профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., заслуженный врач России; тел.: +7-926-120-51-63, e-mail: ger-marin@yandex.ru

*Николаев Ринальд Викторович* – начальник медицинской службы войсковой части 75384; тел.: +7-916-363-89-16, e-mail: rinaldnikolaev@mail.ru

*Волынков Игорь Олегович* – главный эпидемиолог Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко; тел.: 8(499)263-55-66, e-mail: gvkgzed@rambler.ru

## ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РЕСПУБЛИКЕ КАРЕЛИЯ В СОВРЕМЕННЫЙ ПЕРИОД

Л.В. Рубис

*Петрозаводский государственный университет, Петрозаводск, Россия  
Городская поликлиника № 4, Петрозаводск, Россия*

### Characteristics of the epidemical process of acute respiratory infections in the Republic of Karelia in the modern period

L.V. Rubis

*Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia  
City outpatient polyclinic № 4, Petrozavodsk, Russia*

#### Резюме

*Острые респираторные вирусные инфекции остаются группой самых распространенных заболеваний, наносящих значительный социальный и экономический ущерб обществу.*

*Цель: изучение эпидемиологических характеристик заболеваемости респираторными инфекциями гриппозной и негриппозной этиологии в современный период в Республике Карелия — одном из наиболее неблагоприятных по данной группе заболеваний регионов страны.*

*Материалы и методы: на основании статистических данных и материалов публикаций проанализированы и сопоставлены с показателями по стране многолетняя динамика и этиологическая структура заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями за 1980–2016 гг., внутригодовая динамика и заболеваемость в отдельных возрастных и социальных группах населения в 2013–2016 гг., этиологическая структура выделяемых от больных вирусов. На базе амбулаторно-поликлинического учреждения изучена клиническая характеристика острых респираторных вирусных инфекций у взрослых амбулаторных больных в период сезонного подъема заболеваемости.*

*Результаты: установлены выраженное снижение уровня заболеваемости гриппом, частично обусловленное клинической гиподиагностикой инфекции, ее «омоложение», преобладание легких форм гриппа у взрослых; рост заболеваемости инфекциями негриппозной этиологии, в основном, за счет риновирусной инфекции, формирующей выраженные осенние подъемы, отсутствие различий между заболеваемостью ОРВИ «организованных» и «неорганизованных» детей.*

*Выводы: в современный период эпидемический процесс группы острых респираторных вирусных инфекций приобрел некоторые новые черты, важные с точки зрения организации профилактических и лечебных мероприятий.*

**Ключевые слова:** *грипп, острые респираторные вирусные инфекции, респираторные вирусы.*

#### Abstract

*Acute respiratory viral infections remain the most common group of diseases causing significant social and economic damage to society.*

*Objective: to study the epidemiological characteristics of respiratory disease influenza and other etiology in the modern period in the Republic of Karelia — one of the most disadvantaged of this group of diseases regions of the country.*

*Materials and methods: On the basis of statistical data and publications is analysed and compared with the performance of the country a long-term dynamics and of etiological structure of acute respiratory viral infections over the years 1980–2016, seasonality of morbidity in separate age and social groups of the population in the years 2013–2016, etiological structure allocated from sore viruses. On the basis of outpatient clinic investigated the clinical characteristics of acute respiratory viral infections in adult outpatients during the period of seasonal rise of morbidity.*

*Results: it was found a marked reduction in the incidence of flu, partly due to clinical underdiagnosis of the infection, its rejuvenation, the prevalence of mild forms of influenza in adults; the increase in the incidence of infections influenza is not the etiology, mainly due to rhinovirus infection, forming a pronounced autumn rises, the lack of differences between the incidence of viral respiratory infections «organized» and «disorganized» children.*

*Conclusions: in the modern period the epidemic process of acute respiratory viral infections has gained some new features, important from the point of view of the organization of preventive and curative interventions.*

**Key words:** *influenza, acute respiratory viral infections, respiratory viruses.*

## Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), несмотря на достигнутые в последние годы успехи в вакцинопрофилактике одной из них, остаются группой самых распространенных заболеваний, наносящих значительный социальный и экономический ущерб обществу. К одной из наиболее неблагоприятных по заболеваемости ОРВИ территорий страны относится Республика Карелия (РК).

**Цель исследования** — изучение эпидемических характеристик заболеваемости ОРВИ гриппозной и негриппозной этиологии в РК в современный период и выявление его особенностей, важных с точки зрения организации профилактических мероприятий.

## Материалы и методы

Республика Карелия входит в состав Северо-Западного федерального округа, часть ее относится к территориям Севера и к территориям, приравненным по климатическим условиям к территориям Севера. Численность населения РК на 01.01.2016 г. составляла 629,8 тыс. человек, из них 44% проживало в г. Петрозаводске. Четверть населения города обслуживает Городская поликлиника № 4, в том числе 9,7 тыс. детей и 58,8 тыс. взрослых.

В ходе исследования проанализированы в сопоставлении с российскими показателями основные характеристики эпидемического процесса гриппа и прочих ОРВИ в РК: многолетняя динамика заболеваемости за период 1980–2016 гг., этиологическая структура заболеваемости по данным официальной регистрации и лабораторных исследований, месячная динамика заболеваемости и заболеваемость в отдельных возрастных группах в 2013–2016 гг. Месячная динамика, а также заболеваемость в отдельных возрастных и социальных группах детей в РК сопоставлена с ранее анализировавшимся автором периодом 1995–2002 гг.

В форме государственного статистического наблюдения № 2 «Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости» отдельно регистрируются грипп (J10 и J11 по МКБ 10-го пересмотра) и острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации (ОИВДП) (J06). В данной работе инфекции негриппозной этиологии обозначены как ОИВДП, все инфекции, включая грипп, — как ОРВИ. В основу эпидемиологического анализа положены описательно-оценочный и аналитический методы. Статистическая обработка проводилась с использованием t-критерия Стьюдента ( $P=0,95$ ).

Материалом для исследований послужили данные форм № 2 по Республике Карелия (1980–2004 гг. и 2016 г.) и по Петрозаводску (2000–

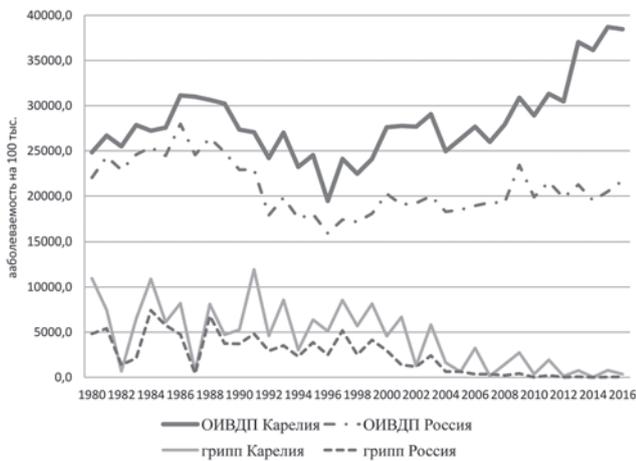
2003 гг. и 2007–2010 гг.), материалы Государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в Республике Карелия за 2005–2016 гг., оперативная информация о заболеваемости ОРВИ и выделении респираторных вирусов, размещенная на сайте Управления Роспотребнадзора по РК (<http://10.rospotrebnadzor.ru>), протоколы межведомственной комиссии Министерства здравоохранения РК по вопросам обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения РК, сведения Федеральной службы государственной статистики по РК. Лабораторная диагностика ОРВИ в РК проводилась на базе Центра гигиены и эпидемиологии в РК методом полимеразной цепной реакции. Ситуация в стране изучена на основании статистических данных об инфекционной заболеваемости, Государственных докладов о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия в РФ в 2013–2016 гг., аналитических писем Федеральной службы Роспотребнадзора об итогах эпидсезонов заболеваемости гриппом и ОРВИ с 2006 по 2014 гг., оперативной информации о выделении респираторных вирусов в 2016–2017 гг. [1–7] и публикаций, в которых представлены результаты изучения этиологии ОРВИ.

На базе Городской поликлиники № 4 г. Петрозаводска проведено изучение заболеваемости ОРВИ в отдельных возрастных группах взрослого населения в 2005–2006 гг. и 2014–2015 гг., а также клинической картины ОРВИ у взрослых пациентов в период эпидемического подъема заболеваемости в 2017 г. Заболеваемость в отдельных возрастных группах анализировалась на основании данных статистического учета больных в поликлинике: в первый период среди взрослых пациентов был зарегистрирован 9371 случай заболевания ОРВИ, во второй — 14 764 случая. Клиническая симптоматика оценивалась по данным электронных амбулаторных карт 1817 пациентов, обратившихся в поликлинику с 01.01.2017 г. по 10.02.2017 г. (100% случаев гриппа и 80,6% от числа зарегистрированных случаев ОИВДП, ларинготрахеитов, трахеитов — J10, J11, J06 и J04 по МКБ 10-го пересмотра).

## Результаты и обсуждение

На протяжении всего проанализированного периода (1980–2016 гг.) интенсивность эпидемического процесса ОРВИ, включая грипп и особенно ОИВДП, в РК была существенно выше, чем в стране в целом (рис. 1). В отличие от России, где уровень заболеваемости ОРВИ остается относительно стабильным с начала 1990-х гг. (18371,2–23847,4 на 100 тыс.), в РК с 2013 г. наблюдается интенсивный подъем заболеваемости до уровня, превышающего показатели 1980-х гг. (среднегодовой показатель в 2013–2016 гг. — 38075,9 на 100 тыс.,

в 1980–1989 гг. – 34693,7 на 100 тыс.). В результате различие среднесноголетних показателей заболеваемости в республике и стране выросло с 19,6% в 1980–1989 гг. до 87,7% в 2013–2016 гг. Ранее проведенный анализ заболеваемости ОРВИ в федеральных округах России и на административных территориях Северо-Западного федерального округа в 2000–2004 гг. [8] показал, что неблагоприятные климатические условия, оказывая угнетающее влияние на иммунную систему, являются значимым фактором риска в отношении респираторных инфекций. Более высокий уровень заболеваемости ОРВИ населения, проживающего в районах Севера России с развитыми транспортными и экономическими связями, по сравнению с центральными и южными регионами наблюдается и в современный период [3–5].



**Рис. 1.** Многолетняя динамика заболеваемости гриппом и ОИВДП населения Российской Федерации и Республики Карелия в 1980–2016 гг. (на 100 тысяч населения)

Рост заболеваемости ОРВИ в РК обусловлен активизацией эпидемического процесса ОИВДП (см. рис. 1). Умеренный подъем заболеваемости ОИВДП начался с середины 2000-х гг., а в последние годы приобрел выраженный характер, в результате чего показатели заболеваемости в 2013–2016 гг. превысили уровень 1980-х гг., в то время как в России лишь достигли уровня, наблюдавшегося в конце 1980-х – начале 1990-х гг. Противоположную тенденцию имела заболеваемость гриппом, которая в России, в том числе и в РК, начала снижаться с начала 2000-х гг., достигнув к 2005 г. ранее никогда не регистрировавшегося уровня (среднесноголетние показатели в 2013–2016 гг. в РК и РФ – 481,9 и 43,5 на 100 тыс. соответственно).

Рост заболеваемости ОИВДП и снижение заболеваемости гриппом привели к изменению этиологической структуры регистрируемых ОРВИ. До 2005 г. доля гриппа среди ОРВИ составляла в среднем в РК 18,6% (от 2,2 до 30,6%), в России – 14%

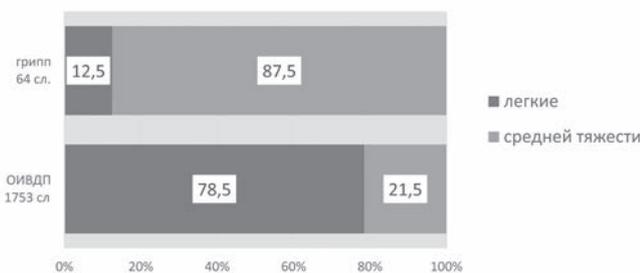
(от 1,6 до 22,6%), а с 2005 по 2016 г. она снизилась до 3,4% (10,5–0,1%) и 1,2% (3,3–0,05%) соответственно. Даже в 2009 г. при появлении нового пандемического штамма вируса она достигла лишь 8,1% в РК и 1,7% в стране. Однако сопоставление данных о регистрируемой заболеваемости гриппом и частоте выделения вирусов гриппа от больных выявило несоответствие этих показателей как в республике, так и в стране в целом. В 2009–2016 гг. в целях круглогодичного мониторинга циркуляции респираторных вирусов в Петрозаводске ежегодно обследовалось около 600–700 больных ОРВИ. Частота выделения вирусов выросла с 14–15% в 2009–2010 гг. до 40–64% в 2011–2016 гг., при этом доля вирусов гриппа от числа положительных находок колебалась от 7,3 до 29,9% (рис. 2). В 2016 г. среди всех верифицированных возбудителей вирусы гриппа составили: в январе – 50%, в феврале – 86%, в марте – 26%. В январе 2017 г. вирусы гриппа выделялись в 55–92% случаев, в феврале – в 63%. Доля же диагноза «Грипп» среди всех зарегистрированных случаев ОРВИ в январе – марте 2016 г. составила лишь 2,7%, в январе – феврале 2017 г. – 3,1%. Аналогичная картина наблюдается и в целом по стране: в 2013–2016 гг. доля зарегистрированных случаев гриппа в первые 3 месяца года колебалась от 0,1 до 0,7% [6], в то время как доля вирусов гриппа в материале от больных ОРВИ с последней недели 2015 г. до начала февраля 2016 г. выросла с 14% до 79,4% [4] и превышала 70% в течение 6 недель 2017 г. [7].



**Рис. 2.** Доля вирусов гриппа в этиологической структуре вирусов, выделенных от больных с симптомами респираторной инфекции в ходе еженедельного мониторинга, и доля гриппа в этиологической структуре зарегистрированных случаев респираторных инфекций в 2009–2016 гг. (по данным Управления Роспотребнадзора по Республике Карелия)

Можно предположить несколько причин клинической гиподиагностики гриппа, одна из них – увеличение числа легких форм течения заболевания. Данные о тяжести заболевания ОРВИ, приводимые в различных публикациях, как правило, основаны на анализе клиники у госпитали-

зированных больных, однако доля госпитализированных даже на пике заболеваемости гриппом в сезоны 2015–2016 гг. и 2016–2017 гг. в стране составляла около четверти больных [5]. Анализ клинической картины заболевания проведен у 1871 из 2240 взрослых пациентов, обратившихся в поликлинику с симптомами респираторной инфекции с 1 января по 10 февраля 2017 г. во время эпидемического подъема заболеваемости, связанного с вирусом А (Н3N2). Диагноз гриппа был поставлен 64 пациентам, диагнозы ОИВДП, ларингита, ларинготрахеита – 2176 пациентам, из них в исследование включены все случаи гриппа и 1753 случая прочих ОРВИ (80,6%). У 1376 больных ОИВДП и ларингитами, ларинготрахеитами (78,5%) заболевание протекало в легкой форме, у остальных 377 пациентов – в среднетяжелой форме (рис. 3). Из числа последних подъема температуры до 38,2–38,4°C отмечали 36,9% пациентов, 38,5–39,0°C – 31,8% и 39–40°C – 31,3%. Диагноз гриппа чаще ставился пациентам с более тяжелым состоянием: в 8 случаях имели место легкие формы, в 56 – средней тяжести. В целом, из 1817 пациентов у 76,2% заболевание протекало в легкой форме с температурой до 38,2°C, у 7,9% – с температурой 38,2–38,4°C, у 8,6% – с температурой 38,5–39,0°C и лишь у 7,3% она поднималась выше 39°C. Как правило, подъемы температуры были непродолжительными, на момент осмотра подавляющее большинство пациентов имели нормальную или субфебрильную температуру. У части пациентов с ОИВДП (около 15%), в том числе с легкой клиникой, помимо головной боли и слабости, описаны другие характерные для гриппа симптомы интоксикации: «ломота в теле», боли в суставах. У двух пациентов при госпитализации с диагнозом ОРВИ был лабораторно подтвержден грипп, вызванный вирусом А (Н2N3).



**Рис. 3.** Доля вирусов гриппа в этиологической структуре вирусов, выделенных от больных с симптомами респираторной инфекции в ходе еженедельного мониторинга, и доля гриппа в этиологической структуре зарегистрированных случаев респираторной инфекции в 2009–2016 гг. (по данным Управления Роспотребнадзора по Республике Карелия)

Из 2240 пациентов 246 человек (11%) осенью были привиты против гриппа, из них диагнозы «Грипп» и «ОИВДП» поставлены 8 и 238 больным соответственно. Доля больных с температурой выше 39°C среди непривитых оказалась в 3,4 раза выше, чем среди привитых (8,2±0,7 и 2,4±0,9% соответственно), а доля больных с температурой до 38,5°C не имела различий (64,0 и 64,4% соответственно).

Преобладание легких форм и отсутствие верификации диагноза у амбулаторных больных обуславливают клиническую гиподиагностику гриппа, что не позволяет объективно оценить изменения интенсивности эпидемического процесса гриппа и ОИВДП по регистрируемой заболеваемости.

Подъем заболеваемости, регистрируемой как ОИВДП, может быть связан с активизацией одного или нескольких возбудителей. Понятие ОИВДП объединяет большую группу возбудителей, эпидемический процесс каждого из которых имеет свои особенности. По данным Федерального центра по гриппу, в 2002–2009 гг. при использовании иммунофлюоресцентного анализа частота выделения вирусов парагриппа и аденовирусов составляла около 10% и 7–9% соответственно, а доля РС-вируса – 4–5% [9–11]. Применение молекулярно-генетического метода исследования позволило расширить перечень идентифицируемых вирусов, причем значительное число отрицательных результатов исследования говорит о том, что, возможно, это далеко не полный перечень актуальных этиологических агентов. Обобщение данных о результатах исследований материала от больных ОРВИ в Петрозаводске в 2012–2016 гг. показало следующее: из 3680 проб вирусы выделены в 1734 случаях, из них вирусы гриппа (19,4%), риновирус (34,7%), вирусы парагриппа 1, 2 и 3 типа и аденовирус (10,7 и 9,9%), 25,3% приходилось на респираторно-синтициальный (РС-вирус), коронавирус, бокавирус и метапневмовирус. Частота выделения этих 4 вирусов представлена в материалах за 2014–2016 гг. и составила: 15,8%, 5,7%, 4,7% и 2,7% соответственно. К сожалению, данные по республике не удалось сопоставить с аналогичными данными по стране. Результаты идентификации респираторных вирусов, представленные в различных публикациях, как правило, получены при обследовании госпитализированных больных, что не совсем объективно отражает ситуацию по заболеваемости всего населения. Удалось найти только один материал, в котором представлены результаты мониторинга циркуляции вирусов среди 3193 жителей Хабаровска, заболевших ОРВИ в эпидсезоны в 2013–2016 гг. [12], где так же, как и в Петрозаводске, наиболее частым возбудителем ОРВИ негриппозной этиологии оказался риновирус, ему значительно уступал РС-вирус, затем следовали аденовирус и вирусы парагриппа.

Результаты изучения частоты выделения респираторных вирусов в течение года, представленные в отдельных опубликованных материалах, свидетельствуют о том, что активность различных возбудителей имеет свои сезонные особенности. Вирусы гриппа максимально часто выделяются в период зимне-весеннего эпидемического подъема — с конца декабря до апреля. В остальные месяцы года вирусы гриппа выделяются от больных в единичных случаях [4, 12–14]. В отличие от вирусов гриппа, остальные вирусы, вызывающие ОРВИ, выявляются в течение года, но с разной частотой в зависимости от сезона. Осенний подъем заболеваемости начинают риновирусы, аденовирусы и вирусы парагриппа, позднее к ним присоединяются РС-вирусы, достигающие пика распространения к декабрю и продолжающие формировать заболеваемость и весной [7, 13–15]. Пики активности метапневмовирусов и бокавирусов приходятся на периоды с сентября по декабрь и с марта по июнь [13, 16]. По данным Управления Роспотребнадзора по РК, в период с сентября по декабрь 2016 г. из 98 выделенных вирусов в одном случае это был вирус гриппа А(Н3N2), из числа остальных вирусов риновирус составил 45,0%, аденовирус — 28,9%, вирус парагриппа — 12,4%, бокавирус — 8,3%, метапневмовирус — 5,2%, в 1 случае выделен коронавирус. При обследовании 448 больных ОРВИ в январе — марте 2016 и 2017 гг. вирусы гриппа были выделены в 55,6% случаев. В апреле 2017 г. доля вирусов гриппа снизилась до 20%, при этом отмечалась смена вируса типа А(Н3N2) на тип В. Среди вирусов негриппозной этиологии в январе — апреле 2017 г. (95 выделенных вирусов) преобладал риновирус (45,3%), РС-вирус составлял 15,8%, доля остальных вирусов не превышала 5,3–10,5%.

Таким образом, в РК риновирус остается ведущим возбудителем ОИВДП в течение всего эпидсезона, имеющего, как и в предыдущие десятилетия, два подъема — осенний (с середины августа до декабря) и зимне-весенний (с 3-й недели января до апреля). Сопоставление помесечной динамики заболеваемости ОРВИ в 2013–2016 гг. с ранее анализировавшимися данными за 1995–2002 гг. выявило некоторое снижение значимости зимне-весенних подъемов в формировании годовой заболеваемости. Если в период 1995–2002 гг. доля случаев, зарегистрированных в январе — марте, составляла 40,3% (от 34,9 до 47,1%) от числа всех зарегистрированных случаев заболеваний за год, то в 2013–2016 гг. она снизилась до 35,6% (28,8–39,9%) и была сопоставима с российским показателем — 36,3% (от 31,7 до 39,8%). Смещение сезонности ОРВИ на осенние месяцы может объясняться снижением активности эпидемического процесса гриппа и противоположной тенденцией со сторо-

ны других возбудителей, в первую очередь риновирусов.

Сравнение возрастной структуры заболеваемости ОРВИ в РК в последние годы с периодом 1995–2002 гг. выявило изменение характера эпидемического процесса. Вклад детей до 14 лет в формирование заболеваемости всего населения вырос с 53,2% до 67,1%, что может быть связано как с изменением возрастной структуры населения вследствие увеличения рождаемости, так и с более активным вовлечением детей в эпидемический процесс возбудителей ОРВИ. В целом, доля детей и подростков до 17 лет среди зарегистрированных случаев ОРВИ в РК в 2013–2016 гг. составила 73,6% и, несмотря на различие интенсивности заболеваемости, совпала с показателем по стране 72,5%. Стали более выражены различия показателей заболеваемости гриппом детей дошкольного и школьного возраста, а также детей и взрослых (табл. 1). Возрастная группа, в которой регистрировалась максимальная заболеваемость гриппом, сместилась с 7–14 лет на 3–6 лет. В России также наиболее высокие показатели заболеваемости гриппом в последние годы регистрируются в этой возрастной группе. Самой пораженной возрастной группой по ОИВДП, как и в России [3–5], остаются дети 1–2 лет, что объясняется большей восприимчивостью детей первых лет жизни к некоторым вирусам негриппозной этиологии, однако в эпидемический процесс стали более активно, чем раньше, вовлекаться дети более старших возрастных групп.

По данным собственных наблюдений и других авторов [12, 16–18], вирусы негриппозной этиологии у детей оказывались этиологическими агентами ОРВИ значительно чаще, чем у взрослых. При обследовании в разные месяцы 2016–2017 гг. 49 взрослых и 41 ребенка — пациентов Городская поликлиника № 4 с диагнозом ОРВИ, вирусы выделены в 11 и 19 случаях соответственно, в том числе вирусы гриппа у взрослых в 5 случаях, у детей — в 2 случаях (из числа обследованных привиты против гриппа были 14 взрослых и 3 детей). Из числа других возбудителей у взрослых в 5 случаях выделены риновирусы, в 1 — РС-вирус, у детей в 10 случаях — риновирусы, по 1–2 случая — РС-вирусы, коронавирусы, вирус парагриппа и бокавирус, причем в 3 случаях имела место микст-инфекция.

Еще одной особенностью современного периода оказалось изменение соотношения показателей заболеваемости ОРВИ, в том числе гриппом, детей 3–6 лет, посещающих детские дошкольные учреждения (ДДУ) и находящихся на домашнем воспитании. В 1995–2002 гг., когда в РК ДДУ посещало 85,9% детей 3–6 лет, их заболеваемость гриппом и ОИВДП была выше, чем у «неорганизованных» сверстников, в 1,4–1,3 раза (табл. 2). В 2016 г. при увеличении охва-

Таблица 1

**Заболеваемость гриппом и ОИВДП в отдельных возрастных группах населения РК  
в 1995–2002 гг. и 2016 г. (на 10 тысяч)**

Годы	Заболевание	Всего	Возрастные группы				
			до 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	старше 15 лет
1995–2002	Грипп	5794,3	475,4	1231,2	1407,7	1439,5	399,1
	ОИВДП	18900,3	9367,7	13214,2	8985,1	4091,0	956,6
2016	Грипп	361,3	25,8	76,7	125,5	79,5	25,9
	ОИВДП	38464,7	18289,4	23219,0	20354,0	9613,0	1392,0

Таблица 2

**Заболеваемость гриппом и ОИВДП детей 3–6 лет в зависимости от посещения ими детских  
дошкольных учреждений в Республике Карелия в 1995–2002 гг. и 2016 г. (на 10 тысяч населения)**

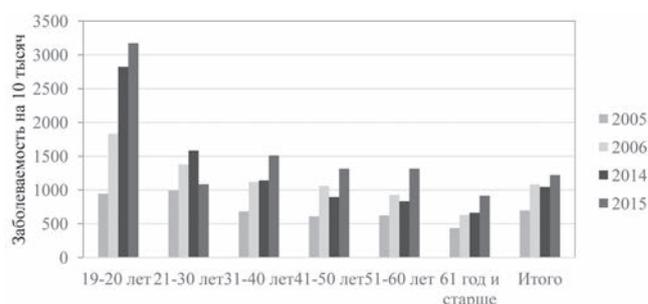
Годы	ОИВДП		Грипп	
	посещают ДДУ	не посещают ДДУ	посещают ДДУ	не посещают ДДУ
1995–2002	10866,6 + 32,9	8617,2 + 27,6	1505,8 + 21,5	1062,4 + 45,7
2016	17279,9 + 67,7	47766,4 + 765,8	115,6 + 6,5	214,6 + 26,1

та детей ДДУ до 89,9% заболеваемость ОИВДП «организованных» детей оказалась достоверно в 2,8 раза ниже, чем «неорганизованных», в отношении гриппа это различие составило 1,9 раза. Проведенные ранее наблюдения по г. Петрозаводску выявляли достоверно более высокую заболеваемость детей 3–6 лет, находящихся на домашнем воспитании, уже с начала 2000-х гг.: в 2000–2003 гг. заболеваемость ОРВИ детей, посещающих ДДУ, составляла  $10527,2 \pm 23,6$  на 10 тыс., а «неорганизованных» –  $22397,5 \pm 680$  на 10 тыс., в 2007–2010 гг. эти показатели были  $10111,9 \pm 10,6$  и  $46250,6 \pm 892$  на 10 тыс. соответственно. Такие различия не могут быть следствием ежегодной вакцинации «организованных» детей против гриппа, так как, во-первых, на его долю приходится лишь небольшая часть всех ОРВИ у детей, а во-вторых, охват прививками недостаточен для существенного влияния на эпидемический процесс: в 2007–2010 гг. в Петрозаводске прививалось от 17 до 43,5% дошкольников, в республике осенью 2015 г., по отчетным данным, было привито 36% детей. По-видимому, в современных условиях для детей дошкольного возраста появились более значимые факторы риска заболевания ОРВИ, чем посещение ДДУ.

С целью выявления группы риска среди взрослого населения проанализирована заболеваемость ОРВИ в отдельных возрастных группах пациентов Городской поликлиники № 4 г. Петрозаводска в 2005–2006 гг. и 2014–2015 гг. Среднемноголетние показатели заболеваемости ОРВИ взрослых в 2005–

2006 гг. и 2014–2015 гг. составили 889,0 и 1132,4 на 10 тыс. соответственно. Эпидемические подъемы в эти 4 года, в основном, были связаны с вирусами гриппа А (H3N2) и В [4, 22–24]. Частота регистрации гриппа весьма варьировала в разные годы: 2,8% в 2005 г., 23,1% в 2006 г., 0,01% в 2014 г. и 4,1% в 2015 г. Сроки периода нетрудоспособности в зависимости от диагноза отличались незначительно: в 2014–2015 гг. средняя продолжительность периода нетрудоспособности у пациентов с диагнозом гриппа составляла 9,5 дней, с диагнозом ОИВДП – 8,8 дней.

Более половины из числа обратившихся в оба периода составили лица в возрасте до 40 лет (рис. 4). «Старение» обслуживаемого контингента (за 10 лет численность лиц в возрасте 61 год и старше среди пациентов поликлиники выросла в 2 раза) привело к увеличению доли этой группы в формировании заболеваемости с 9,5% до 16,8%.

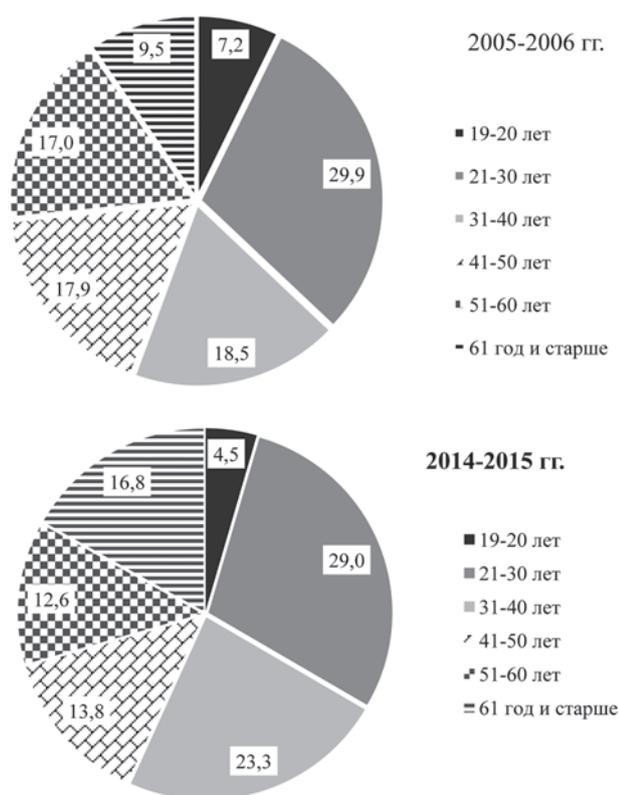


**Рис. 4.** Возрастная структура заболеваемости острыми респираторными инфекциями взрослых пациентов Городской поликлиники № 4 в 2005, 2006, 2014 и 2015 гг. (%)

Несмотря на более высокий уровень заболеваемости взрослого населения в 2014–2015 гг., различия в возрастных группах в оба анализируемых периода оказались идентичны (рис. 5). Максимальная обращаемость по поводу ОРВИ отмечалась среди лиц 19–20 лет, значительно ниже она была среди лиц 21–50 лет, причем без существенных различий между когортами 21–30 и 31–40, 41–50 и 51–60 лет, а наиболее низкой оказалась у лиц в возрасте 61 года и старше. В 2005–2006 гг. частота регистрации гриппа с возрастом увеличивалась, а в 2014–2015 гг., наоборот, снижалась. В последние 2 года показатель заболеваемости гриппом лиц 19–20 лет (58,9 на 10 тыс.) оказался в 1,5–1,9 раза выше, чем лиц в возрастных группах от 31 до 60 лет, и в 3 раза выше, чем у лиц старше 61 года.

Смещение максимального показателя заболеваемости гриппом на более младшую возрастную группу детей, более высокая заболеваемость лиц молодого возраста по сравнению с пожилыми людьми, а также превалирование легких форм заболевания у взрослых, по-видимому, являются результатом процесса «проэпидемичивания» насе-

ления на фоне длительной циркуляции маломеняющихся вирусов гриппа и ежегодной вакцинации части населения. С начала 1990-х гг. ежегодно наблюдалась одновременная циркуляция штаммов вируса гриппа типа А (H1N1), А (H3N2) и типа В [19, 25]. В годы подъемов заболеваемости преобладали штаммы типа А(H3N2), а в 2001, 2009 и 2016 гг. – штаммы вирусы А (H1N1), причем последние две эпидемии вызвал один штамм – А(H1N1)/pdm09. В отдельные годы значительный вклад в заболеваемость вносил вирус типа В [19–23]. Установлено, что в последние годы происходил слабый антигенный дрейф вируса и циркулировавшие разновидности его антигенно мало отличались друг от друга внутри подтипов А и типа В [25]. Исключение составил появившийся в 2009 г. штамм А(H1N1), но и он впоследствии за 7 лет циркуляции среди населения не претерпел существенных изменений [5, 26]. В 2009–2013 гг. уровень популяционного иммунитета у взрослых к вирусу А(H3N2) варьировал в пределах от 58,3 до 75,5%, а к вирусу гриппа В – от 59,7 до 82,3%. О темпах «проэпидемичивания» говорит тот факт, что если в 2009 г. к началу пандемии население России было практически серонегативным к вирусу гриппа А(H1N1)pdm09, то в 2013 г. доля лиц, имеющих защитные титры антител, достигла 64,4% [27], а в 2016 г. – 71% [5]. После встречи с вирусом в организме человека формируется штаммоспецифический (только к гомологичному вирусу), субтипический (к его дрейфовым антигенным вариантам) и гетеросубтипический (к субтипам внутри типа вируса) иммунитет [24, 27], сохраняющийся десятилетиями, возможно, пожизненно [20, 29], и способный защитить от заболевания или уменьшить тяжесть его течения [25, 30]. Определенное влияние на снижение интенсивности заболеваемости гриппом и ее «омоложение» оказала и вакцинация против этой инфекции детей, пожилых людей и отдельных континентов лиц трудоспособного возраста, объемы которой, по данным официальной статистики, в 2016 г. по сравнению с 2003 г. в стране выросли в 4,6 раза, составив 44,4% от численности населения [4], а в РК – в 5,6 раза (39%). Однако, в отличие от постинфекционного иммунитета, защита, возникающая в результате введения штаммоспецифического, субтипического и гетеросубтипического иммунитета к вирусам гриппа связывают более низкую заболеваемость взрослых [25, 27], особенно лиц пожилого возраста [29]. Активизация вовлечения взрослого населения



**Рис. 5.** Заболеваемость острыми респираторными инфекциями взрослых пациентов Городской поликлиники № 4 в 2005, 2006, 2014 и 2015 гг. (на 10 тысяч)

ния в эпидемический процесс гриппа наблюдается в годы появления новых штаммов вируса [9], что имело место во время эпидемии гриппа 2009 г. [34].

Резюмируя результаты анализа эпидемического процесса ОРВИ в РК и в стране в целом, можно сделать вывод о том, что в современный период он приобрел некоторые новые черты, которые необходимо учитывать при планировании профилактических и лечебных мероприятий. Эпидемический процесс гриппа и ОИВДП в республике имел свои особенности, но в целом отражал ситуацию в стране.

### Выводы

1. В 2013–2016 гг. в РК наблюдается интенсивный подъем заболеваемости ОРВИ за счет заболеваний негриппозной этиологии, среди которых ведущую роль играет риновирусная инфекция, обуславливающая интенсивные подъемы заболеваемости в начале осени. Заболеваемость ОИВДП в РК в последние 4 года превысила показатели, регистрировавшиеся с 1980 г., а в стране в целом достигла уровня, наблюдавшегося в начале 1980-х гг. и начале 1990-х гг.

2. В современный период существенно изменилась структура регистрируемой заболеваемости ОРВИ не только за счет роста заболеваемости ОИВДП, но и снижения заболеваемости гриппом до беспрецедентно низкого уровня. При этом в РК, как и в стране в целом, имеет место значительная клиническая гиподиагностика гриппа, что, по-видимому, связано с преобладанием легких форм заболевания. Гиподиагностика гриппа, искажающая наблюдаемую эпидемиологическую ситуацию, может привести к ошибочным управленческим решениям в части организации профилактики и лечения заболевания.

3. В современный период наблюдается смещение максимального показателя заболеваемости гриппом детей с 7–14 лет на возраст 3–6 лет, а также более высокая заболеваемость гриппом и другими ОРВИ молодых людей по сравнению с пожилыми, что, по-видимому, является результатом «проэпидемичивания» населения в отношении вирусов гриппа.

4. Особенностью эпидемического процесса ОРВИ в современный период, выявленной в РК, явилось отсутствие различий заболеваемости «организованных» и «неорганизованных» детей, что, по-видимому, связано с развитием форм дополнительного образования для детей дошкольного возраста. Появление новых факторов риска заражения детей свидетельствует о необходимости изучения ситуации в стране с целью корректировки профилактических мероприятий.

### Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 1913–2002 гг. Сборник статистических и аналитических материалов. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2003. — С. 22–24.
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2002–2003 гг. Сборник статистических и аналитических материалов. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2004. — С. 22–24.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. — С. 96–97.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2015 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. — С. 101–104, 150.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — С. 92–95.
6. Сведения об инфекционной и паразитарной заболеваемости в Российской Федерации в 2014 и 2016 гг. — ([http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_detail.php?ID=8217&spphrase\\_id=997646](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=8217&spphrase_id=997646))
7. О ситуации по заболеваемости гриппом и ОРВИ за неделю. — ([http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=8079&spphrase\\_id=997648](http://rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=8079&spphrase_id=997648))
8. Рубис, Л.В. Природные и социальные факторы риска заболеваемости острыми респираторными инфекциями / Л.В. Рубис [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2008. — № 5 — С. 34–38.
9. Маринич, И.Г. Эпидемиологический и лабораторный надзор за гриппом в сезон 2002–2003 гг. / И.Г. Маринич [и др.] // Материалы к совещанию специалистов опорных баз ФЦГ «Грипп и другие ОРВИ: эпидемиология, диагностика, лечение». — СПб.: НИИ гриппа, 2003. — С. 33–35.
10. Об итогах эпидемического сезона по гриппу и ОРВИ в 2006–2007 гг. и прогнозе на сезон 2007–2008 гг.: письмо Федеральной службы Роспотребнадзора РФ от 13.06.2007 № 0100/6026-07-32.
11. Об итогах распространения гриппа и ОРВИ в мире и Российской Федерации в эпидемический сезон 2008–2009 гг. и прогнозе на сезон 2009–2010 гг.: письмо Федеральной службы Роспотребнадзора РФ от 25.06.2009 № 01/8876-9-32.
12. Резник, В.И. Особенности этиологической структуры острых вирусных инфекций в эпидемический сезон 2014–2016 гг. в Хабаровском крае / В.И. Резник. — [www.ipks.ru/images/Novosti/15092016/15092016\\_Reznik\\_Gripp\\_i\\_ORVI.pdf](http://www.ipks.ru/images/Novosti/15092016/15092016_Reznik_Gripp_i_ORVI.pdf).
13. Исаева, Е.И. Этиологическая структура заболеваемости ОРВИ у взрослых и детей / Е.И. Исаева [и др.] // Материалы X Съезда ВНПОЭМП. — М., 2012. — С. 396.
14. Кривицкая, В.З. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция. Роль в структуре респираторной патологии и, особенности патогенеза / В.З. Кривицкая, Е.Р. Петрова, А.А. Сомнина // Сборник материалов научно-практической конференции-биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение». — СПб.: НИИ гриппа, 2016. — С. 48–49.

15. Лобзин, Ю.В. Ситуация по гриппу и ОРВИ в Российской Федерации и Санкт-Петербурге / Ю.В. Лобзин // Доклад на 4 научно-практической конференции «Грипп и другие респираторные инфекции в постпандемический период: алгоритмы профилактики, диагностики и лечения». — [www.youtube.com/watch?v=clbNAoGu2o](http://www.youtube.com/watch?v=clbNAoGu2o).
16. Курбанова, Х.И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей: автореф. дис. канд. мед. наук / Х.И. Курбанова. — М., 2012. — С. 23.
17. Львов, И.И. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидсезон 2013–2014 гг. / И.И. Львов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 62–70.
18. Курская, О.Г. Этиология ОРВИ и гриппа у детского населения Новосибирской области в 2013–2014 гг. / О.Г. Курская [и др.] // Сборник материалов научно-практической конференции-биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение». — СПб.: НИИ гриппа, 2014. — С. 10.
19. Покровский, В.И. Эволюция инфекционных болезней в XX веке: руководство для врачей / В.И. Покровский, Г.Г. Онищенко, Б.А. Черкасский. — М.: Медицина, 2003. — С. 184–214.
20. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней / под ред. В.И. Покровского. — М.: Медицина, 1993. — С. 182–196.
21. Еропкин, М.Ю. Антигенный и молекулярно-биологический анализ вирусов гриппа, циркулировавших в России в эпидемические сезоны 2012–2013 гг. / М.Ю. Еропкин [и др.] // Сборник материалов научно-практической конференции-биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение». — СПб.: НИИ гриппа, 2014. — С. 9.
22. Лобова, Т.Г. Эпидемия гриппа в России в сезон 2013–2014 годов: этиология, антигенные свойства геммагглютина и активность нейраминидазы вирусов / Т.Г. Лобова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 2, № 81. — С. 30–38.
23. Карпова, Л.С. Эпидемиологическая ситуация по гриппу в мире и России в сезон 2014–2015 гг. / Л.С. Карпова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2015. — Т. 4, № 83. — С. 8–17.
24. Карпова, Л.С. Особенности эпидемий гриппа в России с 1986 по 2009 год / Л.С. Карпова, И.Г. Маринич // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — № 12. — [www.epidemvac.ru/arhiv/2010/12/osobennosti-epidemiy-grippa-v-rossii-s-1986-po-2009-god](http://www.epidemvac.ru/arhiv/2010/12/osobennosti-epidemiy-grippa-v-rossii-s-1986-po-2009-god).
25. Кузнецов, О.К. Продолжительность защиты от гриппа после инфицирования и вакцинации / О.К. Кузнецов, Л.А. Степанова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — <http://www.epidemvac.ru/arhiv/2009/08/prodolzhitelnost-zashity-ot-grippa-posle-infitsirovaniya-i-vaktsinatsii>
26. Петрова, П.А. Антигенное разнообразие вирусов гриппа, выделенных от детей в 2013–2016 гг. в г. Санкт-Петербурге / П.А. Петрова, Н.И. Коновалова, Д.М. Даниленко // Сборник материалов научно-практической конференции-биеннале «Грипп: вирусология, эпидемиология, профилактика и лечение». — СПб.: НИИ гриппа, 2016. — С. 23–24.
27. Коншина, О.С. Результаты многолетне-го изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В у взрослого населения России / О.С. Коншина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — Т. 1, № 7. — С. 27–36.
28. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines / *Scand. J. Immunol.* 2004; 59: 1 - 15
29. Иванников, Ю.Г. Дискуссионные вопросы иммунологии вируса гриппа А / Ю.Г. Иванников [и др.] // *Вопр. вирусол.* — 1979. — № 6. — С. 369–374.
30. Chen Y., Williams E., Kirk M. Risk Factors for Acute Respiratory Infection in the Australian Community Published: July 17, 2014. (<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101440>)
31. Asahi Y., Yoshikawa T., Watanabe I. et al. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intra-nasally with adjuvant-combined vaccines / *J. Immunol.* 2002; 168:2930 - 2938
32. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. *MMWR.* 2009. May 22; 58(19): 521 - 524
33. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa / *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004; 57:236 - 247.
34. Карпова, Л.С. Анализ эпидемии гриппа 2016 года и пандемии 2009 года по материалам двух Национальных центров ВОЗ в Российской Федерации / Л.С. Карпова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика — 2016. — Т. 4, № 89. — С. 4–12.

#### References

1. Infektsionnaya zaboлеваemost v Rossiyskoy Federatsii v 1913-2002 gg. Sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2003. — S. 22-24
2. Infektsionnaya zaboлеваemost v Rossiyskoy Federatsii v 2002-2003 gg. Sbornik statisticheskikh i analiticheskikh materialov. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2004. — S.22-24
3. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2014 godu: Gosudarstvennyy doklad. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2015. — S. 96-97
4. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2015 godu: Gosudarstvennyy doklad. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2016. — S.101-104, 150
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2017. — S. 92-95
6. Svedeniya ob infektsionnoy i parazitarnoy zaboлеваemosti v Rossiyskoy Federatsii v 2014 i 2016 gg. — ([http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_detail.php?ID=8217&sphrase\\_id=997646](http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=8217&sphrase_id=997646))
7. O situatsii po zaboлеваemosti grippom i ORVI za nedelyu. — ([http://rospotreb-nadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=8079&sphrase\\_id=997648](http://rospotreb-nadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=8079&sphrase_id=997648))
8. Rubis, L.V. Prirodnyie i sotsialnyie faktoryi riska zaboлеваemosti ostryimi respiratornymi infektsiyami/ L.V. Rubis, V.S. Masyuk, O.G. Hurtsilava, A.P. Scherbo. // *Epidemiologiya i infektsionnyie bolezni.* 2008. — #. 5 — S.34-38
9. Marinich, I.G. Epidemiologicheskii i laboratornyy nadzor za grippom v sezon 2002-2003 gg./I.G.Marinich, A.A. Sominina, L.S. Karpova - i dr. //Materialy k soveschaniyu spetsialistov opornyih baz FTsG «Gripp i drugie ORVI: epidemiologiya, diagnostika, lechenie» - SPb.: NII grippa, 2003. — S. 33-35

10. Ob itogah epizezona po grippu i ORVI v 2006-2007 gg. i prognoze na sezon 2007-2008 gg. / pismo Federalnoy sluzhbyi Rospotrebnadzora RF ot 13.06.2007 # 0100/6026-07-32
11. Ob itogah rasprostraneniya grippa i ORVI v mire i Rossiyskoy Federatsii v epizezon 2008-2009 gg. i prognoze na sezon 2009-2010 gg. / pismo Federalnoy sluzhbyi Rospotrebnadzora RF ot 25.06.2009 # 01/8876-9-32
12. Reznik, V.I. Osobennosti etiologicheskoy struktury i ostrykh virusnykh infektsiy v epidsezonyi 2014-2016 gg. v Habarovskom krae / V.I. Reznik // (www.ipks.ru/images/Novosti/15092016/15092016\_Reznik\_Gripp\_i\_ORVI.pdf)
13. Isaeva, E.I. Etiologicheskaya struktura zaboлеваemosti ORVI u vzroslykh i detey. /E.I. Isaeva, I.S. Kozulina, L.V. Kolobuhina i dr.//Materialyi H Svezda VNPOEMP – Moskva, 2012. – S. 396
14. Krivitskaya, V.Z. Respiratorno sintsiyalnaya virusnaya infektsiya. Rol v strukture respiratornoy patologii i, osobennosti patogeneza /V.Z. Krivitskaya, E.R.Petrova, A.A. Sominina// Sbornik materialov nauchno – prakticheskoy konferentsii – biennale «Gripp: virusologiya, epidemiologiya, profilaktika i lechenie» - SPb.: NII grippa, 2016. – S. 48-49
15. Lobzin, Yu.V. Situatsiya po grippu i ORVI v Rossiyskoy Federatsii i Sankt-Peterburge /Yu.V. Lobzin // Doklad na 4 nauchno-prakticheskoy konferentsii «Gripp i drugie respiratornye infektsii v postpandemicheskiy period: algoritmy profilaktiki, diagnostiki i lecheniya. – (www.youtube.com>watch?v=clbHAoGu2o)
16. Kurbanova, H.I. Kliniko-immunologicheskoe obosnovanie mestnoy interferonoterapii pri respiratornykh virusnykh infektsiyah u detey: avtoref. dis. kand.med. nauk /H.I. Kurbanova // M., 2012.- s.23
17. Lvov, I.I. Osobennosti etiologicheskoy strukturyi ORVI v otdelnykh vozrastnykh i professionalnykh gruppah naseleniya Sankt-Peterburga v epidsezon 2013-2014 gg. /I.I. Lvov, M.M.Pisareva, O.V.Maltsev i dr. // Zhurnal infektologii. -2014. – T. 6, # 3. – S. 62-70
18. Kurskaya, O.G. Etiologiya ORVI i grippa u detskogo naseleniya Novosibirskoy oblasti v 2013-2014 gg. / O.G.Kurskaya, I.A. Sobolev, M.V. Sivay i dr., // Sbornik materialov nauchno – prakticheskoy konferentsii – biennale «Gripp: virusologiya, epidemiologiya, profilaktika i lechenie» - SPb.: NII grippa, 2014. – S.10
19. Pokrovskiy, V.I. Evolyutsiya infektsionnykh bolezney v HH veke: rukovod. dlya vrachey /V.I. Pokrovskiy, G.G. Onischenko, B.A.Cherkasskiy //M.: «Meditsina» - 2003. – S.184-214
20. Rukovodstvo po epidemiologii infektsionnykh bolezney / pod red. V.I. Pokrovskogo //M.: «Meditsina» - 1993. – S.182-196
21. Eropkin, M.Yu. Antigeny i molekulyarno-biologicheskii analiz virusov grippa, tsirkulirovavshih v Rossii v epidemicheskie sezonyi 2012-2013 g. /M.Yu.Eropkin, M.P. Grudinin, A.B. Komissarov i dr. // Sbornik materialov nauchno – prakticheskoy konferentsii – biennale «Gripp: virusologiya, epidemiologiya, profilaktika i lechenie». SPb.: NII grippa, 2014. – S. 9
22. Lobova, T.G. Epidemiya grippa v Rossii v sezon 2013-2014 godov: etiologiya, antigennyye svoystva gemmagglyutinina i aktivnost neyraminidazy virusov / T.G. Lobova, D.M. Danilenko, N.I. Konvalova i dr.// Epidemiologiya i vaksino-profilaktika. -2015. – T. 2, # 81. – S.30-38
23. Karpova, L.S. Epidemiologicheskaya situatsiya po grippu v mire i Rossii v sezon 2014-2015 godov/L.S. Karpova, M.Yu. Pelih, M.Yu. Eropkin i dr.// Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika.- 2015. – T.4, # 83. – S. 8-17
24. Karpova, L.S. Osobennosti epidemiy grippa v Rossii s 1986 po 2009 god / L.S. Karpova, I.G. Marinich //Epidemiologiya i vaksinoprofiaktika. – 2010. - # 12 - (www.epidemi-vac.ru/arhiv/2010/12/osobennosti-epidemiy-grippa-v-rossii-s-1986-po-2009-god)
25. Kuznetsov, O.K. Prodolzhitelnost zashchity ot gripa posle infitsirovaniya i vaksinatcii /O.K.Kuznetsov, L.A.Stepanova// Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika - (http://www.epidemi-vac.ru/arhiv/2009/08/prodolzhitelnost-zashchity-ot-grippa-posle-infitsirovaniya-i-vaksinatcii
26. Petrova, P.A. Antigennoe raznoobrazie virusov grippa, vydelennykh u detey v 2013-2016 gg. v g.Sankt-Peterburge / P.A. Petrova PA, N.I.Konvalova, D.M. Danilenko// Sbornik materialov nauchno – prakticheskoy konferentsii – biennale «Gripp: virusologiya, epidemiologiya, profilaktika i lechenie». SPb.: NII grippa. – 2016. – S.23-24
27. Konshina, O.S. Rezultaty mnogoletnego izucheniya populyatsionnogo immuniteta k virusam grippa A(H1N1)pdm09, A(H3N2) i V u vzroslogo naseleniya Rossii /O.S.Konshina, A.A. Sominina, E.A.Smorodintseva i dr.// Infektsiya i immunitet.- 2017. – T. 1, # 7. – S. 27-36
28. Cox R.J., Brokstad K.A., Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines / Scand. J. Immunol. 2004; 59: 1 - 15
29. Ivannikov, Yu.G. Diskussionnyye voprosy immunologii virusa grippa A. / Yu.G. Ivannikov, I.G. Marinich, Yu.V.Lukyanov i dr //Vopr. virusol. -1979.- # 6. -S.369 - 374
30. Chen Y., Williams E., Kirk M. Risk Factors for Acute Respiratory Infection in the Australian Community Published: July 17, 2014.- (https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101440)
31. Asahi Y., Yoshikawa T., Watanabe I. et al. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knock-out mice immunized intra-nasally with adjuvant-combined vaccines /J. Immunol. 2002; 168:2930 - 2938
32. CDC. Serum cross-reactive antibody response to a novel influenza A (H1N1) virus after vaccination with seasonal influenza vaccine. MMWR. 2009. May 22; 58(19): 521 - 524
33. Tamura S., Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa / Jpn. J. Infect. Dis. 2004; 57:236 - 247.
34. Karpova, L.S. Analiz epidemii grippa 2016 goda i pandemii 2009 goda po materialam dvuh Natsionalnykh tsentrov VOZ v Rossiyskoy Federatsii /L.S. Karpova, N.M.Popovtseva, T.P.Stolyarova i dr.//Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika – 2016. – T.4, # 89. – S.4-12

Автор:

Рубис Людмила Викторовна — ассистент кафедры факультетской терапии, фтизиатрии, инфекционных болезней и эпидемиологии Петрозаводского государственного университета, врач-эпидемиолог Городской поликлиники № 4, к.м.н.; тел.: +7-921-469-20-78, e-mail: rublusja@mail.ru

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕРПЕСА 2 ТИПА, В КРУПНОМ ЦЕНТРЕ АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИИ

Т.В. Балаева<sup>1,2</sup>, О.В. Самодова<sup>2</sup>, А.Л. Санников<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, Архангельск, Россия

<sup>2</sup> Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

### Epidemiological characteristic of herpes simplex virus type 2 infection at a large center of Russian Arctic zone

T.V. Balaeva<sup>1,2</sup>, O.V. Samodova<sup>2</sup>, A.L. Sannikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center of Hygiene and Epidemiology in Arkhangelsk region, Arkhangelsk, Russia

<sup>2</sup> Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

#### Резюме

Во всем мире инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2-инфекция), является одной из наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем, и самой частой причиной язвенных поражений половых органов. В РФ эпидемиология ВПГ-2-инфекции изучена недостаточно.

Цель: определение распространенности ВПГ-2-инфекции среди взрослого населения на Северо-Западе России (на примере г. Архангельска).

Материалы и методы: исследование является частью Норвежско-Российского проекта и представляет собой популяционное поперечное исследование. Агентство социологических исследований проводило набор жителей г. Архангельска для участия в исследовании, используя целевые половозрастные показатели необходимого числа респондентов в каждом районе города. Лабораторное исследование крови на обнаружение иммуноглобулинов G к ВПГ-2 крови было проведено методом ИФА с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Новосибирск). Результаты: из 1243 респондентов 44% (543 человека) были мужчины, 56% (700 человек) – женщины, средний возраст составил 27,6 ± 5,6 лет и 27,0 ± 5,7 лет соответственно. Согласно лабораторным исследованиям, серопреvalентность в выборке составила 18,8% (95% ДИ 16,8–21,1), при этом она была в 2 раза больше среди женщин во всех возрастных группах (24,0%, 95% ДИ 20,1–27,3 среди женщин и 12,2%, 95% ДИ 9,7–15,2 среди мужчин;  $p < 0,001$ ). Доля серопозитивных лиц увеличивалась с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин.

Заключение: результаты проведенного исследования по изучению распространенности ВПГ-2-инфекции среди взрослого населения г. Архангельска подтверждают данные, полученные в европейских странах с высоким уровнем ее распространенности, а также в США. Высокая распространенность ВПГ-2-инфекции среди женщин в детородном возрасте показывает эпидемический потенциал ВПГ-2 при передаче от матери младенцам (вертикальный механизм передачи возбудителя).

**Ключевые слова:** вирус простого герпеса 2 типа, ВПГ-2-инфекция, распространенность, популяционное исследование.

#### Abstract

Globally, infection caused by herpes simplex virus type 2 (HSV-2) is one of the most prevalent sexually transmitted infections and the most frequent cause of the genital ulcer diseases. The information about HSV-2 epidemiology in Russia is insufficient.

Aim of the study: to define the prevalence of HSV-2 among general adult population in Northwest Russia (Arkhangelsk).

Material and methods. The study was a part of a large Norwegian-Russian project and has a population-based cross-sectional design. The agency on social researches recruited residents of Arkhangelsk using a quota sampling method. The ELISA method was used to test the blood samples on Ig G g2; kits of Vector Best (Novosibirsk, Russia) were used.

Results. Altogether, 1243 participants provided the blood samples and fulfilled the questionnaire. Men represented 44% (543 persons) and women – 56 (700 persons), the mean age was 27,6 ± 5,6 and 27,0 ± 5,7 years respectively. Seroprevalence of HSV-2 in the sample was 18,8% (95% CI 16,8–21,1), seroprevalence among women was in 2 times higher compared with men (24,0%, 95% CI 20,1–27,3 and 12,2%, 95% CI 9,7–15,2 respectively;  $p < 0,001$ ). The percentage of positive results increased with age in both men and women.

Conclusion. According to our data seroprevalence of HSV-2 among young adults in Arkhangelsk was comparable with seroprevalence in some European countries with high figures and with USA. High prevalence of HSV-2 among females in reproductive age shows the potential of this infection in vertical transmission.

**Key words:** virus of herpes simplex type 2, herpes simplex virus type 2 infection, prevalence, population-based study.

## Введение

Во всем мире инфекция, вызванная вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2-инфекция), является одной из наиболее распространенных инфекций, преимущественно передающихся половым путем, и самой частой причиной язвенных поражений половых органов [1]. Большинство инфицированных людей не имеют каких-либо клинических проявлений, но могут выделять вирус наравне с теми, у кого есть симптомы инфекции, т.е. основной формой проявления ВПГ-2-инфекции является бессимптомное носительство возбудителя. Вирус способен также вызывать поражения центральной нервной системы и сепсис. Очень опасна для плода трансплацентарная передача ВПГ-2-инфекции (вертикальный механизм передачи возбудителя), а также инфицирование во время родов. Ее последствиями могут быть инвалидизация и летальный исход [1, 2].

В РФ в 1993 г. была введена обязательная регистрация случаев генитального герпеса. Однако, основываясь только на данных официальной статистики, невозможно дать объективную оценку заболеваемости и распространенности генитального герпеса вследствие частого бессимптомного протекания инфекции (носительство). Во всем мире для оценки бремени ВПГ-2-инфекции проводятся эпидемиологические исследования с определением серологических маркеров инфицированности. Согласно данным зарубежных исследователей, наиболее высокая распространенность этой инфекции отмечается в Африке (до 80% взрослого населения), значительно ниже — в Северной Америке (до 30% взрослого населения) и в Европе (10–20%). Наиболее низкие показатели распространенности маркеров ВПГ-2-инфекции были обнаружены в странах Азии (до 9%). Выявлено, что, независимо от географии, распространенность ВПГ-2-инфекции выше среди ВИЧ-позитивных лиц, одним из объяснений этого факта является взаимопотенцирующее действие двух вирусов [3].

В России эпидемиология ВПГ-2-инфекции изучена недостаточно. Единственное отечественное популяционное исследование ее распространенности было проведено в 1994–2005 гг. В течение указанного времени были исследованы образцы сыворотки крови у жителей южных районов Сибири. По данным этого исследования, распространенность ВПГ-2-инфекции составила 20,3% среди взрослого населения (17,0% среди мужчин, 26,3% среди женщин) [4]. При этом не было найдено ни одной публикации, содержащей сероэпидемиологические данные о распространенности вируса среди населения, проживающего в Арктической зоне России. В современный период изучение показателей здоровья населения, проживающего в этом регионе, приобретает особую

актуальность. В соответствии с Указом Президента Российской Федерации от 02.05.2014 г. № 296 «О сухопутных территориях Арктической зоны Российской Федерации», г. Архангельск включен в перечень территорий Арктической зоны.

**Цель исследования** — определение распространенности ВПГ-2-инфекции среди взрослого населения в одном из центров Арктической зоны России (на примере г. Архангельска).

## Материалы и методы

Исследование является частью Норвежско-Российского проекта под названием «Предотвращение распространения ВИЧ/СПИД на Северо-Западе России» и представляет собой популяционное поперечное исследование.

Расчет необходимого объема выборки был произведен с помощью программы EpiInfo v. 3.5.1. Согласно проведенным расчетам, объем выборки должен составлять 1042 человека в возрасте 18–39 лет. Данная возрастная группа была выбрана как наиболее сексуально активная и, соответственно, наиболее подверженная риску инфекций, преимущественно передающихся половым путем.

Для создания репрезентативной выборки жителей г. Архангельска был использован квотный метод. На основании данных официальной статистики (Росстат, Архангельский филиал) для каждого из 8 районов города были рассчитаны квоты для населения (необходимое число мужчин и женщин соответствующих возрастов). Используя целевые половозрастные показатели необходимого числа респондентов в каждом районе города, а также номера мобильных телефонов, агентство социологических исследований проводило набор жителей г. Архангельска для участия в исследовании. База телефонных номеров была сгенерирована с использованием префиксов мобильных операторов, характерных для региона; телефонный номер для звонка выбирался случайным образом из сгенерированной базы с помощью программы. Если респондент подходил по квотам, его приглашали принять участие в исследовании. Базой исследования являлась консультативно-диагностическая поликлиника Северного государственного медицинского университета. В случае согласия респонденту присваивался индивидуальный номер, под которым впоследствии кодировались лабораторные результаты. После забора крови каждому участнику выплачивалось 400 рублей в качестве компенсации за потраченное время и дискомфорт вследствие забора крови. Набор участников исследования проходил с сентября 2010 г. по июнь 2011 г.

Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено Комитетом по этике при Северном государственном

медицинском университете (протокол № 04/03 от 15.03.2010 г.). Все участники исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

#### Лабораторные исследования

Образцы крови были отцентрифугированы и заморожены при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ . Их исследование проводилось на базе ГАУЗ АО «Архангельский клинический кожно-венерологический диспансер» с использованием тест-систем фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск) для проведения иммуноферментного анализа на обнаружение иммуноглобулинов класса G против специфического гликопротеида g2 ВПГ-2.

#### Статистическая обработка данных

Результаты анкетирования и лабораторного исследования были перенесены с бумажных носителей в электронную базу данных, созданную для хранения и обработки информации. При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием теста Хи-квадрат Пирсона. Расчет доверительных интервалов проводился методом Вильсона. Расчеты проводили с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

#### Результаты и обсуждение

Характеристика участников исследования представлена в таблицах 1 и 2. Из 1243 респондентов 44% (543 человека) были мужчины, 56% (700 человек) были женщины, средний возраст  $27,6 \pm 5,6$  лет и  $27,0 \pm 5,7$  лет соответственно. Большинство участников не состояли в браке (49% мужчин и 43,6% женщин), имели высшее или неполное высшее образование (40,1% и 65,8%) и средний уровень доходов (70,0% и 73,6%).

Таблица 1

#### Распространенность ВПГ-2 среди участников исследования мужского пола (N=543)

Показатели, используемые в исследовании	N (%)	ВПГ-2 позитивные (%)
<i>Возраст</i>		
18 – 24 года	204 (37,6%)	7 (3,4%)
25 – 29 лет	128 (23,6%)	17 (13,3%)
30 – 34 года	131 (24,1%)	26 (19,8%)
35 – 39 лет	80 (14,7%)	16 (20,0%)
<i>Семейное положение</i>		
Холост	266 (49,0%)	16 (6,0%)
Вдовец	35 (6,4%)	10 (28,6%)

Окончание таблицы 1

Показатели, используемые в исследовании	N (%)	ВПГ-2 позитивные (%)
Сожительство	74 (13,6%)	15 (20,3%)
Зарегистрированный брак	168 (30,9%)	25 (14,9%)
<i>Образование</i>		
Неполное среднее и ниже	124 (22,8%)	23 (18,5%)
Среднее (школа 11 классов, ПТУ, техникум)	147 (27,1%)	17 (11,6%)
Высшее (в том числе неполное высшее)	272 (40,1%)	26 (9,6%)
<i>Уровень доходов</i>		
Низкий	92 (16,9%)	10 (10,9%)
Средний	380 (70,0%)	46 (12,1%)
Высокий	71 (13,1%)	10 (14,1%)
<i>Курение</i>		
Никогда	151 (27,8%)	8 (5,3%)
Когда-либо	392 (72,2%)	56 (14,3%)

Таблица 2

#### Распространенность ВПГ-2 среди участников исследования женского пола (N=700)

Показатели, используемые в исследовании	N (%)	ВПГ-2 позитивные (%)
<i>Возраст</i>		
18 – 24 года	293 (41,9%)	33 (11,3%)
25 – 29 лет	168 (24,0%)	46 (27,4%)
30 – 34 года	147 (21,0%)	51 (34,7%)
35 – 39 лет	92 (13,1%)	38 (41,3%)
<i>Семейное положение</i>		
Не замужем	305 (43,6%)	48 (15,7%)
Вдова	51 (7,3%)	18 (35,3%)
Сожительство	139 (19,9%)	44 (31,7%)
Зарегистрированный брак	205 (29,3%)	58 (28,3%)
<i>Образование</i>		
Неполное среднее и ниже	85 (12,1%)	30 (35,3%)
Среднее (школа 11 классов, ПТУ, техникум)	155 (22,1%)	46 (29,7%)
Высшее (в том числе неполное высшее)	460 (65,8%)	92 (20,0%)
<i>Уровень доходов</i>		
Низкий	115 (16,4%)	25 (21,7%)
Средний	515 (73,6%)	119 (23,1%)
Высокий	70 (10%)	24 (34,3%)
<i>Курение</i>		
Никогда	340 (48,6%)	60 (17,6%)
Когда-либо	360 (51,4%)	108 (30,0%)

В результате анализа результатов лабораторных исследований установлено, что серопревалентность в выборке составила 18,8% (95% ДИ 16,8 – 21,1), при этом она была больше в два раза среди женщин во всех возрастных группах (24,0%, 95% ДИ 20,1 – 27,3 среди женщин и 12,2%, 95% ДИ 9,7 – 15,2 среди мужчин;  $p < 0,001$ ). Доля серопозитивных лиц увеличивалась с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин (рис.).

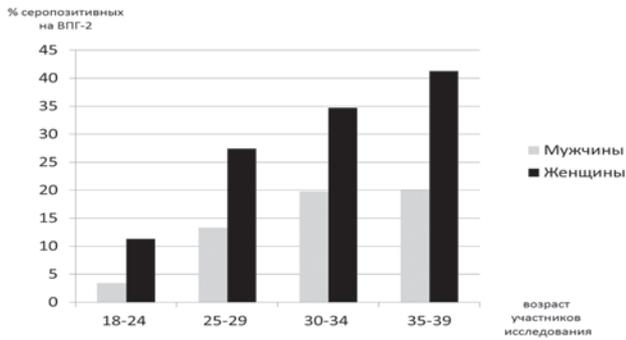


Рис. Распространенность ВПГ-2 по полу и возрасту в г. Архангельске (2010 – 2011)

При сравнении половозрастного состава изучаемой выборки с результатами переписи населения 2010 г. выявлено, что в г. Архангельске в большом количестве были представлены молодые женщины в возрасте 18 – 24 лет. В связи с этим была проведена процедура стандартизации серопревалентности по возрасту для мужчин и женщин. В качестве стандарта использовалась численность населения г. Архангельска по данным переписи 2010 г. Общая стандартизованная серопозитивность на ВПГ-2-инфекцию для выборки увеличилась до 20,5% (95% ДИ 18,3 – 22,7); до 13,1% (95% ДИ 10,3 – 15,9) среди мужчин и до 26,4% (95% ДИ 23,1 – 29,7) среди женщин.

Об отсутствии полового дебюта сообщили только 18 участников исследования. Ни у кого из этих лиц не были обнаружены иммуноглобулины G к ВПГ-2. Наличие генитального герпеса в анамнезе отметили 3,6% респондентов: 4,7% женщин и 2,2% мужчин. Необходимо отметить, что у 30% лиц обоих полов, которые указали на наличие генитального герпеса в анамнезе, результаты исследования на ВПГ-2-инфекцию оказались отрицательными. Вместе с тем, 86,8% лиц из всех ВПГ-2-серопозитивных участников исследования сообщили, что у них никогда не было генитального герпеса, что свидетельствует о широкой распространенности бессимптомной формы этой инфекции.

Исследование распространенности ВПГ-2-инфекции среди взрослого населения Арктиче-

ской зоны России было проведено впервые. В целом, ее распространенность по результатам исследования составила 18,8%: 24,0% среди женщин и 12,2% среди мужчин. Отмечается увеличение распространенности ВПГ-2-инфекции с возрастом, что более выражено среди женщин. Подобная половозрастная структура характерна для многих стран, хотя уровень ее распространенности существенно различается [3].

#### Распространенность ВПГ-2 в различных подгруппах

В доступной литературе имеются результаты одного крупного популяционного исследования населения Российской Федерации по исследованию распространенности ВПГ-2-инфекции. Оно было проведено в Сибири, и его результаты показали, что распространенность вируса составляет 18,6% среди лиц в возрасте 25 – 44 лет: 24,1% женщин и 7,5% мужчин [4]. Эти данные несколько отличаются от полученных нами результатов применительно к возрастной группе 25 – 39 лет: серопозитивными на ВПГ-2-инфекцию оказались 33,2% женщин и 17,4% мужчин.

В рамках международного рандомизированного контролируемого исследования по профилактике ИППП/ВИЧ были исследованы 18 – 30-летние студенты училища, проживающие в общежитии в г. Санкт-Петербурге и считающиеся группой риска по ИППП/ВИЧ. Во время пилотного исследования только 9,1% студенток и 3,2% студентов оказались серопозитивны на ВПГ-2-инфекцию [5]. Год спустя во время основного исследования была найдена еще более низкая ее распространенность на гораздо большей выборке (4,0% женщин и 1,4% у мужчин) [6]. Наше исследование было проведено примерно десять лет спустя и включало ту же возрастную группу, но его результаты показали гораздо более высокую распространенность ВПГ-2-инфекции среди молодых взрослых в Архангельске (17,1% женщин и 7,2% мужчин в возрасте 18 – 29 лет).

Пилотное исследование 50 коммерческих секс-работников в Москве показало высокую распространенность ВИЧ-инфекции (16%), что свидетельствовало о рискованном поведении, но только 4% участников были ВПГ-2-серопозитивны [7]. В Израиле при исследовании беременных женщин обнаружили, что у иммигранток из бывшего Советского Союза распространенность ВПГ-2 составляет 27,5%, т. е. в три раза выше, чем у израильских женщин. Это сопоставимо с распространенностью ВПГ-2-инфекции, которую мы обнаружили среди женщин того же возраста в Архангельске [8].

Таким образом, результаты проведенного исследования согласуются с данными предыдущих исследований разных групп населения в России

[4–8], в которых сообщалось о гораздо более высокой распространенности ВПГ-2-инфекции в общей популяции, чем в группах высокого риска. Эта закономерность противоречит результатам зарубежных исследований и одновременно подчеркивает неоднородность распространенности ВПГ-2-инфекции, которую можно обнаружить в пределах одной нации.

#### *Распространенность ВПГ-2-инфекции в других странах*

Результаты выполненного исследования находятся между двумя крайностями в распространенности ВПГ-2-инфекции по территории. С одной стороны, это Африка к югу от Сахары, которая имеет наибольшую распространенность в мире: 6–57% среди мужчин и 29–74% среди женщин [9]. С другой стороны, это Азия, которая имеет более низкую частоту в наиболее общих группах населения, т. е. 5–7% среди мужчин и 7–9% среди женщин [10–12]. В исследованиях, проведенных в Восточной Европе среди обычного населения и в группах с низким уровнем риска, распространенность ВПГ-2-инфекции была сравнима [13] или несколько ниже [14–16] уровня, зафиксированного в Архангельске. В сравнении с исследованиями из Западной Европы распространенность ВПГ-2 в Архангельске оказалась в 2–3 раза выше [17, 18]. Полученные серологические данные сопоставимы с данными из США, где в целом распространенность ВПГ-2-инфекции составила 19%, причем у женщин шансы быть позитивными по этой инфекции были в два раза выше, чем у мужчин [19]. Два популяционных исследования из Южной Америки показали более низкий процент серопозитивных на ВПГ-2-инфекцию, по сравнению с Архангельском, и он не отличался между мужчинами и женщинами [20, 21]. Все эти исследования показывают, что существуют значительные различия в распространенности ВПГ-2-инфекции в общей популяции людей во всем мире. Однако исследования ее распространенности являются первым шагом к определению глобального распространения этого вируса.

#### *Преимущества и недостатки исследования*

В исследовании принимали участие только молодые взрослые, поэтому нельзя проецировать полученные результаты на все взрослое население Архангельска. Кроме того, анкеты содержали конфиденциальные вопросы, которые могли вызвать предубеждение и занижение данных по рискованному поведению. Неудобства вследствие забора крови также могли быть сдерживающим фактором.

Главным преимуществом проведенного исследования является его популяционный дизайн и до-

статочно большой объем выборки. Исследование представляет актуальную информацию о распространенности ВПГ-2-инфекции среди населения, проживающего в Арктической зоне России.

#### **Заключение**

Распространенность ВПГ-2-инфекции среди взрослого населения Архангельска совпадает с данными исследований, проведенных в европейских странах, в которых отмечены высокие уровни ее распространенности, а также в США. Доля серопозитивных лиц среди женщин в два раза выше, чем среди мужчин, и увеличивается с возрастом у обоих полов. Высокая распространенность ВПГ-2-инфекции среди женщин в детородном возрасте показывает эпидемический потенциал ВПГ-2 при передаче от матери младенцу (при реализации вертикального механизма передачи возбудителя), а также может свидетельствовать о риске заражения ВИЧ-инфекцией лиц женского пола. Полученные результаты необходимо использовать для разработки потенциально эффективных мероприятий по профилактике ВПГ-2-инфекции среди населения в Арктической зоне России.

#### **Литература**

1. Исаков, В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков ; под ред. В.А.Исакова. — СПб: СпецЛит, 2013. — 2-е изд. перераб. и доп. — 670 с.
2. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. Clin Perinatol. 2014; 41(4):945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012.
3. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень № 400. Январь 2017 г. Электронный документ. — URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/> (дата обращения 19.09.2017г.)
4. Хрянин, А.А. Многолетние тенденции в распространенности вируса простого герпеса в популяции Сибири / А.А. Хрянин, О.В. Решетников, М.П. Кандрушина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2010. — № 5. — С. 96–101.
5. The NIMH Collaborative HIV/STD Prevention Trial Group. Sexually transmitted disease and HIV prevalence and risk factors in concentrated and generalized HIV epidemic settings. AIDS. 2007;21Suppl2:81-90.
6. Selentano DD, Mayer KH, Pequegnat W, Abdala N, Green AM, Hansfield HH, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Diseases and Risk Behaviors from the NIMH Collaborative HIV/STD Prevention Trial Group. Int J Sex Health. 2010;22:272-84.
7. Baral S, Kizub D, Macenior FN, Peryskina A, Stachowiak J, Stibich M, et al. Male sex Workers in Moscow, Russia: A Pilot study of Demographics, Substance Use Patterns, and Prevalence of HIV-1 and Sexually Transmitted Infections. AIDS Care. 2010;22:112-18.
8. Dan M, Sadan O, Glezerman M, Raveh D, Samra Z. Prevalence and Risk Factors for Herpes Simplex Virus Type 2 Infection among Pregnant Women in Israel. Sex Transm Dis. 2003;30:835-8.
9. Rajagopal S, Magaret A, Mugo N, Wald A. Incidence of Herpes Simplex Virus Type 2 Infections: A Systematic Review

in Africa. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1:ofu043. doi: 10.1093/ofid/ofu043.

10. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J Epidemiol.* 2009;19:56-62.

11. Biswas D, Borkakoty B, Mahanta J, Walia K, Saikia L, Akoijam BS, et al. Seroprevalence and risk factors of herpes simplex virus type-2 infection among pregnant women in Northeast India. *BMC Infect Dis.* 2011 Nov 23;11:325. doi: 10.1186/1471-2334-11-325.

12. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus type 2 Infections in 2012. *PLoS One.* 2015;10: e114989. doi:10.1371/journal.pone.0114989 10(1): e114989.

13. Uuslula A, Nygard-Kibur M, Cowan FM, Mayaud P, French RS, Robinson JNR, et al. The burden of infection with herpes simplex virus type 1 and 2: seroprevalence study in Estonia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:727-32.

14. Arama V, Cercel AS, Vladareanu R, Mihai C, Mihai-lescu R, Rankin J, et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. *IJID.* 2010;14S:e25-e31.

15. Gorander S1, Lagergard T, Romanik M, Viscidi RP, Martirosian G, Liljeqvist JA. Seroprevalences of herpes simplex virus type 2, five oncogenic human papillomaviruses, and Chlamydia trachomatis in Katowice, Poland. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Apr;15(4):675-80. doi: 10.1128/CVI.00260-07.

16. Miskulin M, Miskulin I, Milas J, Antolovic-Pozgain A, Rudan S, Vusic M. Prevalence and risk factors for Herpes Simplex Virus type 2 infection in East Croatia. *Coll Antropol.* 2011;35:9-14.

17. Woestenbergh PJ, Tjhe JH, de Melker HE, van der Klis FR, van Bergen JE, van der Sande MA, et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 2;16:364. doi: 10.1186/s12879-016-1707-8.

18. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, Surcel HM, Saxen Ha. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(5):406-10. doi: 10.3109/23744235.2015.1123290.

19. Beydoun HA, Dail J, Ugwu B, Boueiz A, Beydoun MA. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA. *IJID.* 2010;14S: e154-e160.

20. Clemens SA, Farhat CK. Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. *Rev Saude Publica.* 2010;44:726-34

21. Carcamo CP, Campos PE, Garcia PJ, Hughes JP, Garnett GP, Holmes KK, et al. Prevalences of sexually transmitted infections in young adults and female sex workers in Peru: a national population-based survey. *Lancet Infect Dis.* 2012;12:765-73. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70144-5.

## References

1. Isakov V.A., Arhipova E.I., Isakov D.V. Herpesviral infections in human (2nd edition, revised and enlarged): Guidelines for physicians. Saint-Petersburg: SpecLit, 2013. — 670pp.

2. Pinninti SG, Kimberlin DW. Preventing herpes simplex virus in the newborn. *Clin Perinatol.* 2014; 41(4):945-55. doi: 10.1016/j.clp.2014.08.012.

3. WHO media centre. Fact sheet 400. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/ru/> (Accessed 19.09.2017).

4. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V., Kandrushina M.P. Long-term trends in the prevalence rate of the herpes simplex virus in the Siberian population. *Vestn Dermatol Venerol* 2010; 5: 96 – 101.

5. The NIMH Collaborative HIV/STD Prevention Trial Group. Sexually transmitted disease and HIV prevalence and risk factors in concentrated and generalized HIV epidemic settings. *AIDS.* 2007;21Suppl2:81-90.

6. Selentano DD, Mayer KH, Pequegnat W, Abdala N, Green AM, Hansfield HH, et al. Prevalence of Sexually Transmitted Diseases and Risk Behaviors from the NIMH Collaborative HIV/STD Prevention Trial Group. *Int J Sex Health.* 2010;22:272-84.

7. Baral S, Kizub D, Macenior FN, Peryskina A, Stachowiak J, Stibich M, et al. Male sex Workers in Moscow, Russia: A Pilot study of Demographics, Substance Use Patterns, and Prevalence of HIV-1 and Sexually Transmitted Infections. *AIDS Care.* 2010;22:112-18.

8. Dan M, Sadan O, Glezerman M, Raveh D, Samra Z. Prevalence and Risk Factors for Herpes Simplex Virus Type 2 Infection among Pregnant Women in Israel. *Sex Transm Dis.* 2003;30:835-8.

9. Rajagopal S, Magaret A, Mugo N, Wald A. Incidence of Herpes Simplex Virus Type 2 Infections: A Systematic Review in Africa. *Open Forum Infect Dis.* 2014; 1:ofu043. doi: 10.1093/ofid/ofu043.

10. Doi Y, Ninomiya T, Hata J, Yonemoto K, Tanizaki Y, Arima H, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus 1 and 2 in a population-based cohort in Japan. *J Epidemiol.* 2009;19:56-62.

11. Biswas D, Borkakoty B, Mahanta J, Walia K, Saikia L, Akoijam BS, et al. Seroprevalence and risk factors of herpes simplex virus type-2 infection among pregnant women in Northeast India. *BMC Infect Dis.* 2011 Nov 23;11:325. doi: 10.1186/1471-2334-11-325.

12. Looker KJ, Magaret AS, Turner KME, Vickerman P, Gottlieb SL, Newman LM. Global Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus type 2 Infections in 2012. *PLoS One.* 2015;10: e114989. doi:10.1371/journal.pone.0114989 10(1): e114989.

13. Uuslula A, Nygard-Kibur M, Cowan FM, Mayaud P, French RS, Robinson JNR et al. The burden of infection with herpes simplex virus type 1 and 2: seroprevalence study in Estonia. *Scand J Infect Dis.* 2004;36:727-32.

14. Arama V, Cercel AS, Vladareanu R, Mihai C, Mihai-lescu R, Rankin J et al. Type-specific herpes simplex virus-1 and herpes simplex virus-2 seroprevalence in Romania: comparison of prevalence and risk factors in women and men. *IJID.* 2010;14S:e25-e31.

15. Gorander S1, Lagergard T, Romanik M, Viscidi RP, Martirosian G, Liljeqvist JA. Seroprevalences of herpes simplex virus type 2, five oncogenic human papillomaviruses, and Chlamydia trachomatis in Katowice, Poland. *Clin Vaccine Immunol.* 2008 Apr;15(4):675-80. doi: 10.1128/CVI.00260-07.

16. Miskulin M, Miskulin I, Milas J, Antolovic-Pozgain A, Rudan S, Vusic M. Prevalence and risk factors for Herpes Simplex Virus type 2 infection in East Croatia. *Coll Antropol.* 2011;35:9-14.

17. Woestenbergh PJ, Tjhe JH, de Melker HE, van der Klis FR, van Bergen JE, van der Sande MA, et al. Herpes simplex virus type 1 and type 2 in the Netherlands: seroprevalence, risk factors and changes during a 12-year period. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 2;16:364. doi: 10.1186/s12879-016-1707-8.

18. Puhakka L, Sarvikivi E, Lappalainen M, Surcel HM, Saxen Ha. Decrease in seroprevalence for herpesviruses among pregnant women in Finland: cross-sectional study of three time points 1992, 2002 and 2012. *Infect Dis (Lond).* 2016;48(5):406-10. doi: 10.3109/23744235.2015.1123290.

19. Beydoun HA, Dail J, Ugwu B, Boueiz A, Beydoun MA. Socio-demographic and behavioral correlates of herpes simplex virus type 1 and 2 infections and co-infections among adults in the USA. IJID. 2010;14S: e154-e160.

20. Clemens SA, Farhat CK. Seroprevalence of herpes simplex 1-2 antibodies in Brazil. Rev Saude Publica. 2010;44:726-34

21. Carcamo CP, Campos PE, Garcia PJ, Hughes JP, Garnett GP, Holmes KK, et al. Prevalences of sexually transmitted infections in young adults and female sex workers in Peru: a national population-based survey. Lancet Infect Dis. 2012;12:765-73. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70144-5.

---

*Авторы*

*Балаева Татьяна Викторовна* — врач-эпидемиолог Центра гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, аспирант кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-902-197-01-98, e-mail: arkhangel'sk.tatiana@rambler.ru;

*Самодова Ольга Викторовна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru;

*Санников Анатолий Леонидович* — профессор кафедры общественного здоровья, здравоохранения и социальной работы Северного государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: +7-905-873-63-86, e-mail: jsannikov@yandex.ru.

## ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ, ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ КАК СОЧЕТАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

В.В. Нечаев<sup>1</sup>, А.К. Иванов<sup>2</sup>, А.А. Сакра<sup>1</sup>, Е.С. Романова<sup>1</sup>, Л.В. Лялина<sup>3</sup>, Л.Н. Пожидаева<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Городской консультативно-диагностический центр №1, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу, Санкт-Петербург, Россия

### Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: From theory to practice

V.V. Nechaev<sup>1</sup>, A.K. Ivanov<sup>2</sup>, A.A. Sacra<sup>1</sup>, E.S. Romanova<sup>1</sup>, L.V. Lyalina<sup>3</sup>, L.N. Pozhidaeva<sup>4</sup>

<sup>1</sup> North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Consultative and diagnostic Centre №1, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Federal service on customers' right protection and human well-being surveillance in Saint-Petersburg, Saint-Petersburg, Russia

### Резюме

С целью совершенствования системы эпидемиологического надзора и мониторинга наиболее значимых и социально обусловленных сочетанных инфекций проведен эпидемиологический анализ хронических вирусных гепатитов В и С, туберкулеза и ВИЧ-инфекции, которые были зарегистрированы в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в начале текущего столетия (17-летний период). Обследовано 707 больных. Сравнение проведено между тремя группами больных сочетанной инфекцией, выявленных в 1998–2001 гг. (I период, 128 больных), в 2008–2011 гг. (II период, 334 больных) и в 2013–2014 гг. (III период, 245 больных). Доля больных с острыми вирусными гепатитами в первый период составила 24,2%, а во второй и третий периоды их доля снизилась до 0,6% и 0,4%. Среди хронических вирусных гепатитов в первом и втором периодах наблюдения преобладал хронический вирусный гепатит С (28,1 и 39,8%), а в третьем периоде стал доминировать гепатит, вызванный комбинацией вирусов В и С (58,8%). Симптомы поражения печени и активность цитолитических ферментов у больных сочетанной инфекцией свидетельствовали о нарастании числа случаев цирроза этого органа, а по данным морфологических исследований, доля лиц с циррозами печени увеличилась более чем в 4 раза: с 8,6% (I период) до 26,9% (III период). Изменения, касающиеся туберкулеза, характеризовались значительным увеличением доли распространенных форм туберкулеза, включая диссеминированный туберкулез легких с 19,5% до 57,6% (в 3 раза), и поражением лимфатической системы, в том числе и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов с 3,1% (I период) до 27,8% (II период). Основные изменения у больных сочетанной инфекцией были ассоциированы с ВИЧ, удельный вес которых увеличился с 10,0% (I период) до 91,8% (III период). Летальность больных сочетанной инфекцией возросла с 11,7 до 34,7% (в 3 раза).

**Ключевые слова:** хронические вирусные гепатиты, туберкулез, ВИЧ-инфекция, сочетанные инфекции.

### Abstract

With the aim of improving the system of epidemiological surveillance and monitoring of the most significant and socially determined co-infections, carried out the epidemiological analysis of viral hepatitis B and C, tuberculosis and HIV infection who were registered in the Clinical infectious hospital named. S. P. Botkin in the beginning of this century (17-year period). Examined 707 patients. The comparison carried out between the three groups of patients co-infected identified in 1998–2001 year (period I, 128 patients), 2008–2011 year (period II, 334 patients) and in 2013–2014 (period III, 245 patients). The proportion of patients with acute viral hepatitis in the first period was 24.2%, and the second and third periods, their share declined to 0.6% and 0.4%. Among the chronic viral hepatitis in the first and second periods were dominated by chronic viral hepatitis C (of 28.1 and 39.8%), and in the third period came to dominate the hepatitis caused by combination viruses B and C (58.8 per cent). Symptoms of liver damage and the activity of enzymes in patients co-infected testified to the increase in the number of cases of cirrhosis of this body and served morphological studies, the prevalence of liver cirrhosis increased more than 4 times, from 8.6% (first period) to 26.9% (period III). Changes of tuberculosis, showed a significant increase in the share of common forms of tuberculosis, including disseminated tuberculosis of the lungs from 19.5% to 57.6% (3 times), and lymph system, including tuberculosis of lymphatic nodes of the chest from 3.1% (period I) to 27.8% (period II). The main changes in patients with co-infection was associated with HIV, whose share increased from 10.0% of (period I) to 91.8% (period III). The mortality of patients co-infected increased from 11.7 to 34.7% (3 times).

**Key words:** chronic viral hepatitis, tuberculosis, HIV infection, co-infection.

## Введение

Сочетанные инфекции (СИ) — группа различных по этиологии, клиническим проявлениям заболеваний, протекающих хронически, которые причинно объединены социальными факторами, общим механизмом или путями передачи инфекционного агента, а также некоторыми элементами патогенеза. Наиболее часто СИ обусловлены вирусами гепатитов и вирусами иммунодефицита человека у больных туберкулезом, который развивается, как правило, на фоне сниженного иммунитета у лиц с асоциальным поведением, склонных к употреблению наркотиков и алкоголя, рискованным сексуальным связям [3, 4].

Интервенция западного образа жизни в Россию в конце 1980-х гг., сопровождавшаяся революцией в сексуальной сфере, наркоманией, криминализацией и моральным упадком общества, привели к активизации эпидемического процесса моноинфекций (вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), туберкулез) и, как следствие, — к увеличению числа случаев сочетания нескольких инфекций у одного пациента [1, 2].

Сочетанные инфекции относятся к социально-значимым заболеваниям не только в связи с высокой заболеваемостью, но и с хроническим течением и летальностью, их огромным экономическим ущербом [7, 10].

Специалисты считают, что в мире живут около 520 млн людей, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) и вирусом гепатита С (ВГС). Именно они формируют 57% случаев цирроза печени (ЦП) и 78% заболеваний первичным раком печени (ПРП). Ежегодно вирусные гепатиты В и С почти у 1 млн больных являются причиной смерти [13].

Туберкулез является широко распространенным инфекционным заболеванием, которое тесно связано с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Длительное лечение больных туберкулезом гепатотоксичными препаратами и заражение вирусами ГВ или ГС приводит к сочетанному лекарственному и вирусному повреждению печени, что может способствовать хронизации инфекционного процесса. Взаимодействие различных патогенов снижает защитные функции организма, увеличивая количественный потенциал и эпидемиологическое значение хронических источников сочетанной инфекции [5, 6]. Синхронное увеличение заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией свидетельствует об эпидемиологическом неблагополучии и в отношении сочетанной инфекции [8, 9, 11].

Исследования сочетанной инфекции в парах, таких как вирусные гепатиты и туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция, туберкулез

и ВИЧ-инфекция, проводились достаточно часто как в нашей стране, так и за рубежом. Обращает на себя внимание, что более сложные сочетания инфекций мало изучены, и это связано с тем, что их регистрация не является обязательной, а отчетность по ним возложена на различные медицинские структуры.

**Цель исследования** — разработка элементов, совершенствование системы эпидемиологического надзора и мониторинга за сочетанными социально-значимыми инфекциями.

**Задача исследования** — проведение сравнительного анализа изменений, которые произошли в эпидемическом и инфекционном процессах вирусных гепатитов, туберкулеза и ВИЧ-инфекции как сочетанных заболеваний в Санкт-Петербурге в различные периоды наблюдения.

## Материалы и методы

Исследование проведено в Санкт-Петербурге впервые, так как в городе с 2006 г. реализуется программа «САУ-инфекция», которая позволяет выявлять заболевания хроническими вирусными гепатитами в сочетании с туберкулезом [2]. ВИЧ-инфекция учитывалась отдельно в центрах СПИД и в общую регистрацию не входила.

Информация была дополнена сведениями из историй болезни пациентов, получавших лечение в Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С.П. Боткина. Основой работы послужили данные регистрации сочетанных заболеваний вирусными гепатитами и туберкулезом с 2006 по 2014 г. и обследования 707 больных с установленным сочетанием вирусных гепатитов и туберкулеза. Сформированы три группы больных: 128 пациентов, прошедших лечение в КИБ в 1998–2001 гг. (I период), 344 больных, лечившихся в клинике в 2008–2011 гг. (II период), и 245 больных, пролеченных в 2013–2014 гг. (III период).

Для характеристики пациентов использован традиционный эпидемиологический анализ, в который внесены некоторые коррективы. Так, расчет показателей распространенности сочетанной инфекции осуществлялся на 1000 больных, страдающих острыми и хроническими вирусными гепатитами, а также лиц с другими заболеваниями, пролеченными в стационаре. Расчетные показатели использованы для выявления групп больных с высоким риском формирования сочетанной патологии.

## Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости СИ в Санкт-Петербурге представлена на рисунке 1. Она характеризуется ростом показателей с 1,85 до

6,23 на 100 000 населения в период с 2006 по 2014 г., что свидетельствует о накопившемся потенциале хронических заболеваний, вызванных вирусами гепатитов В и С и микобактериями туберкулеза. На фоне возрастающей заболеваемости летальность больных сочетанной инфекцией имела противоположную тенденцию, снизившись с 40,0 до 22,5%. Отмеченные изменения вызвали необходимость дальнейшего исследования причин указанных тенденций в отдельные отрезки времени (периоды).

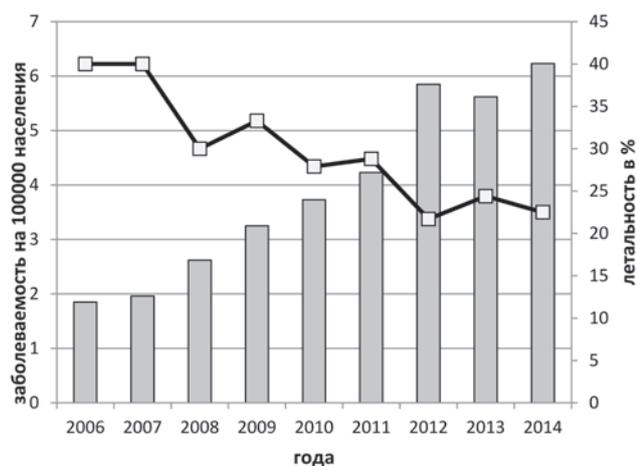


Рис. 1. Динамика заболеваемости на 100 000 (столбцы) и летальности больных (кривая линия) СИ (%) в Санкт-Петербурге в 2006 – 2014 гг.

В первый период (1998–2001 гг.) частота выявления СИ в КИБ колебалась от 4,4 до 8,4 на 1000 больных всеми формами вирусных гепатитов, во втором периоде (2008–2011 гг.) заболеваемость сочетанной инфекцией увеличилась почти в 3 раза с 12,0 до 34,0 на 1000, а в третьем периоде (2013–2014 гг.) стабилизировалась на уровне 30,5 и 32,0 на 1000 больных хроническими формами вирусных гепатитов (рис. 2). Рост сочетания хронических вирусных гепатитов и туберкулеза, вероятно, произошел за счет накопления контингента больных хроническими вирусными гепатитами и туберкулезом, которые были инфицированы в предшествующие годы.

В возрастной структуре больных СИ в сравниваемые периоды произошли определенные изменения (рис. 3). Так, доля мужчин в возрасте 30–39 лет во втором периоде значительно увеличилась ( $p < 0,001$ ). В целом, наиболее поражаемыми группами являлись мужчины 20–29 лет и 30–39 лет. Тенденция к росту доли мужчин и женщин с увеличением возраста сохранилась и в третьем периоде, свидетельствуя о продолжающемся «старении» больных СИ.

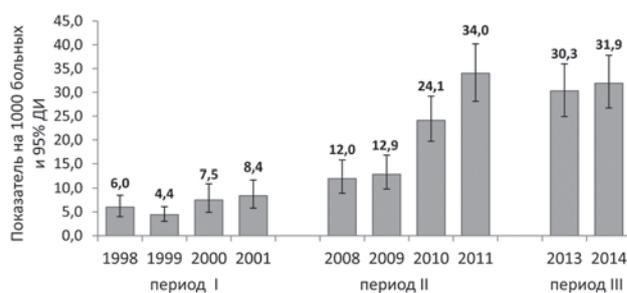


Рис. 2. Частота выявления сочетанной инфекции (ВИГ + ТБ) среди поступивших в КИБ в различные периоды

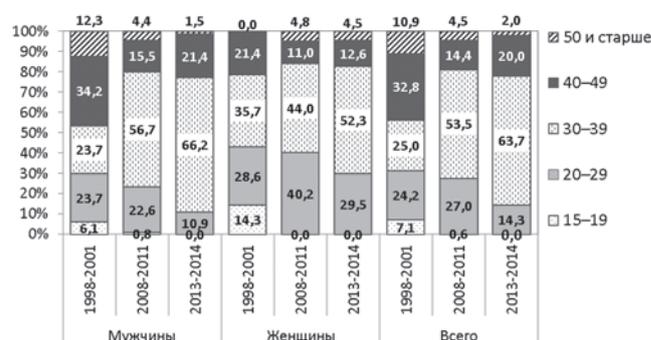


Рис. 3. Возрастно-половая структура больных СИ в различные периоды времени (в %)

Этиологическая характеристика вирусных гепатитов как одного из важнейших компонентов сочетанной инфекции также имела существенные изменения (рис. 4). Прежде всего необходимо отметить, что во втором и третьем периодах доля острых вирусных гепатитов в структуре сочетанной инфекции уменьшилась до 0,6% и 0,4%, в то время как в первом периоде доля таких больных была значительной (24,2%) и составила почти четверть больных ( $p < 0,001$ ), что, несомненно, нашло отражение и в уровне активности трансаминаз в исследуемые периоды. Значительные изменения в структуре хронических гепатитов произошли уже во втором периоде (2008–2011 гг.). Так, достоверно увеличилась доля больных с хроническим вирусным гепатитом С и больных с хроническим вирусным гепатитом В + С (ХГВ + ХГС) за счет уменьшения удельного веса больных хроническим вирусным гепатитом В как моноинфекции и больных хроническим вирусным гепатитом неизвестной этиологии. В третьем периоде продолжала увеличиваться доля больных хроническим вирусным гепатитом В + С (до 58,8%) и хроническим вирусным гепатитом С (до 35,1%).

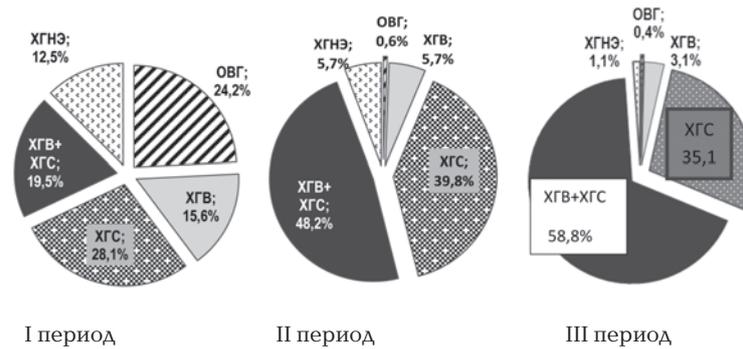


Рис. 4. Этиологическая структура вирусных гепатитов (в %) в Санкт-Петербурге в различные периоды времени

Важнейшим компонентом сочетанной инфекции является туберкулез, структура клинических форм которого претерпела существенные изменения во времени. Как видно из рисунка 5, во втором периоде по сравнению с первым возросла (почти в 7 раз) доля туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов ( $p < 0,001$ ) и диссеминированного туберкулеза легких ( $p < 0,04$ ). На этом фоне произошло (в 1,4 раза) уменьшение доли локальных форм туберкулеза ( $p < 0,001$ ). В 2013 – 2014 гг. существенно увеличилась (до 47,3%) доля распространенного туберкулеза. Обращает на себя внимание, что доля деструктивных (кавернозный и фиброзно-кавернозный) форм туберкулеза и метатуберкулезных изменений («метки» ранее перенесенного специфического заболевания или контакта с МБТ) практически не изменилась.

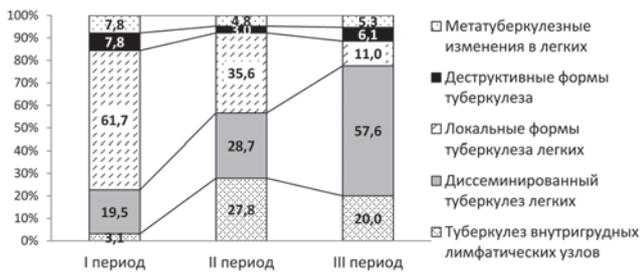


Рис. 5. Структура клинических форм туберкулеза (%) в зависимости от периода наблюдения

Увеличение числа больных хроническими вирусными гепатитами, повышение доли пациентов СИ с вирусными гепатитами С и В+С, изменения в структуре клинических форм туберкулеза у этих же больных, вероятно, обусловлены возросшим присоединением ВИЧ-инфекции. Внедрение в инфекционный и эпидемический процесс больных СИ вируса иммунодефицита человека с 10,0% (I период) до 91,2% (III период) значительно

изменило эту часть пациентов. Важно отметить, что ВИЧ-инфекция при сочетанных формах ВГ и туберкулеза в эпидбюро города официально не регистрируется.

Одним из фактов, подтверждающих опосредованное влияние ВИЧ-инфекции у больных СИ, является воздействие на функции печени, которое характеризуется уменьшением частоты основных клинических симптомов поражения печени при вирусных гепатитах во втором и третьем периодах по сравнению с первым. Об этом же свидетельствует снижение цитолитической активности ферментов (АЛТ) во втором и третьем периодах наблюдения (рис. 6). Активность АсТ претерпевает такие же изменения, как и АЛТ.

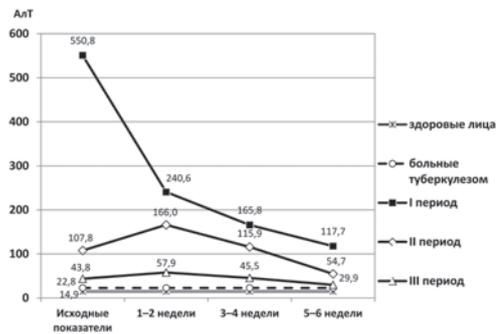


Рис. 6. Сравнение средних показателей активности АЛТ в группах больных в I, II и III периодах исследования

Обращает на себя внимание, что при поступлении в стационар уровень активности АЛТ и АсТ у больных СИ в первый период был достоверно выше, чем во втором и третьем периодах, что обусловлено следующими причинами:

– присутствием в первый период группы больных с острыми клиническими проявлениями вирусных гепатитов по сравнению с больными второго периода, когда таких больных практически не было;

– во втором и третьем периодах 68,0% и 91,8% соответственно больных поражены ВИЧ, в организме которых имеет место конкурирующее влияние на гепатодит между вирусами гепатитов и иммунодефицита человека, что и обуславливает снижение активности АлТ и АсТ [11];

– одновременное заболевание ВИЧ-инфекцией в сочетании с туберкулезом и хроническими вирусными гепатитами во втором и третьем периодах обуславливает более частое формирование цирротических изменений печени [1, 11]. Полагают [4], что влияние ВИЧ-инфекции на эпидемический процесс и клинические проявления туберкулеза и вирусных гепатитов будет увеличиваться.

Частота подтвержденного цирроза печени у больных СИ в первом периоде составила 8,6%, во втором – 17,3% и в третьем – 26,9%, свидетельствуя о снижении цитолиза в фиброзированной ткани печени.

Одним из наиболее важных интегральных показателей негативного влияния одного из компонентов в системе СИ на ее исходы является показатель летальности [6]. Общая летальность от СИ в различные периоды наблюдения представлена в таблице. Видно отчетливое нарастание показателей летальности с 11,7 до 34,7%, которое может быть связано с 6–9-кратным увеличением доли ВИЧ-инфекции в динамике по периодам, с преобладанием в структуре сочетанных форм хронического гепатита В и С, в том числе в стадии цирроза печени, и распространенных (диссеминированных) клинических форм туберкулеза.

Таблица

**Динамика летальных исходов от СИ в различные периоды наблюдения**

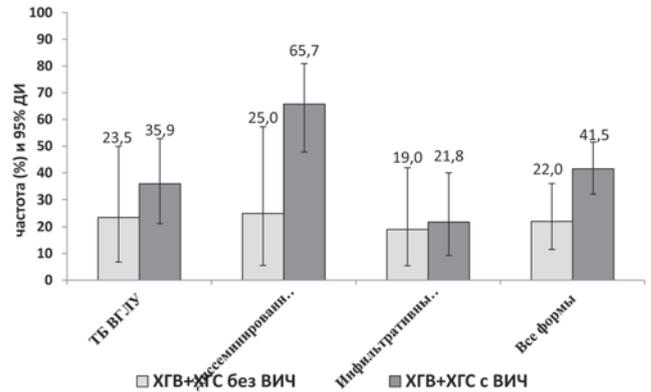
Показатель	I период	II период	III период
Число наблюдаемых больных	128	334	245
Из них умерли	15	55	85
Летальность (%)	11,7 ДИ [5,9–17,4]	16,5 [12,5–20,5]	34,7 [28,7–40,7]

Доказательством связи между летальностью, формами туберкулеза и ВИЧ-инфекцией является более детальный анализ летальности больных с сочетанной инфекцией за второй период наблюдения (рис. 7).

Установлено два важных положения:

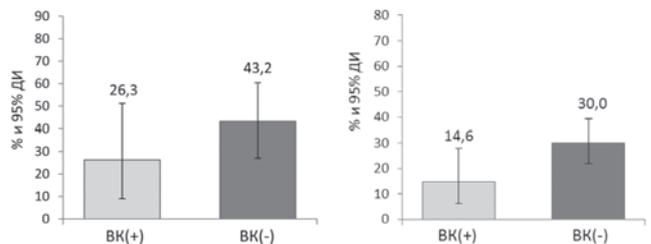
1. Летальность больных СИ при отсутствии ВИЧ была практически одинаковой независимо от клинической формы туберкулеза.

2. Летальность больных диссеминированными формами туберкулеза, включая и туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, при наличии ВИЧ-инфекции была выше, чем без ВИЧ, за исключением инфильтративного туберкулеза.



**Рис. 7.** Частота летальных исходов от ХГВ + ХГС с ВИЧ и без ВИЧ в зависимости от клинической формы туберкулеза

Важно отметить, что летальность больных сочетанной инфекцией не соответствовала одному из важнейших диагностических параметров – выделению МБТ (рис. 8.) Так, оказалось, что летальность всех больных, выделяющих МБТ, была равна 14,6%, а у больных при отсутствии выделения МБТ летальность достигала 30,0%, то есть была в 2 раза выше. Летальность больных с ХГС и ХГВ + ХГС в группе больных, выделяющих МБТ, была ниже, чем в группе больных, не выделяющих МБТ. Это отразилось на более высокой общей летальности больных при сочетанной инфекции. В целом, летальность больных с сочетанной инфекцией преобладала в группах с сочетанием ХГС и ХГВ + ХГС и диссеминированным туберкулезом. Наиболее высокой (43,2%) оказалась летальность у больных с сочетанной инфекцией при распространенном (диссеминированном) туберкулезе.



**Рис. 8.** Летальность больных ХГВ + ХГС с наличием или отсутствием микобактерий туберкулеза ВК(+) и ВК(-) в сочетании с диссеминированным туберкулезом (А) и всеми формами болезни (Б)

**Заключение**

Рассмотренные социально-значимые инфекции как в моноварианте, так и в сочетаниях представляют собой большую проблему, вызывая «напряжение» в реализации национальных систем

профилактики. Предложенный алгоритм изучения позволил выявить основные клинико-эпидемиологические изменения, которые произошли в инфекционном и эпидемическом процессе на протяжении 17-летнего периода времени. Они заключались в следующем:

1. Многолетняя динамика заболеваемости вирусными гепатитами в сочетании с туберкулезом в Санкт-Петербурге имеет тенденцию к росту, который обусловлен накоплением хронического потенциала в предыдущие годы, необходимого для формирования сочетанной инфекции.

2. Основные составные компоненты сочетанной инфекции (вирусные гепатиты и туберкулез) претерпели в динамике наблюдения существенные изменения, которые позволили заподозрить, а затем доказать наличие и влияние на процесс еще одного компонента в структуре СИ – ВИЧ-инфекции.

3. Изменения, касающиеся клиники туберкулеза, характеризовались значительным увеличением доли распространенных форм туберкулеза в динамике наблюдения, включая туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, диссеминированный туберкулез и др.

4. Вирусные гепатиты В и С в динамике претерпели следующие изменения: доля острых форм в структуре СИ снизилась до 0,4% за счет увеличения хронических форм, которые в 58,8% случаев представлены сочетаниями ХГВ + ХГС, и в 35,1% – хроническими формами гепатита С.

5. По уточненным данным, доля ВИЧ-инфекции среди больных вирусными гепатитами в сочетании с туберкулезом в I периоде составила 10%, во II – 68,8%, а в III – 91,8%. ВИЧ-инфекция обусловила существенное увеличение летальных исходов больных СИ с 11,7% в I периоде до 34,7% во II периоде.

6. Анализ клинических и лабораторных показателей показал, что в последние два периода в клиническом течении СИ произошло уменьшение частоты печеночных симптомов, и на этом фоне снизилась активность АлТ и АсТ в динамике наблюдения за больными.

7. Важным показателем изменений является «старение» контингента больных сочетанной инфекцией, причины которого нуждаются в дальнейшем изучении.

Проблема сочетанных социально-значимых инфекций требует серьезного внимания. Создание единого регистра, включающего хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекцию, позволит скоординировать действия инфекционистов, эпидемиологов, специалистов центров СПИД и приблизиться к решению актуальной проблемы.

## Литература

1. Емельянюк, О.Г. ВИЧ и вирусные гепатиты у больных туберкулезом легких в специализированном отделении СИЗО № 1 «Кресты» / О.Г. Емельянюк, А.К.Иванов, Е.К. Венедиктова // Вестник Российской ВМА. – 2009. – № 1. – С. 417.
2. Назаров, В.Ю. Вирусные гепатиты и туберкулез как сочетанные инфекции. От прошлого к настоящему и будущему / В.Ю. Назаров [и др.] // Журнал инфектологии. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 90–95.
3. Нечаев, В.В. Социально-значимые инфекции. В 2 частях. 1 часть Моноинфекции. Туберкулез, вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев. – СПб.: ООО Береста, 2011. – 439 с.
4. Нечаев В.В. Социально-значимые инфекции. В 2 частях. 2 часть. Микст-инфекции / В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.М. Пантелеев. – СПб.: ООО «Береста», 2011. – 311 с.
5. Нечаев, В.В. Характеристика летальности как показателя социальной значимости сочетанных инфекций / В.В. Нечаев [и др.] // Журнал инфектологии. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 51–56.
6. Нечаева, О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 6. – С. 9–15.
7. Пантелеев, А.М. Микобактериальные инфекции / А.М. Пантелеев, Т.Ф. Оттен // Вирус иммунодефицита человека – медицина : руководство для врачей / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр. – 2010. – Гл. 10. – С. 227–256.
8. Фролова, О.П. Медико-социальные факторы, влияющие на смертность больных туберкулезом / О.П. Фролова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – № 3. – С. 10–13.
9. Chien R.N. Current therapy for hepatitis C or D immunodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B/ R.N.Chien// Hepatol Int. 2008; 2 (3): 296-303.
10. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health in the World. Best Practice and Reaserch// Clin Gastroenterol. 2008; 22 (6): 991-1008.
11. Luetkemeyer, A. Tuberculosis and HIV. HIV In Site Knowledge Base Chapter January 2013 / A. Luetkemeyer, L. Gooze, Ch.L. Paley/. 2013 Jan, 2013. <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite>.
12. Perz I.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. et al. The contribution of Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary Liver cancer Worldwide. J. Hepatology. 2006; 45 (4): P. 529-538.
13. World Health Organization (WHO) Hepatitis B fact sheet № 204. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/Factsheets/fs204/en/>

## References

1. Emeljnyuk, O. G. VICH i virusnye hepatiti u bolnih tuberculozom legkih v specializirovannom otdelenii SIZO №1 «Kresti» (Ivanov A. K., Venediktova E. K.) /Vestnik Rossiyskoy VMA.-2009. – №1.s.417. (In Russian).
2. Nazarov V.U. Virusnie hepatiti i tuderculoz kak sochetannie infekcii. Ot proshlogo k nastoyaschemu i buduschemu (Nechaev V.V., Ivanov A.K.)/ Jurnal infectologii.- 2013 – tom 5. – № 2.- S.90-95. (In Russian).
3. Nechaev V.V. Socialno-znachimie infectii. Chast 1. Monoinfectii Tuberculoz, virusnie hepatitis i VICH infectia/ (Ivanov A.K., Pantelееv A.M.). SPb.: ООО Beresta.- 2011. – 439 S. (In Russian).

4. Nechaev V.V. Socialno-znachimie infectii. Chast. II. Mixt-infectii (Ivanov A.K., Pantelev A.M.). SPb.: OOO Beresta.- 2011. — 311 S. (in Russian).
5. Nechev V.V. Haracteristika letalnosti kak pokazatelja socialnoy znachimosti sochetannih infectiy (Ivanov A.K., Phe-duniak I.P. i drugie) / Jurnal infectologii.- 2016 — tom 8. — № 1.- S.51-56 (In Russian).
6. Nechaeva O.B. Situacia po tuberculozu i VICH infectii v Rossia/ Tuberculos i bolesni legkih. — 2014. — № . — S.9-15. (In Russian).
7. Pantelev A.M. Mikobakterialnie infectii /Pantelev A.M., Otten T.F. / Virus immunodeficita cheloveka. Rukovodstvo dlia vrachev/pod redactiey N.A. Belyakova, A.G. Rahman-ovoy. — SPb.: Baltiyskiy medicinskiy obrazovatelnyy centr.- 2010. — Glava 10. — S.227-256. (In Russian).
8. Frolova O.P. Medico-socialnie factori, vlyuschie na bol-nih tuberculozom/ Problemi tuberculoza i bolesney legkih. — 2004. — № 3. — S.10-13. (In Russian).
9. Chien R.N. Current therapy for hepatitis C or D immu-nodeficiency virus concurrent infection with chronic hepatitis B/ R.N.Chien// Hepatol Int. — 2008. — Vol 2. — N 3. — P. 296-303.
10. Lavanchy D. Chronic viral hepatitis as a public health in the World. Best Practice and Reaserch// Clin Gastroenterol. 2008. — Vol 22 (6). — P. 991-1008.
11. Luetkemeyer, A. Tuberculosis and HIV. HIV InSite Knowledge Base Chapter January 2013 / A. Luetkemeyer, L. Gooze, Ch.L. Paley/. — January, 2013. <http://hivinsite.ucsf.edu/In Site>.
12. Perz I.F., Armstrong G.L., Farrington L.A. et al. The con-tribution of Hepatitis B virus and Hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary Liver cancer Worldwide// J. Hepatology. 2006. — Vol. 45 (4). — P. 529-538.
13. World Health Organization (WHO) Hepatitis B fact sheet № 204. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/Fact-sheets/fs204/en/>

---

*Авторский коллектив:*

*Нечаев Виталий Владимирович* — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)315-40-48, e-mail: [nechaev-tropica@mail.ru](mailto:nechaev-tropica@mail.ru)

*Иванов Александр Константинович* — профессор-консультант фтизиатр пульмонологического отделения Городского консультативно-диагностического центра № 1, д.м.н.; тел.: +7-911-963-90-94, e-mail: [pargolovo@list.ru](mailto:pargolovo@list.ru)

*Сакра Анас Ахмаг* — аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И.Мечникова; тел.: +7-905-200-08-69, e-mail: [sakr-sakr@mail.ru](mailto:sakr-sakr@mail.ru)

*Романова Елена Сергеевна* — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И.Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-738-79-20, e-mail: [asrom@yandex.ru](mailto:asrom@yandex.ru)

*Лялина Людмила Владимировна* — профессор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: +7-921-584-63-85, e-mail: [lyalina@pasteurorg.ru](mailto:lyalina@pasteurorg.ru)

*Пожидаева Любовь Николаевна* — врач-эпидемиолог, заведующая эпидемиологическим бюро Управления Роспотребнадзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу; тел.: +7-921-300-15-75.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРЕНТЕРАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ СРЕДИ ОЛЕНЕВОДОВ–КОЧЕВНИКОВ В ЮЖНОЙ ЯКУТИИ

А.В. Зотова<sup>1</sup>, С.С. Слепцова<sup>2</sup>, М.И. Михайлов<sup>3,4</sup>, Е.Ю. Малинникова<sup>3,4</sup>, П.Г. Петрова<sup>2</sup>, Н.В. Борисова<sup>2</sup>, С.В. Маркова<sup>2</sup>, М.Е. Игнатьева<sup>5</sup>, М.Н. Андреев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Нерюнгринская центральная районная больница, Нерюнгри, Россия

<sup>2</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

<sup>3</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>4</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

<sup>5</sup> Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия

### Epidemiological Characteristics of Parenteral Viral Hepatitis Among Reindeer Herders in South Yakutia

A.V. Zotova<sup>1</sup>, S.S. Sleptsova<sup>2</sup>, M.I. Mihajlov<sup>3,4</sup>, E.Yu. Malinnikova<sup>3,4</sup>, P.G. Petrova<sup>2</sup>, N.V. Borisova<sup>2</sup>, S.V. Markova<sup>2</sup>, M.E. Ignat'eva<sup>5</sup>, M.N. Andreev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neryungri Central District Hospital, Neryungri, Russia

<sup>2</sup> North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

<sup>3</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>4</sup> Science Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

<sup>5</sup> Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing in Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

### Резюме

Изучение распространения парентеральных вирусных гепатитов в Республике Саха (Якутия) показало высокую частоту выявления маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С. Установлен высокий уровень носительства HBsAg у лиц коренной национальной группы (12,9%), проживающих изолированной этнической группой. Частота выявления HBsAg и анти-HBc в обследованной группе эвенков составила 12,9% и 76,0% соответственно по сравнению с 5,8% и 14,6% соответственно среди некоренного населения ( $p < 0,001$ ).

В распространении ВГВ-инфекции ведущее место принадлежит естественным путям передачи; они преобладают в большинстве возрастных групп, что обуславливает необходимость коррекции проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Среди пришлого населения отмечается высокий уровень заболеваемости гепатитом С. Результаты оценки эпидемиологических особенностей парентеральных вирусных гепатитов среди коренного населения Южной Якутии указывают на необходимость улучшения системы обеспечения качественной медицинской помощью данной группы населения и разработки специальных лечебно-профилактических программ. Для обоснования данных мероприятий в регионе необходимо проводить комплексные мониторинговые исследования на маркеры инфицирования парентеральными вирусными гепатитами.

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты В и С, цирроз, этническая группа, профилактические мероприятия.

### Abstract

Researches of parenteral viral hepatitis prevalence in Republic of Sakha (Yakutia) showed high frequency of hepatitis B and C infection markers. High level of HBsAg carriage among indigenous nationalities representatives living in isolated ethnic group had been revealed (12,9%). HBsAg and anti-HBc detection frequencies is 12,9% and 76,0% respectively in comparison with 5,8% and 14,6% among newcomer population ( $p < 0,001$ ).

In spreading of HBV-infection leading role belong to natural ways which prevalence in majority of age groups. This fact causes necessity of prevention measures correction. Among newcomer population, we can note high level of HCV infection. Results of parenteral viral hepatitis epidemiological distinguishes evaluation among indigenous nationalities in Southern Yakutia shows to necessity of medical care system improvement and special medical programs. To reason that measures we have to perform complex screening researches to parenteral viral hepatitis infection markers.

**Key words:** B and C viral hepatitis, cirrhosis, ethnical group, disease prevention.

## Введение

Парентеральные вирусные гепатиты (ВГВ, ВГС) являются важнейшей медико-социальной проблемой для здравоохранения как Российской Федерации, так и всего мира. Это связано с широким распространением инфекции, а также с частыми ее неблагоприятными исходами, выражающимися в развитии хронического гепатита, цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [3–5, 8, 10].

В связи с этим очевидна актуальность и важность изучения территориальных особенностей эпидемиологии парентеральных вирусных гепатитов. Республика Саха (Якутия) (РС (Я)) является регионом, одновременно сочетающим зоны развитой промышленности и сельского хозяйства с разными этническими группами населения, культурой [1, 6, 7]. Вышеизложенное определило большой интерес к эпидемиологическим особенностям парентеральных вирусных гепатитов на территории с высокими показателями заболеваемости и с конкретными социально-эпидемиологическими особенностями.

**Цель исследования** – изучить распространенность и клинико-эпидемиологические особенности парентеральных вирусных гепатитов среди этнической группы эвенков, компактно проживающих в Южной экономической зоне Республики Саха (Якутия) и среди населения Нерюнгринского района республики для проведения профилактических и лечебных мероприятий.

## Материалы и методы

В условиях экспедиционных выездов была обследована этническая группа, относящаяся к коренным малочисленным народностям Севера, – эвенки (n=301). В группу обследованных были включены оленеводы-кочевники, охотники, зве-

роводы, чумработницы. В группу сравнения были включены представители некоренного населения, проживающие в городе Нерюнгри (n=329).

При установлении диагноза учитывали эпидемиологические, клинические, биохимические данные, серологические и молекулярно-биологические маркеры вирусных гепатитов.

## Результаты и обсуждение

Город Нерюнгри и весь Нерюнгринский район входят в состав Южной Якутии и расположены в зоне вечной мерзлоты, сурового северного климата и выраженного антропогенного загрязнения на производстве, в местах разработки месторождения Нерюнгринского угольного бассейна, район образован в 1975 г. [7]. Иенгра – сельский населенный пункт в 65 км к югу от города Нерюнгри, функциональный тип – оленеводческо-промышленное поселение. Иенгра осталась единственным в Якутии местом компактного проживания эвенков. Эвенки Иенгры, несмотря на свою малочисленность, являются единственной в Якутии группой, сохранившей в полном объеме свой родной язык, обычаи и уникальные традиции оленеводческого хозяйства [2].

Изучение распространенности маркеров вирусных гепатитов В и С среди коренных малочисленных жителей-эвенков и некоренного населения дает представление о распространении различных форм гепатитов В и С в Южной экономической зоне Республики Саха (Якутия).

В группе обследованных лица мужского пола составили 36,2% (109/301), лица женского пола – 63,7% (192/301) (табл. 1).

Лица, составившие контрольную группу, являются пришлым населением и относятся к европейцам. Жители г. Нерюнгри приезжали для освоения Южно-Якутского территориально-промыш-

Таблица 1

Распределение эвенков по профессиональной деятельности (n=301)

Род деятельности	Мужчины		Женщины		Общее количество	
	n	%	n	%	n	%
Неработающие	1	0,9%	2	1,0%	3	1,0%
Звероводы	2	1,8%	8	4,2%	10	3,3%
Оленеводы	58	53,2%	13	6,7%	71	23,6%
Медицинские работники	4	3,6%	21	10,9%	25	8,3%
Рабочие	18	16,5%	3	1,5%	21	7,0%
Служащие	9	8,3%	89	46,3%	98	32,6%
Чумработницы	3	2,7%	56	29,2%	59	19,6%
Охотники	14	12,8%	–	–	14	4,7%
Итого	109		192		301	

ленного комплекса с 1975 г. Основной род занятий пришлого некоренного населения — это работа на Нерюнгринском угольном разрезе, который является градообразующим предприятием. Распределение по трудовой деятельности представлено в таблице 2.

Частота выявления HBsAg в образцах сывороток крови эвенков составила 12,9% (39/301), антитела к HBsAg выявлены у 51,1% (154/301). Частота выявления анти-HBc IgG составила 76% (229/301). Всего серологические маркеры выявлены у 87,7% (265/301) эвенков. Из 19 образцов сыворотки крови эвенков, позитивных по HBsAg, в 10 выявлены РНК ВГД, что свидетельствует о широкой распространенности коинфекции ВГД в данной группе. Распределение серологических маркеров ВГВ сре-

ди эвенков по половому признаку представлено в таблице 3.

При распределении частоты распространения серологических маркеров ВГВ по половому признаку установлено, что частота выявления HBsAg в образцах сывороток крови эвенков-мужчин составила 11,9% (13/109), женщин — 13,5% (26/192). Антитела к HBsAg выявлены у 47,7% (52/109) мужчин и у 53,1% (102/192) женщин. Частота выявления анти-HBc IgG у мужчин составила 73,4% (80/109) и у женщин — 77,6% (149/192). Статистически значимой зависимости частоты выявления маркеров инфицирования ВГВ от пола не выявлено.

Результаты изучения частоты распространения серологических маркеров ВГВ среди эвенков в зависимости от возраста представлены в таблице 4.

Таблица 2

### Распределение некоренного населения по характеру трудовой деятельности (n=329)

Род деятельности	Мужчины		Женщины		Общее количество	
	n	%	n	%	n	%
Неработающие	19	13,5%	16	8,6%	35	10,7%
Медицинские работники	6	4,3%	15	8,0%	21	6,4%
Рабочие	67	47,5%	21	11,2%	88	26,8%
Служащие	9	19,1%	90	48,1%	117	35,7%
Пенсионеры	3	7,8%	32	17,1%	43	13,1%
Студенты	14	7,8%	13	7,0	24	7,3%
Итого	141		188		329	

Таблица 3

### Частота распространения маркеров ВГВ среди эвенков в зависимости от пола (n=301)

Обследованные пациенты	HBsAg		анти-HBs		анти-HBc	
	n	%	n	%	n	%
Мужчины (n = 109)	13*	11,9	52	47,7	80	73,4
Женщины (n = 192)	26*	13,5	102	53,1	149	77,6

\* —  $p < 0,05$  — достоверные различия.

Таблица 4

### Частота распространения маркеров ВГВ среди эвенков в зависимости от возраста (n=301)

Возрастные группы	HBsAg		анти-HBs		анти-HBc	
	n	%	n	%	n	%
18–29 (n=75)	9	12,0%	43*	57,3%	55	73,3%
30–39 (n = 73)	8	10,9%	35	47,9%	58	79,4%
40–49 (n = 91)	8	8,7%	53	58,2%	70	76,9%
50 и старше (n = 62)	14	22,5%	23*	37,1%	46	74,2%

\* —  $p < 0,05$  — достоверные различия.

Анализ частоты выявления маркеров инфицирования HBV у эвенков в зависимости от рода деятельности показал, что у медицинских работников HBsAg выявлен у 16% (4/25), у оленеводов — у 12% (19/154) и у работников других сфер — у 13% (16/127). Отмечено, что частота выявления анти-HBs у медицинских работников составила 60% (15/25), у оленеводов — 53% (81/154); у работников других сфер — 48% (58/122). Частота выявления анти-HBc у медицинских работников составила 64% (16/25), у оленеводов — 77% (118/154) и у работников других сфер — 78% (95/122).

Результаты распространения серологических маркеров ВГВ среди некоренного населения Нерюнгринского района представлены в таблице 5.

Таблица 5

**Частота распространения маркеров ВГВ среди некоренного населения (n=329)**

HBsAg		анти-HBs		анти-HBc	
n	%	n	%	n	%
19	5,8%	77	23,5%	48	14,6%

Частота выявления HBsAg в образцах сывороток крови у некоренного населения составила 5,8% (19/329), антитела к HBsAg выявлены у 23,5% (77/329). Частота выявления анти-HBc IgG составила 14,6% (48/329). Таким образом, серологические маркеры выявлены у 43,7% (144/329) некоренного населения, в HBsAg-позитивных образцах ДНК ВГВ и РНК ВГД не были обнаружены.

При распределении частоты распространения серологических маркеров инфицирования ВГВ по половому признаку установлено, что частота выявления HBsAg в образцах сывороток крови мужчин составила 7,1% (10/141), женщин — 4,8% (9/188). Антитела к HBsAg выявлены у 26,9% (38/141) мужчин и у 20,8% (39/188) обследованных женщин. Выявляемость анти-HBc IgG у мужчин равна 21,2% (30/141), у женщин — 9,6% (18/188). В зависимости от возраста статистически достоверного различия между показателями частоты выявления маркеров инфицирования ВГВ не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Полученные результаты свидетельствуют о широкой распространенности HBV-инфекции среди коренного населения (эвенков), при этом частота выявления HBsAg в данной группе превышает аналогичный показатель среди некоренного населения более чем в 2 раза (12% против 5,8%). Кроме того, частота выявления анти-HBc (76%) свидетельствует о крайне высокой интенсивности циркуляции вируса гепатита В в обследованной группе эвенков по сравнению с некоренным населением.

Частота выявления анти-ВГС у эвенков составила 1,3% (4/301), РНК ВГС обнаружен в 1,3% слу-

чаев (4/301). При распределении по полу анти-ВГС выявлены у мужчин в 1,8% случаев (2/109); у женщин — в 1% (2/192). РНК-ВГС в сыворотке крови обнаружена у 1,8% (2/109) мужчин и у 1,0% (2/192) женщин. Отмечено преобладание анти-ВГС и РНК ВГС в группе лиц 50 лет и старше. У всех эвенков с положительными результатами на анти-ВГС и РНК-ВГС в анамнезе имелись оперативные вмешательства.

Частота выявления анти-ВГС у некоренных жителей была значительно выше — 13,1% (43/329), РНК ВГС обнаружена у 7,6% (25/329). Установлено, что в образцах сывороток крови некоренных жителей у мужчин анти-HCV обнаружены в 25,5% случаев, среди женщин в 3,7%, РНК ВГС обнаружена у 14,1% (20/141) мужчин и у 2,6% (5/188) женщин, анти-ВГС и РНК ВГС чаще регистрировались у лиц в возрасте 18 — 29 лет.

Частота выявления анти-ВГС у неработающих жителей составила 11,4% (4/35), у медицинских работников и студентов анти-ВГС не выявлены, у рабочих анти-ВГС обнаружены в 20,4% (18/88) случаев, у служащих — в 14,5% (17/117) и у пенсионеров — в 9,3% случаев (4/43). Частота выявления РНК ВГС у неработающих равна 8,5% (3/35), у рабочих — 10,2% (9/88), у служащих — 10,2% (12/117), у пенсионеров — 2,3% (1/43), у медицинских работников и студентов РНК ВГС не обнаруживалась.

Следует отметить, что наибольшую долю в общей структуре путей передачи составили парентеральные медицинские манипуляции (38,9%), к числу которых относятся: стоматологическая помощь, оперативные вмешательства, гемотрансфузии. Значительная доля (7,3%) связана с внутрисемейным заражением при реализации «кровяно-контактной» передачи. Доля внутривенного употребления психоактивных средств составила 2,1%. У мужчин наибольшую долю в структуре путей передачи заняли получение стоматологической помощи (16,3%), оперативные вмешательства (6,3%), перенесенный ОВГ (5,6%), внутривенное введение психоактивных веществ (ПАВ) — 4,9%, доля полового пути передачи составила 4,9%. У женщин наибольшую долю в структуре путей передачи составили гинекологические вмешательства (22,3%), стоматологическая помощь (13,8%), оперативные вмешательства (10,1%).

Таким образом, распространенность ВГС-инфекции значительно выше среди некоренного населения по сравнению с коренным населением (эвенками), частота анти-ВГС среди некоренного населения в 10 раз превышает аналогичный показатель в обследованной группе эвенков (13,1% против 1,3%). Следует отметить различия в возрастной структуре инфицированных ВГС в двух сравниваемых группах — среди некоренного населения

ВГС-инфекция преобладает среди лиц молодого возраста (18–29 лет), тогда как в группе эвенков — среди лиц старше 50 лет, имевших в анамнезе оперативные вмешательства. Все это свидетельствует об относительно слабой интенсивности циркуляции HCV среди эвенков и неблагополучии некоренного населения, проживающего в этом же регионе, по гепатиту С. Молекулярно-биологические методы позволили определить генотипическое разнообразие вирусов, циркулирующих в популяции некоренного населения (1b, 2a и 3a), в то время как в популяции этнических эвенков выделен только один генотип 1b.

Полученные данные свидетельствуют об эпидемиологической актуальности гепатита В для популяции этнических эвенков и гепатита С для некоренного населения Южной Якутии. Показатели частоты выявления маркеров инфицирования ВГВ и ВГС в популяции этнических эвенков и некоренного населения не зависят от пола и возраста.

### Заключение

Установлен высокий уровень носительства HBsAg у лиц коренной национальности, проживающих изолированной этнической группой. В распространении ВГВ-инфекции ведущее место принадлежит естественным путям передачи; они преобладают в большинстве возрастных групп, что обуславливает необходимость коррекции проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Для обоснования конкретных противоэпидемических мероприятий в Южной экономической зоне Республики Саха (Якутия) необходимо проводить комплексные мониторинговые исследования на маркеры инфицирования парентеральными вирусными гепатитами. Углубленная диагностика парентеральных вирусных гепатитов с определением генотипов вируса позволит дать более полное представление о характере течения инфекции и прогнозировании исходов заболевания.

*Работа выполнена в рамках проекта прикладных научных исследований Программы комплексных научных исследований в Республике Саха (Якутия) «Оценка состояния, анализ основных тенденций изменения природного и социально-экономического состояния и человеческого потенциала Южной экономической зоны Республики Саха (Якутия)» Госконтракт №5331.*

### Литература

1. Алексеева, М.Н. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М.Н. Алексеева. — СПб., 2002. — 24 с.

2. Максимов, П.С. Эвенки юга Якутии — история и современность / П.С. Максимов, Б.И. Леханов, Н.А. Румянцев. — Якутск, 2001. — 450 с.

3. Михайлов, М.И. Вирусы гепатита / М.И. Михайлов // Клиническая гепатология. — 2009. — № 1. — С. 15–24.

4. Онищенко, Г.Г. О государственных мерах по предупреждению распространения в Российской Федерации заболеваемости инфекционными гепатитами / Г.Г. Онищенко // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 4–8.

5. Рахманова, А. Г. Хронические вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова, А.А. Яковлев. — СПб., 2011. — 164 с.

6. Слепцова, С.С. Вирусные гепатиты в Республике Саха (Якутия) и их роль в развитии первичного рака печени : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / С.С. Слепцова. — СПб., 2013.

7. Старцев, В.В. Политика формирования «Здорового народа» в интересах сохранения человеческого потенциала в г. Нерюнгри / В.В. Старцев, В.К. Попович, В.И. Назаров ; под научной редакцией Ю.В. Михайловой. — М., 2004. — 345 с.

8. Шахгильдян, И.В. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика) / И.В. Шахгильдян, М.И. Михайлов, Г.Г. Онищенко. — М.: ВУНМЦ Минздрава РФ, 2003. — 384 с.

9. Chu C.M., Liaw Y.F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up // Hepatology. — 2007. — Vol.45. — P.1187-1192.

10. Scott JD. Chronic liver disease in Aboriginal North Americans / Scott JD., Garland N, // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. (29): — P. 4607-4615.

### References

1. Alekseeva M.N. Virusnye gepatity v Respublike Saha (Jakutija): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. SPb, 2002. 24 s.

2. Maksimov P.S., Lehanov B.I., Rumjancev N.A. Jevenki juga Jakutii — istorija i sovremennost'. — Jakutsk. — 2001. — 450 s.

3. Mihajlov M.I. Virusy gepatita // Klinicheskaja gepatologija. — 2009. — №1. — S.15-24.

4. Onishhenko G.G. O gosudarstvennyh merah po preduprezhdeniju rasprostraneniya v Rossijskoj Federacii zabolevaemosti infekcionnymi gepatitami // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2002. — № 3. — S.4-8.

5. Rahmanova A. G. Jakovlev A.A. Hronicheskie virusnye gepatity i VICH-infekcija. SPb., 2011.- 164 s.

6. Sleptsova S.S. Virusnye gepatity v Respublike Saha (Jakutija) i ih rol' v razvitii pervichnogo raka pečeni: Avtoref. dis. ... d-ra. med. nauk. SPb., 2013.

7. Starcev V.V., Popovich V.K., Nazarov V.I. Politika formirovanija «Zdorovogo goroda» v interesah sohraneniya chelovecheskogo potenciala v g. Nerjungri / pod nauchnoj redakciej Mihajlovoj Ju.V. — M., — 2004. — 345 s.

8. Shahgil'djan I.V., Mihajlov M.I., Onishhenko G.G. Parenteralnye virusnye gepatity (jepidemiologija, diagnostika, profilaktika). — M.: VUNMC Minzdrava RF, 2003. — 384 s.

9. Chu C.M., Liaw Y.F. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up // Hepatology. — 2007. — Vol.45. — P.1187-1192.

10. Scott JD. Chronic liver disease in Aboriginal North Americans / Scott JD., Garland N, // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. (29): — P. 4607-4615.

*Сведения об авторах:*

*Зотова Анастасия Владимировна* — врач-инфекционист высшей квалификационной категории Нерюнгринской центральной районной больницы, к.м.н.; тел.: +7-914-248-99-80, e-mail: 30161zotova@mail.ru

*Слепцова Снежана Спиридоновна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней, фтизиатрии и дерматовенерологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., доцент; тел.: +7-914-271-87-70, e-mail: sssleptsova@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.: +7-926-876-19-46, e-mail: michmich2@yandex.ru

*Малинникова Елена Юрьевна* — заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(499)252-21-04, e-mail: virusmapo@rambler.ru

*Петрова Пальмира Георгиевна* — заведующая кафедрой нормальной и патологической физиологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н., профессор; тел.: +7-914-272-74-71, e-mail: mira44@mail.ru

*Борисова Наталья Владимировна* — профессор кафедры нормальной и патологической физиологии Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н.; тел.: +7-924-166-96-83, e-mail: Borinat@yandex.ru

*Маркова Саргана Валерьевна* — заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, к.м.н., доцент; тел.: +7-924-175-96-63

*Игнатьева Маргарита Егоровна* — руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Саха (Якутия), к.м.н.; тел.: 8(4112)35-16-45

*Андреев Максим Николаевич* — студент 6-го курса Медицинского института Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; тел.: +7-967-914-33-65, e-mail: max\_andreev@mail.ru

## ЗАВОЗНОЙ СЛУЧАЙ ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

К.Е. Новак<sup>1</sup>, Е.В. Эсауленко<sup>1</sup>, И.А. Лисица<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Всеволожская клиническая межрайонная больница, Всеволожск, Россия

### Imported case of tropical malaria with a lethal outcome in Saint-Petersburg

K.E. Novak<sup>1</sup>, E.V. Esaulenko<sup>1</sup>, I.A. Lisitsa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Vsevolozhsk Clinical Inter-district Hospital, Vsevolozhsk, Russia

### Введение

Передача малярии осуществляется, несмотря на проведение активных противомалярийных мероприятий, на территории 91 государства, большинство из которых расположены в Африке. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире было зарегистрировано 212 млн случаев заболевания малярией и 429 000 летальных исходов [1]. Большинство летальных исходов от малярии регистрируются на территории Африки (92%), летальные случаи в основном связаны с инфицированием *P. falciparum* (99%), а 70% смертей (303 000 случая) приходится на детей в возрасте до 5 лет [1, 2].

В связи с развитием международного туризма и частыми посещениями гражданами России стран с тропическим и субтропическим климатом в Российской Федерации (РФ) все чаще регистрируются случаи завоза малярии, причем с увеличением их числа в северных регионах страны (территория Северо-Западного федерального округа (СЗФО)) [2, 3] и уменьшением в южных районах России [4], что связано с неоднородным потоком мигрантов в данные регионы. С 2012 по 2016 г. в СЗФО зарегистрировано 84 случая завозной малярии, что составило 18,9% от всех случаев по РФ ( $n = 445$ ). Наблюдалось практически одинаковое число пациентов с трехдневной и тропической малярией, и не было зарегистрировано ни одного случая завоза четырехдневной малярии [2, 5].

В Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина в 2011 – 2016 гг. было госпитализировано 68 пациентов с малярией (средний возраст  $32,2 \pm 12,6$  лет, 81% мужчин, 19% женщин) [3]. Выяснено, что в Санкт-Петербург, как и на территорию всего СЗФО [2, 3], завоз малярии происходил только из стран дальнего зарубежья.

Все усилия системы здравоохранения направлены на раннее выявление и начало эффективной

терапии больных малярией. Главная проблема, с которой сталкиваются российские специалисты, – это отсутствие эффективных противомалярийных препаратов. Сокращение числа случаев малярии на территории Российской Федерации, разрыв экономических связей с бывшими советскими республиками привели к снижению спроса и перепрофилированию фармацевтических предприятий, производивших противомалярийные препараты. Кроме того, большинство современных эффективных лекарственных средств, включая артемизин-содержащие препараты, не имеют регистрации на территории Российской Федерации.

Отсутствие информирования населения о мерах профилактики при выезде в эндемичные по малярии страны, тяжесть течения и проблемы терапии тропической малярии определили целесообразность представления следующего клинического случая.

### Клинический случай

Житель Санкт-Петербурга, 36 лет, 21.03.2016 г. был переведен в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина из многопрофильного стационара с диагнозом направления «Малярия?» на 4-й день болезни.

При сборе анамнеза установлено: в период с 27.02.2016 г. по 06.03.2016 г. пациент по рабочей визе находился в Республике Конго. Превентивной противомалярийной терапии не получал. При этом во время командировки отмечал множественные укусы насекомых.

18 марта 2016 г., через 12 дней после возвращения в Санкт-Петербург из Африки, на фоне относительно удовлетворительного самочувствия внезапно отметил повышение температуры тела до  $40,0^\circ\text{C}$ , озноб, головную боль, однократный жидкий стул, миалгию. На второй день болезни

(19.03.2016 г.) температура тела снизилась до фебрильной — 38,0–38,5°C. На следующий день вновь зафиксированы повышение температуры тела до 40,2 °C, озноб, головная боль, трехкратный жидкий стул, появился сухой кашель — это и послужило причиной обращения за медицинской помощью (на 3-й день болезни). С диагнозом «Острая внебольничная пневмония» пациент госпитализирован в соматический стационар, где по данным эпидемиологического анамнеза, нехарактерной для пневмонии клинической картине заболевания заподозрена малярия. Пациент был переведен в инфекционный стационар.

При поступлении в приемный покой Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина (на 4-й день болезни) 21.03.2016 г. в 15.35 больной предъявлял жалобы на общую слабость, боль в мышцах рук, жидкий стул 3 раза без патологических примесей и крови, сухой кашель. Из собранного анамнеза жизни установлена сопутствующая патология пациента: сахарный диабет II типа (терапия метформином 850 мг 2 раза/сут), гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия, ожирение III степени (масса тела 120 кг). Аллергологический анамнез спокойный.

При объективном обследовании состояние расценено как тяжелое, сознание на уровне сомноленции (по Шкале комы Глазго — 14 баллов (E3, V5, M6), гемодинамика стабильная — АД 125/80 мм Нг, ЧСС 110 в 1 минуту, пульс 110 в 1 минуту, ритмичный, удовлетворительных характеристик). Кожные покровы обычной окраски, сухие, чистые, без сыпи и следов укусов насекомых; отеков нет. Дыхание аускультативно жесткое, выслушивалось билатерально по всем легочным полям, без хрипов. ЧДД 22 в 1 минуту, SpO<sub>2</sub> 94%, явления инспираторной одышки. Живот мягкий, не вздут, увеличен за счет развития подкожно-жировой клетчатки, безболезненный при пальпации, отме-

чена гепатоспленомегалия (край печени выступает на 1,5 см из-под реберной дуги, гладкий, безболезненный; селезенка — по краю реберной дуги), перитонеальные симптомы отрицательные. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон, темп диуреза снижен. Стул полуоформленный. По данным ультразвуковой диагностики — гепатоспленомегалия, стеатоз печени, диффузные изменения коркового слоя и чашечно-лоханочной системы обеих почек. Рентгенологически определялись инфильтративные изменения в верхней доле правого легкого. По данным клинико-лабораторных исследований выявлены признаки полиорганной недостаточности, включающие острую церебральную (сознание на уровне оглушения, энцефалопатия), преренальную и ренальную формы почечной (азотемии: креатинин при поступлении 0,395 ммоль/л, мочевины 17,04 ммоль/л, олигурия), печеночную (увеличение активности печеночных трансаминаз (АЛаТ — 146,4 Ед/л, АсАТ — 178,0 Ед/л (коэффициент де Ритиса = 1,22), повышение общего билирубина до 53,5 мкмоль/л за счет прямой (31,3 мкмоль/л) и непрямой (22,2 мкмоль/л) фракций), дыхательную (инспираторная одышка, гипоксемия), сердечно-сосудистую; нарушение водно-электролитного баланса — дисэлектролитемия, тяжелая тромбоцитопения (общее количество тромбоцитов при поступлении  $15 \times 10^9/\text{л}$  (табл. 1), декомпенсированный метаболический ацидоз (по данным анализа газового состава крови). При микроскопии методом толстой капли (объектив  $\times 100$ , окуляр  $\times 7$ ) выявлен *P. falciparum* (+ + + + +) с наличием трофозоитов (16.20 ч.)

По тяжести состояния с диагнозом «Тропическая малярия, тяжелое течение» из приемного отделения пациент госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). С момента поступления прогноз для жизни и здоровья

Таблица 1

Динамика результатов клинического анализа крови

Показатель	21.03. 16.00	21.03. 19.35	22.03. 08.00	23.03.	24.03.
WBC (N $4,0-9,0 \cdot 10^9/\text{л}$ )	5,0	6,3	9,3	9,7	16,9
RBC (N $4,5-5,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$ )	4,9	4,28	3,89	3,9	4,1
Hb (N 130 – 180 г/л)	142	129	117	116	121
Hct (N 0,42 – 0,52)	0,415		0,319	0,32	0,334
PLT (N $180 - 320 \cdot 10^9/\text{л}$ )	15	9	15	23	55
п (N 1 – 6%)	17	32	26	31	21
с (N 45 – 72%)	51	34	45	51	33
Л (N 19 – 37%)	21	23	26	13	38
М (N 3 – 11%)	11	9	3	5	7

серьезный (высокая интенсивность паразитемии, раннее развитие полиорганной дисфункции с поражением 5 систем органов (по шкале APACHE II 18 баллов, по шкале MODS II 11 баллов, отягощенный преморбидный фон).

С первых часов пребывания в стационаре (21.03.2016 г. в 17.00 ч) начата противомаларийная терапия (курс мефлохина 25 мг – 7 таблеток по схеме, клиндамицин 600 мг 3 раза в сутки внутривенно (в связи с отсутствием артемизин-содержащих препаратов)), на фоне которой к 23.03.2016 г. (к 3-му дню стационарного лечения) отмечено снижение интенсивности паразитемии (до ++); патогенетическая терапия (инфузионная под контролем центрального венозного давления (ЦВД) с коррекцией водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-основного состояния (КОС), гастропротективная (H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), реогемокорректирующая, противотечная коррекция гипергликемии (инсулинотерапия), респираторная, симптоматическая). В связи с тяжелой тромбоцитопенией (снижение общего количества тромбоцитов до  $9 \times 10^9/\text{л}$ ) выполнена трансфузия двух доз тромбоконцентрата, на фоне которой отмечена умеренная положительная динамика (повышение общего количества тромбоцитов до  $55 \times 10^9/\text{л}$ ).

В условиях ОРИТ консультирован кардиологом (гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия токсического генеза, сердечная недостаточность IV ф.кл.), эндокринологом (сахарный диабет II типа, декомпенсация), нефрологом (острый канальцевый некроз, олигоанурия, азотемия), неврологом (энцефалопатия смешанного (токсического, дисциркуляторного) генеза). При скрининговом обследовании иных инфекционных заболеваний не выявлено.

К концу вторых суток пребывания в стационаре (22.03.2016 г.) в связи с нестабильной гемодинамикой (выраженная гипотензия, брадикардия) к терапии добавлены адреномиметики с увеличением доз в динамике. В связи с прогрессированием дыхательной недостаточности 23.03.2016 г. больной был интубирован, переведен на аппаратное дыхание в принудительном режиме.

Несмотря на проводимую терапию, уменьшение (по данным анализа крови методом «толстой капли») интенсивности паразитемии (табл. 2), снижение лихорадки до субфебрильной (температура 37,0–37,2 °С), а впоследствии до нормальной (рис.), отмечалась отрицательная динамика состояния в виде прогрессирующей полиорганной недостаточности: прогрессирование острой церебральной недостаточности (прогрессирование нарушений ментального статуса, явления отека головного мозга, угнетение сознания к третьим суткам от поступления до уровня глубокого со-

пора), острой сердечно-сосудистой недостаточности (гипотензия, резистентная к волеической коррекции объема циркулирующей крови (ОЦК), брадикардия, потребность в инотропной поддержке), печеночной недостаточности (повышение активности трансаминаз в динамике АСаТ до 207,2 Ед/л, повышение общего билирубина в динамике (78,0 мкмоль/л) за счет прямой (53,6 мкмоль/л) и непрямой (25,6 мкмоль/л) фракций), нарастание дыхательной недостаточности (с развитием отека легких, острого респираторного дистресс-синдрома взрослых (ОРДС)), декомпенсацию сахарного диабета (с высокой степенью гипергликемии (до 24,4 ммоль/л за время наблюдения), глюкозурией до 55 ммоль/л). Лабораторно определялись признаки тяжелой циркуляторной и тканевой гипоксии (декомпенсированный метаболический ацидоз, гипоксемия), диспротеинемия (гипопротеинемия – 44,88 г/л).

Таблица 2

#### Динамика интенсивности паразитемии методом «толстой капли»

Дата, время	Результат
21.03.2016 16:20	5 (+), кольца, трофозоиты
21.03.2016 23:50	5 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 08:00	4 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 16:00	4 (+), кольца, трофозоиты
22.03.2016 23:20	3 (+), кольца
23.03.2016 08:00	3 (+), кольца
23.03.2016 16:00	3 (+), кольца
23.03.2016 23:00	3 (+), кольца
24.03.2016 08:00	2 (+), кольца, трофозоиты
24.03.2016 15:00	1 (+), трофозоиты
25.03.2016 00:00	1 (+), кольца, трофозоиты

Прогрессирование острого повреждения почек (олигоанурия, быстрое нарастание азотемии (увеличение в динамике креатинина до 0,81 ммоль/л, мочевины до 42,2 ммоль/л) обусловило необходимость проведения заместительной почечной терапии методом гемодиализа, которая не была проведена ввиду крайне тяжелого нестабильного состояния пациента (гипотония, выраженная тромбоцитопения). Несмотря на проведение интенсивной терапии, явления полиорганной недостаточности прогрессировали. На 4-е сутки пребывания в стационаре наступила смерть пациента.

Вероятно, заражение *P. falciparum* инициировало несколько реакций: аутоиммунную с развитием иммунной недостаточности, иммунного нефрита; выделение токсинов и биологически активных веществ вызвало вазодилатацию, которая, с одной стороны, способствовала развитию острой

День болезни	18.03		19.03		20.03		21.03.		22.03		23.03.		24.03	
День преб. в стац.							1		2		3		4	
Т°	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в	у	в
41														
40														
39														
38														
37														
36														
35														

Рис. Динамика температуры тела

сердечно-сосудистой недостаточности (ОССН), отеку-набуханию головного мозга, а с другой — стимулировала развитие нефрита. Образование эритроцитарных сладжей в микроциркуляторном русле инициировало развитие диссеминированного внутрисосудистого синдрома свертывания крови (ДВСК), острой почечной, печеночной, церебральной недостаточности. Печеночная недостаточность за счет выраженной гипопроотеинемии, наряду с волемиической перегрузкой, явились причинами развития острой дыхательной недостаточности при условии компрометированных легких. Таким образом, причиной смерти больного явилась прогрессирующая полиорганная недостаточность, развившаяся вследствие мультисистемного поражающего действия *P. falciparum*.

При патолого-анатомическом исследовании диагноз тропической малярии был подтвержден.

### Заключение

Представленное наблюдение демонстрирует трудности, с которыми приходится сталкиваться практикующим врачам в диагностике и лечении малярии в эндемичных районах: позднее обращение больных за медицинской помощью, недостаточно тщательный сбор эпидемиологического анамнеза и анамнеза путешествий, несвоевременная диагностика заболевания, недостаточная обеспеченность противомаларийными препаратами и тяжелое течение болезни у пациентов с коморбидностью.

В рассматриваемом случае позднее поступление, отягощенный анамнез (гипертоническая болезнь II стадии, дилатационная кардиомиопатия, сердечная недостаточность IV ф.кл., декомпенсированный сахарный диабет II типа, стеатоз печени, ожирение III степени), тяжелое течение заболевания (при поступлении *P. falciparum* + + + + +

с трофозоидами), раннее развитие осложнений обусловили, несмотря на правильно проведенную комплексную интенсивную терапию, наступление летального исхода.

Возрастает необходимость информирования граждан о санитарно-эпидемиологической обстановке и возможном риске заражения малярией в странах, куда они направляются, о мерах личной профилактики и действиях в случае заболевания.

Необходима эпидемиологическая настороженность в отношении завозных инфекций. Тщательно собранный анамнез и грамотный анализ клинико-лабораторных данных определяют раннюю диагностику и выбор правильной тактики терапии.

### Литература

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (дата обращения: 11.08.2017).
2. Новак, К.Е. Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности течения завозных случаев малярии на территории Северо-Западного федерального округа / К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, А.Г. Дьячков // Журнал инфектологии. — 2017. — Т.9, № 1. — С. 91 — 99.
3. Новак, К.Е. Анализ завозных случаев малярии в Санкт-Петербурге, проблемы терапии / К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко // Актуальные вопросы инфекционной патологии Юга России. Материалы II Межрегионального научно-практического форума. — 2017. — С. 102 — 103.
4. Аракелян, Р.С. Анализ эпидемиологической ситуации по малярии в Астраханском регионе за 2000 — 2016 гг. / Р.С. Аракелян [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2017. — № 1 (57). — С. 156 — 158.
5. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь — декабрь 2016 г. (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). — Режим доступа: [http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statictic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (дата обращения 16.08.2017)

#### References

1. World malaria report 2016. ISBN 978-92-4-151171-1 © World Health Organization 2016 [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://www.who.int/malaria/publications/world-malaria-report-2016/report/en/> (Accessed 11.08.2017).
2. Novak K.E., Esaulenko E.V., Dyachkov A.G. Epidemiological, clinical and laboratory features of imported malaria in the North-West federal district. *Journal Infectology*. 2017;9(1):91-99. (In Russ.)
3. Novak K.E., Esaulenko E.V. Analiz zavoznyh sluchaev maljarii v Sankt-Peterburge, problemy terapii [Analysis of imported cases of malaria in St. Petersburg, problems of therapy]. In: Aktual'nye voprosy infekcionnoj patologii Juga Rossii Materialy II Mezhtsebnogo nauchno-prakticheskogo foruma [Topical issues of infectious pathology in the South of Russia. Materials of the II Interregional Scientific and Practical Forum] 2017. P. 102-103.
4. Arakelyan R.S., Galimzyanov H.M., Gasanova E.D., Mirekina E.V., Okunskaya E.I. Analysis of epidemiological situation of malaria in the Astrakhan region over the 2000-2016. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-Medicinskoi Akademii*. 2017, 1(57):156-158.
5. Infectious diseases prevalence in Russian Federation during January-December 2016. Available at: [http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=7804](http://rospotreb-nadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=7804) (Accessed 16.08.2017).

---

#### Авторский коллектив:

*Новак Ксения Егоровна* — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-351-24-14, 8(812)274-90-65, e-mail: kseniya.novak@mail.ru

*Эсауленко Елена Владимировна* — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-65, e-mail: infection-grmu@mail.ru

*Лисица Иван Александрович* — врач-педиатр Всеволожской клинической межрайонной больницы; тел.: +7-950-011-34-83, e-mail: ivan\_lisitsa@mail.ru

## ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (СИНДРОМ ЛАЙЕЛЛА)

Е.Н. Куделка<sup>1</sup>, Д.М. Шахманов<sup>1</sup>, А.Ф. Соболев<sup>1</sup>, Р.А. Раводин<sup>2</sup>, А.В. Чаплыгин<sup>2</sup>, М.В. Гусаров<sup>3</sup>, С.С. Якушенко<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>3</sup> Кожно-венерологический диспансер №1, Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> Областной кожно-венерологический диспансер, Липецк, Россия

### Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)

E.N. Kudelka<sup>1</sup>, D.M. Shakhmanov<sup>1</sup>, A.F. Sobolev<sup>1</sup>, R.A. Ravodin<sup>2</sup>, A.V. Chaplygin<sup>2</sup>, M.V. Gusarov<sup>3</sup>, S.S. Yakushenko<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>3</sup> Dermatovenerologic dispensary №1, Saint-Petersburg, Russia

<sup>4</sup> Regional Dermatovenerologic Dispensary, Lipetsk, Russia

Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) впервые описал шотландский дерматолог Алан Лайелл в 1956 г., наблюдавший пациента с обширной отслойкой эпидермиса с образованием пузырей, и предложил название «Токсический эпидермальный некролиз» [1]. Позднее это состояние получило наименование «синдром Лайелла».

В большинстве случаев заболевание связано с приёмом медикаментов: фенобарбитала, нитрофурантоина, ко-тримаксазола, ампициллина, амоксициллина, аллопуринола, сульфаметаксазола, сульфадиазина, сульфацидазина, сульфасалазина, карбамазепина, ламотриджина, фенитоина, фенилбутазона, оксикама и др. [2, 3]. В ряде случаев токсический эпидермальный некролиз может встречаться на фоне инфекционных заболеваний: *M. pneumoniae*, вирусных инфекций (включая ВИЧ), а также после вакцинации (от кори, гриппа, оспы и др.) [4]. Синдром Лайелла может также развиваться после трансплантации костного мозга как тяжёлая форма реакции «трансплантат против хозяина» [2].

Исходя из современных представлений, токсический эпидермальный некролиз — это тяжёлое угрожающее жизни состояние, сопровождающееся поражением кожи и слизистых оболочек с некрозом и отслойкой эпидермиса (эпителия) [5]. В зависимости от площади отслойки эпидермиса выделяют: токсический эпидермальный некролиз (поражено более 30% площади поверхности тела), переходную форму между токсическим эпидермальным некролизом и синдромом Стивенса — Джонсона (когда поражено от 10% до 30% площади поверхности тела) и синдром Стивенса — Джон-

сона (поражено менее 10% площади поверхности тела) [6]. Некоторые авторы, учитывая патогенетическое и клиническое сходство токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса — Джонсона, предлагают объединить их термином «эпидермальный некролиз» [5].

Частота встречаемости синдрома Лайелла составляет от 0,4 до 1,2 случаев на 1 миллион человек в год, а смертность — более 30%, что создаёт дополнительные трудности для его детального изучения [2, 3]. Риск возникновения заболевания возрастает у лиц после 40 лет, а также на фоне ВИЧ-инфекции, несколько чаще синдром Лайелла встречается у женщин [2, 4]. Генетическая предрасположенность также играет определённую роль в возникновении заболевания: HLA-B1502 и HLA-B5801 у лиц азиатского происхождения ассоциированы с ТЭН, вызванным карбамазепином или фенитоином, тогда как у европейцев HLA-B5801 ассоциирован с ТЭН, вызванным аллопуринолом [2, 7, 8].

Как правило, первые симптомы ТЭН развиваются в пределах от 4 до 30 дней после начала приёма лекарственного препарата и включают: общую слабость, недомогание, ринит, конъюнктивит, напоминая при этом симптомы ОРЗ. Через 2–3 дня на фоне повышения температуры тела в патологический процесс вовлекается кожа с возникновением эритематозных, мишеневидных, пятнисто-папулёзных или уртикарных высыпаний с последующим образованием пузырей и отслойкой эпидермиса с формированием болезненных эрозий, которые быстро распространяются по всему телу, за исключением, как правило, волосистой части головы. Характерен положительный перифериче-

ский симптом Никольского. Слизистые оболочки (щек, конъюнктив, гениталий, носоглотки, пищевода, трахеи, бронхов) поражаются практически всегда, иногда даже раньше вовлечения кожи [9]. Возникает сначала покраснение, а затем эрозивное поражение слизистых с последующим формированием обширных эрозий. Поражение конъюнктив ведёт к сухости глаз и фотофобии, полости рта и пищевода — к невозможности принимать пищу, уретры — к задержке мочеиспускания. Массивная трансэпидермальная потеря воды приводит к электролитным нарушениям, гипоальбуминемии, транзиторной почечной недостаточности. Воспалительный процесс прогрессирует в течение 5–7 дней. В случае благоприятного исхода заболевания реэпителизация кожи происходит в течение 3–4 недель, а заживление слизистых может затянуться до 2 месяцев [2].

В биохимическом анализе крови у 50% пациентов повышается уровень аминотрансфераз, амилазы, имеют место гипергликемия, гипопропротеинемия, повышается уровень мочевины и креатинина, отмечается гипофосфатемия. В клиническом анализе крови — анемия, незначительный лейкоцитоз и лимфопения (за счёт снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов), у 30% пациентов отмечается нейтропения, у 15% — тромбоцитопения [10].

Из возможных осложнений наиболее часто встречаются: пневмония, почечная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, эрозии пищевода и кишечника (вплоть до перфорации), стриктуры (уретры, пищевода, влагалища и др.), ДВС-синдром, септицемия, сахарный диабет, гепатит, эктропион, энтропион, симблефарон, птеригиум, изъязвление роговицы [11–15].

При гистологическом исследовании на ранней стадии отмечаются вакуолизация и некроз кератиноцитов базального слоя, некроз отдельных клеток в толще эпидермиса. Позднее развивается некроз всех слоев эпидермиса, образование полостей над базальной мембраной с отслойкой эпидермиса, при этом воспалительная инфильтрация дермы незначительна или отсутствует [16].

Быстрое удаление причинного агента повышает выживаемость больных с синдромом Лайелла. Лечение таких пациентов проводится в ожоговых центрах или реанимационных отделениях, где проводится симптоматическая терапия, включающая коррекцию гиповолемии, обезболивание, нутритивную поддержку и поддержание оптимальной температуры окружающей среды [17]. Рекомендуются перевязки с использованием местных антисептиков, однако следует избегать некрэктомий. Окончательно не решён вопрос об эффективности глюкокортикостероидов, одни авторы считают, что высокие дозы глюкокортикоидов могут маскиро-

вать сепсис, провоцировать желудочно-кишечные кровотечения, затягивать выздоровление и повышать смертность [18]. Другие полагают, что глюкокортикостероидные гормоны уменьшают воспаление и гибель кератиноцитов, поэтому должны назначаться как можно раньше [19]. Имеются отдельные сообщения об эффективности плазмафереза в лечении ТЭН [20]. Ряд авторов успешно применяли внутривенный человеческий иммуноглобулин, однако другие опровергают его эффективность [21, 22]. Есть сообщения об эффективности циклоспорина А и моноклональных антител к TNF- $\alpha$ , однако это спорадические наблюдения [23, 24].

Ввиду редкой встречаемости данного синдрома, кроме учёта новых причинных факторов, представляет интерес анализ симптомов для ранней диагностики заболевания, остаётся малоизученной тактика ведения таких пациентов, а также профилактика и лечение осложнений. Приводим собственное наблюдение.

Пациент С., 1990 г. рождения (на момент возникновения заболевания 24 года), матрос. Считает себя больным с 27.07.2014 г., когда после покрасочных работ (красили в течение нескольких дней корабль) появились жалобы на общее недомогание, головную боль, насморк, дискомфорт при глотании. 28.07.2014 г. в связи с нарастанием вышеперечисленных жалоб обратился к врачу части, был направлен в госпиталь МО РФ, госпитализирован в инфекционное отделение с диагнозом: ОРЗ по типу ринофарингита. На фоне проводимой противовирусной терапии (кагоцел), антибактериальной (амоксин с переходом на пенициллин 6 млн ЕД в сутки), десенсибилизирующей терапии (лоратадин, димедрол), 29.07.14 г. у больного появилась гиперемия лица и папулезная сыпь на лице, груди и верхних конечностях, постепенно распространяющаяся по телу. Периферический симптом Никольского — положительный. Также появились зернистость и белые налеты на зеве, усиление лихорадки. Возникли симптомы конъюнктивита — отек век, появилось отделяемое гнойного характера, инъекция сосудов склер. К проводимой терапии были добавлены кортикостероиды, инфузионная терапия, антибактериальная терапия усилена хемомицином по 500 мг в сутки. Несмотря на лечение, отмечалось ухудшение состояния — нарастание симптомов интоксикации, фебрильной лихорадки, распространение пятнисто-папулезных высыпаний с тенденцией к слиянию. Для дальнейшего лечения и наблюдения больной был переведен в ОАРИТ госпиталя. Проводилась терапия: инфузионно-дезинтоксикационная, противовирусная (тамифлю, кагоцел), антибактериальная (пенициллин 6 млн ЕД в сутки, хемомицин 500 мг в сутки), десенсибилизирующая (хлоропирамин,

лоратадин, преднизолон 240 мг в суммарной дозе), противовоспалительная и жаропонижающая (диклофенак), витамины (аскорбиновая кислота, аскорутин), ингибиторы протеаз (контрикал), октреатид, омепразол. Местно: полоскание ротоглотки раствором фурацилина, орошение зева «Ингалипт Н», капли в нос, глазные капли – р-р левомицетина 0,25%, офтальмоферон. На фоне проводимого лечения общее состояние средней степени тяжести. Сохранялась тенденция к распространению высыпаний и образованию пузырей на коже, отмечалось значительное увеличение нижнечелюстных лимфоузлов, в общем анализе крови появился выраженный лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево до юных форм, отмечалось значительное повышение амилазы крови (430 ЕД/л). Выставлен предварительный диагноз «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Острое респираторное заболевание по типу ринофарингита средней степени тяжести. Острый блефароконъюнктивит. Инфекционно-токсический гингивостоматит». Состояние расценено как тяжелое. На коже лица, губ, туловища, верхних конечностей обильная распространенная пятнисто-папулезная сыпь с тенденцией к слиянию, множественные пузыри различных размеров, с тонкой, дряблой, легко разрывающейся покрывочкой, единичные эрозии. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. ЧД 17 в мин. Сердечные тоны ясные, ритмичные. ЧСС 92 в мин. АД 115/80 мм рт. ст. Клинический анализ крови 30.07.2014 г. Нв – 134 г/л, лейкоц. –  $10,9 \times 10^9$ , с – 65%, п – 30%, ю – 2%, лимф. – 2%, мон. – 1%, тромбоц. –  $130 \times 10^9$ , СОЭ – 20 мм/ч.

При осмотре 31.07.14 г. дальнейшее распространение сыпи. Клинический анализ крови от 31.07.2014 г.: лейкоц. –  $6,9 \times 10^9$ /л, с/я – 51%, п/я – 32%, ю – 4%, лимф. – 11%, мон. – 2%, тромбоц. –  $130 \times 10^9$ /л, СОЭ – 15 мм/ч. Откорректирована терапия: преднизолон парентерально 700 мг/сут со снижением до 360 мг/сут в течение 3–4 дней, гастропротекторы, антибактериальная терапия – меропенем 3 г/сут, плазмаферез.

Для продолжения лечения 05.08.2014 г. пациент санавиацией переведен в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, в клинику инфекционных болезней. Проведен консилиум, включавший врачей-инфекционистов, дерматологов, офтальмологов, комбустиологов, оториноларингологов, урологов, анестезиологов. Установлен окончательный диагноз «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Некротический блефароконъюнктивит. Гингивостоматит. Баланопастит».

Тяжесть состояния на момент поступления в ОРИТ клиники инфекционных болезней оцене-

на как тяжелая, как по площади ( $\approx 60\%$ ), так и по характеру поражения кожи и слизистых. Тяжесть состояния определялась также болевым синдромом, незначительно выраженным синдромом эндогенной интоксикации, нарушениями водно-электролитного обмена, нарушениями белкового обмена. Кроме того, имелся высокий риск присоединения вторичной инфекции, риск развития кровотечений (рис. 1–5).

Были выполнены следующие обследования (табл. 1–4):



Рис. 1. Распространённая сливающаяся эритема



Рис. 2. На фоне эритемы формируются многочисленные пузыри



Рис. 3. Поражена красная кайма губ и слизистая полости рта



**Рис. 4.** Положительный симптом Никольского — отслойка эпидермиса при механической травме



**Рис. 5.** Поражена слизистая конъюнктив

Таблица 1

### Общий анализ крови

Дата	Эр.	Нв	МСН	Лей.	Баз.	Эоз	Ю	п/я	с/я	Лимф.	Мон	Тромб.	СОЭ	ВСК по Сухареву	ДК по Дукке
06.08	5,0	137	27	9,5				4	78	8	10	468	4		
07.08	4,7	128	27	12,7				5	80	9	6	495	4	3/-4/50//	1/10//
11.08	4,4	121	27	11,6				2	83	5	10	343	29	3/10//5-	1/30//

Таблица 2

### Биохимический анализ крови

Показатель	05.08	06.08	07.08	11.08
ЛДГ				280
КФК	100,0	121,0	91,0	613,0
КФК-МВ	50,0	61,8	38,0	38,2
Глюкоза	6,6		5,2	4,5
Креатинин	47,2		61,9	51,2
Мочевина	6,2	6,2	7,0	7,3
Альбумин			38,01	48,67
Общий белок	43,0	56,7	59,3	60,7
АсАТ	31,0	27,0	22,0	41,0
АлАТ	81,0	70,0	51,0	31,0
Билирубин общий	12,4	16,1		31,1
Билирубин прямой	5,4			2,1
Щелочная фосфатаза				89
Тропониновый тест	Отр.			
Амилаза	31,0	68,0	76,0	134,0
ГТПП			19	17
Протромбин по Квику	74	49	53	47
Фибриноген	1,55	2,61	2,81	3,78
АЧТВ				
МНО	1,42			
Д-димеры				
Na <sup>+</sup>	135	134	139	
K <sup>+</sup>	3,6	3,6	3,0	

Показатель	05.08	06.08	07.08	11.08
Кальций + +	0,72	0,86	0,82	
Хлор	96	97	100	
pH	7,419	7,414	7,378	
pCO <sub>2</sub>	44,2	42,2	42,3	
Лактат	2,3	2,0	1,8	
cBase,c	3,8	2,3	-0,3	

Таблица 3

## Общеклиническое исследование мочи

Показатель	06.08
Цвет	с/ж
Прозрачность	с/ж
Относительная плотность	1,015
pH	7,0
Белок	Негатив
Лейкоциты	Негатив
Эритроциты неизм.	Негатив
Эритроциты выщелоченные	
Эпителий	
Соли	
Слизь	
Бактерии	

Таблица 4

## Бактериологические исследования

Показатель	05.08
Кровь (в аэробных и анаэробных условиях)	Роста нет
Зев	Роста нет
Нос	Роста нет
Ухо	Роста нет
Роговица	Роста нет
Моча	Роста нет
Мошонка	Micrococcus spp.
Уретра	Klebsiella pneumonia + + +

ГРУППА КРОВИ 0 $\alpha$  $\beta$ (I) Rh (полож.)

АТ/ВИЧ 1/2 от 06.08.2014 г. — не выявлены.

HBsAg-антиген, HBeAg, HBcIgM, anti-HCV от 06.08.14 г. — не выявлены.

Люис RPR — тест от 06.08.2014 г. — отрицательно.

Иммунограмма от 06.08.2014 г.: резкое снижение абсолютного и относительного количества Т-клеток, вторичный Т-хелперный и Т-цитотоксический иммунодефицит. Выраженное повышение В-лимфоцитов и НК-лимфоцитов. Снижена способность Т-лимфоцитов к активации.

Исследование крови и слизи с носоглотки, ротоглотки на возбудителей респираторных инфекций (ПЦР) от 08.08.2014 г. — отрицательно.

УЗИ органов брюшной полости от 06.08.2014 г. — печень не увеличена, однородная, изоэхогенная. Vp 0,9 см, Ch 0,3 см. Желчный пузырь 5,1×2,5 см с перегибом в нижней трети, без камней. Поджелудочная железа 3,4×2,1×2,5 см, однородная, эхогенность равна печени. Селезенка 8,6×3,6 см, однородная. Почки обычных размеров

и положения. Паренхима сохранена. ЧЛС не расширена, конкрементов нет.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 06.08.2014 г.: очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочной рисунок усилен в базальных отделах. Тень средостения не смещена и не расширена. Корни легких структурные. Купол диафрагмы ровный, четкий. Синусы свободные.

Рентгенограмма органов грудной клетки от 09.08.2014 г.: данных за наличие содержимого в плевральных полостях не получено. Очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Легочной рисунок не изменен. Средостение не смещено и не расширено. Корни легких структурные. Купол диафрагмы ровный, четкий.

*Проводимое лечение:*

1. Глюкокортикоидная терапия — солумедрол 500 мг/сут в/в в течение 7 дней с последующей отменой.

2. Антибактериальная терапия — меропенем 3 г/сут, в/в.

- 3. Дицинон 12,5% и викасол 1% парентерально.
- 4. Омепразол 40 мг/сут, в/в, альмагель А, де-нол перорально с целью регенерации слизистой и профилактики кровотечения из желудочно-кишечного тракта.
- 5. С учетом имеющейся гипопротеинемии — инфузии свежезамороженной плазмы (≈12 г белка/сут) и р-ра альбумина (20 г/сут).
- 6. Местно:
  - обработка кожи перед мазевыми аппликациями препаратом «Пронтосан»;
  - на кожу в местах десквамации эпителия — аргентумсодержащие мази (сульфаргин);
  - на пораженную кожу без нарушения целостности эпителия — гормональные мази (1% гидрокортизон);
  - на оба глаза — примочки с фурациллином;
  - в оба глаза капли тобрадекс и корнерегель по схеме.

Питание, в том числе и жидкими стандартными смесями, пациента с учетом суточного калоража не менее 3000 ккал/сут.

С 12.08.2014 г. по 13.01.2015 г. пациент находился на стационарном лечении в клинике офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова с диагнозом «Глубокая язва роговицы с угрозой перфорации на правом глазу на фоне синдрома сухого глаза в связи с синдромом Лайелла тяжелой степени» (табл. 5, рис. 6–8).



Рис. 6. Отдалённые последствия в виде заворота нижнего века и неправильно растущих ресниц



Рис. 7. Патологически изменённый эпителий в оптической зоне роговицы

Таблица 5

**Офтальмологический статус при поступлении**

<p>Правый</p>	<p>Vis = 0,5 н/к                  Вспомогательные органы глаза без патологии. Веки утолщены, покрыты мелкими чешуйками, глазная щель нормальная. Подвижность глазного яблока в полном объеме. В параоптической зоне роговицы в меридианах с 1 до 3 ч имеется глубокий эпителиально-стромальный дефект с неровными подрытыми краями, размерами около 4 мм, интенсивно окрашиваемый флюоресцеином, дном которого является десцеметова оболочка. Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная. Радужка в цвете и рисунке не изменена, фотореакции сохранены, диаметр зрачка 3 мм. Хрусталик прозрачный. Рефлекс глазного дна розовый. На глазном дне ДЗН округлой формы, бледно-розовый с четкими контурами, Э/Д = 0,3, ход и калибр сосудов не изменен, соотношение а/в = 2/3. В макулярной зоне и на периферии без видимой патологии. ВГД = 18 мм рт ст. Поле зрения не изменено.</p>	
<p>Левый</p>	<p>Vis = 1.0                  Вспомогательные органы глаза без патологии. Веки утолщены, покрыты мелкими чешуйками, глазная щель нормальная. Подвижность глазного яблока в полном объеме. Роговица сферичная гладкая прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная. Радужка в цвете и рисунке не изменена, фотореакции сохранены, диаметр зрачка 3 мм. Хрусталик прозрачный. Рефлекс глазного дна розовый. На глазном дне ДЗН округлой формы, бледно-розовый с четкими контурами, Э/Д = 0,3, ход и калибр сосудов не изменен, соотношение а/в = 2/3. В макулярной зоне и на периферии без видимой патологии. ВГД = 18 мм рт ст. Поле зрения не изменено.</p>	



**Рис. 8.** Состояние после операции по удалению патологически изменённого эпителия роговицы с покрытием амнионом с подшиванием в лимбальной зоне на правом глазу

*Обследования:*

Общий анализ крови 18.11.2014 г.: СОЭ 31 мм/ч, другие показатели — норма. Общий анализ крови 25.12.2014 г — СОЭ 15 мм/ч, лейкоцитоз  $13,5 \times 10^9/\text{л}$ , лимфопения 9,3, другие показатели — норма. Общий анализ мочи 25.12.2014 г. — в норме. Биохимический анализ крови: глюкоза 3,92 ммоль/л, общий белок 51,1 г/л, мочевины 2,4 ммоль/л, АЛТ, АСТ, креатинин, билирубин — норма. Серологические реакции на сифилис, antiHBsAg, antiHCV, Ф-50 06.08.2014 г.: отрицательно. Иммунологическое исследование крови 27.10.2014 г.: выраженных количественных нарушений субпопуляционного состава Т-клеток не выявлено, за исключением достаточно низкого процента Т-хелперов, вторичный В-клеточный иммунодефицит, подтвержденный снижением процента общих В-лимфоцитов, выраженная активация натуральных киллеров. Иммунологическое исследование крови 25.12.2014 г. — сохраняется выраженное увеличение относительного и абсолютного числа NK-клеток с экспрессией антигенов CD16 и CD56. Данные РТМЛ свидетельствуют о наличии сенсibiliзации лейкоцитов к антигенам роговицы и сетчатки. В сыворотке крови отмечается значительное увеличение концентраций иммуноглобулинов М (IgM 3,46 г/л) и G (IgG 23,58 г/л). Циркулирующие иммунные комплексы 27.10.2014 г.: норма. ПЦР соскоба с конъюнктивы на вирусы 15.10.2014 г.: обнаружена ДНК вируса Эпштейна — Барр. Кровь на свертываемость 17.09.2014 г.: норма. Посев из конъюнктивальной полости обоих глаз 25.11.2014 г.: роста микрофлоры нет. ЭКГ 20.10.2014 г.: ритм синусовый с ЧСС 62 уд/мин. Рентгенография ОГП 16.10.2014 г.: без патологических изменений. Рентгенография ОНП 13.10.2014 г.: пневматизация не нарушена. ФЭГДС 25.12.2014 г. — изъязвления слизистой оболочки ЖКТ не выявлено.

*Хирургическое лечение:*

10.09.2014 г. — тройное покрытие амнионом роговицы правого глаза.

24.09.2014 г. — тройное покрытие амнионом роговицы правого глаза.

21.10.14 г. — электролиз неправильно растущих ресниц на левом глазу.

16.10.2014 г. и 23.10.2014 г. — 2 сеанса каскадного плазмолеза.

29.10.2014 г. — удаление патологически изменённого эпителия роговицы, покрытие амнионом с подшиванием в лимбальной зоне на правом глазу.

17.11.2014 г. — подшивание лоскута конъюнктивы в зону язвенного дефекта, временная блефарорафия.

04.12.2014 г. — устранение заворота нижнего века левого глаза по Сапежко.

23.12.2014 г. — электролиз ресниц нижнего века правого глаза.

*Консервативное лечение:*

1. Противовоспалительные и антибактериальные препараты системно и местно: дексаметазон в/в, субконъюнктивально, в инстилляциях, ципрофлоксацин в инстилляциях, гентамицин в субконъюнктивальных инъекциях, тобродекс, ципрофлоксацин, унифлокс в инстилляциях.

2. Противоаллергические: системно цетиризин, местно аллергодил в инстилляциях.

3. Стимуляторы регенерации: системно актовегин внутривенно, корнерегель, витапос в инстилляциях.

4. Антиоксиданты, тканевые препараты системно — милдронат, цитофлавин, аскорбиновая кислота внутривенно, цитофлавин в инстилляциях, вобензим внутрь.

5. Ношение лечебной МКЛ на роговице правого глаза.

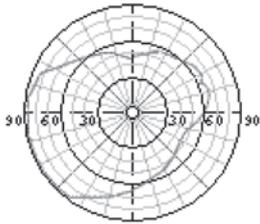
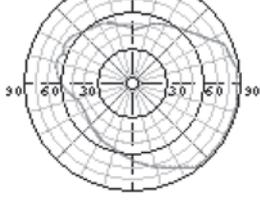
6. Противовирусные — ацикловир внутрь.

7. Заменители слезы — видисик в инстилляциях.

Офтальмологический статус при выписке указан в таблице 6.

Представленное наблюдение демонстрирует, что причинными факторами развития синдрома Лайелла могут выступать не только медикаменты, но и аэрогенно поступающие вещества — в данном случае запах краски. Начальные симптомы заболевания не отличались специфичностью и маскировались под ОРЗ по типу ринофарингита, что привело к назначению антибиотиков и противовирусных препаратов. Лишь на 2-е сутки, когда на фоне нарастающей интоксикации появилась распространённая эритематозно-папулёзная сыпь, возникло подозрение на синдром Лайелла. Появление пузырей на фоне имеющихся высыпаний позволило установить окончательный диагноз «Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)». Обращает на себя внимание тот факт,

## Офтальмоустатус при выписке

Правый	<p>Vis = 0,02 н/к          Веки утолщены, поверхность их несколько деформирована, ресницы не касаются поверхности глазного яблока. Остаточная инъекция глазного яблока. Роговица в центральных отделах мутная, в нижних отделах прозрачная, в верхнее-внутреннем квадранте псевдоптеригиум после подшивания конъюнктивальной доскута к зоне язвенного дефекта. Передняя камера средней глубины. Глубжележащие среды не визуализируются вследствие помутнения центральных отделов роговицы. ВГД в норме. Поле зрения не сужено.</p>	
Левый	<p>Vis = 1.0          Офтальмоустатус прежний, без отрицательной динамики.          ВГД = 22 мм рт.ст.</p>	

что высыпания на слизистых оболочках возникли одновременно с сыпью на коже и были представлены белесоватыми налётами, что не является специфичным для классической картины синдрома Лайелла. В клиническом анализе крови на 3-и сутки развития заболевания отмечался умеренный лейкоцитоз до  $10,9 \times 10^9$ , лимфопения — 2%, а также выраженный сдвиг лейкоцитарной формулы влево с — 65%, п — 30%, ю — 2%, что не очень характерно для классического описания ТЭН. На 3-и сутки от появления первых симптомов заболевания пациент стал получать высокие дозы глюкокортикостероидов — 1000 мг/сут и дезинтоксикационную терапию — до 2 л в сутки, а также курс плазмафереза. Однако проводимая терапия не позволила избежать развития осложнений в виде глубокой язвы роговицы с угрозой перфорации на правом глазу на фоне синдрома сухого глаза, что привело к существенному снижению остроты зрения правого глаза с 0,5 до 0,02, несмотря на неоднократно предпринятое хирургическое лечение (см. табл. 5, 6).

Представленный случай позволяет поделиться нашим опытом диагностики и лечения такого редкого заболевания, как токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), и надеемся, будем полезен врачам других специальностей.

## Литература

- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. / *Br J Dermatol* 1956; 68(11): 355–61.
- Valeyrie-Allanore L., Roujeau Jean-Claude. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis). In: Wolf K. et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine 7th edition, New York: McGraw-Hill, 2008; 349-355.
- Roujeau J.C., Guillaume J.C., Fabre J.D. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-85. / *Arch Dermatol* 1990; 126(1): 37-42.
- Saiag P. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. / *J Am Acad Dermatol* 1992; 26(4): 567-74.
- French LE., Prins C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. / In: Bologna JL, Jorrizo JL, Schaffer JV editors. *Dermatology* 3rd edition, New York: Elsevier; 2013; 319–33.
- Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. / *Arch Dermatol* 1993; 129(1): 92–6.
- Chen P., Lin J.J., Lu C.S. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. / *N Engl J Med* 2011; 364(12): 1126–33.
- Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B. HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. / *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(11): 4134–9.
- Revuz J., Penso D., Roujeau J.C. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. / *Arch Dermatol* 1987; 123(9): 1160–5.
- Ang C.C., Tay Y.K. / Hematological abnormalities and the use of granulocyte-colony-stimulating factor in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. / *Int J Dermatol* 2011; 50(12): 1570–8.
- Lebargy F., Wolkenstein P., Gisselbrecht M. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. / *Intensive Care Med* 1997; 23(12): 1237–44.
- Chang Y.S., Huang F.C., Tseng S.H. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. / *Cornea* 2007; 26(2): 123–9.
- Yip L.W., Thong B.Y., Lim J. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. / *Allergy* 2007; 62(5): 527–31.
- Magina S., Lisboa C., Leal V. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. / *Dermatology* 2003; 207(1): 33–6.
- Chosidow O., Delchier J.C., Chaumette M.T. / Intestinal involvement in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1991, 337: 928.

16. Paquet P., Pierard G.E. Erytema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. / *Am J Dermatopathol* 1997; 19(2): 127-32.
17. Schwartz R.A., McDonough P.H., Lee B.W. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. / *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(2): 187.e1 – 16; quiz 203 – 4.
18. Rzyany B., Schmitt H., Schopf E. Toxic epidermal necrolysis in patient receiving glucocorticosteroids. / *Acta Derm Venerol (Stockh)* 1991; 71: 171-2.
19. Van der Meer J.B., Schuttelaar M.L., Toth G.G. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. / *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 654-6.
20. Han F., Zhang J. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: A prospective observational study. / *J Crit Care* 2017; 1(42): 65-68.
21. Barron S.J., Del Vecchio M.T., Aronoff S.C. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. / *Int J Dermatol* 2015; 54(1): 108 – 15.
22. Huang Y.C., Li Y.C., Chen T.J. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. / *Br J Dermatol* 2012; 167(2): 424 – 32.
23. Roujeau J.C., Mockenhaupt M., Guillaume J.C., Revuz J. New Evidence Supporting Cyclosporine Efficacy in Epidermal Necrolysis. / *J Invest Dermatol* 2017; 137(10): 2047-2049.
24. Fischer M., Fiedler E., Marsch W.C. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. / *J Br J Dermatol* 2002; 146(4): 707-9.

---

*Авторский коллектив:*

*Куделка Елена Николаевна* – заведующая ОРИТ, врач-анестезиолог-реаниматолог клиники инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-006-18-13, e-mail: enkudelka07@gmail.ru

*Шахманов Дмитрий Михайлович* – старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-313-58-92, e-mail: dmitry.shakhmaanov@gmail.ru

*Соболев Андрей Фёдорович* – начальник учебной части кафедры офтальмологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-921-861-37-67, e-mail: af\_sobolev@mail.ru

*Раводин Роман Анатольевич* – доцент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-007-57-86, e-mail: racad@mail.ru

*Чаплыгин Алексей Владимирович* – доцент кафедры дерматовенерологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-911-755-91-33, e-mail: av-chapl@yandex.ru

*Гусаров Михаил Вячеславович* – заместитель главного врача Кожно-венерологического диспансера № 1; тел.: +7-962-691-59-39, e-mail: mvgusarov@gmail.com

*Якушенко Сергей Сергеевич* – врач-дерматовенеролог Областного кожно-венерологического диспансера; тел.: +7-960-152-14-22, e-mail: doctorserg@yandex.ru

## РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ГЕРПЕТИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛИТА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

А.С. Левина<sup>1,2</sup>, О.В. Голева<sup>2</sup>, А.А. Вильниц<sup>2</sup>, Р.А. Иванова<sup>2,3</sup>, Е.Н. Суспицын<sup>1,4</sup>,  
Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>, Е.Н. Имянитов<sup>1,4</sup>, Е.Ю. Скрипченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,  
Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

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

<sup>4</sup>Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург,  
Россия

### The role of genetic factors in the development of herpetic encephalitis. A case from practice

A.S. Levina<sup>1,2</sup>, O.V. Goleva<sup>2</sup>, A.A. Vilnits<sup>2</sup>, R.A. Ivanova<sup>2,3</sup>, E.N. Suspitsin<sup>1,4</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>, E.N. Imyanitov<sup>1,4</sup>,  
E.Yu. Skripchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

<sup>4</sup>Science Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov, Saint-Petersburg, Russia

### Введение

Прогресс знаний в области иммунологии, молекулярной биологии, генетики в последние годы позволяет выявлять генетические основы предрасположенности к тем или иным инфекционным заболеваниям, расшифровывать механизмы развития тяжелых и осложненных форм [1].

Вирус простого герпеса является наиболее частым возбудителем энцефалита в человеческой популяции, летальность при котором достигает 5–28%, а стойкий неврологический дефицит в исходе заболевания отмечается у 9–13% пациентов [2]. Известно, что вирусом простого герпеса инфицировано подавляющее большинство населения земного шара, однако частота тяжелой формы герпетической инфекции, такой как энцефалит, не превышает 1,2 на 100 тыс. населения [3]. Принято считать, что тяжелые формы герпес-вирусных инфекций развиваются на фоне какого-либо дефекта иммунологической защиты организма. К настоящему времени в мире известно более 150 форм иммунодефицитов, свыше 120 генных дефектов; идентифицировано более 4500 мутаций [4]. В литературе описаны несколько врожденных дефектов иммунной системы, значительно повышающих риск развития энцефалита и ассоциированных с герпес-вирусами аутоиммунных заболеваний головного мозга [1, 5, 6]. К генетическим факторам риска герпетического энцефалита относят мутации в генах, кодирующих белки UNC-93B1, TLR-3, IFN $\gamma$ -R, TRIF, TRAF3, TBK1 [3, 7–10]. Причем, как

правило, у больных с вышеуказанными дефектами не отмечается количественных и качественных лабораторных изменений клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Диагноз подтверждается выявлением соответствующей мутации у больных с типичной клинической картиной.

Toll-like рецепторы (TLR) относятся к паттерн-распознающим рецепторам, ответственным за распознавание иммунной системой чужеродных агентов. Эти рецепторы представлены на различных клетках иммунной системы (моноцитах, дендритных клетках, лейкоцитах и др.), а также на многих клетках организма (фибробластах, эндотелии, эпителии, кардиомиоцитах и др.). Активация TLR приводит к вовлечению в иммунный ответ этих клеток. На сегодняшний день у человека выявлено 10 типов TLR. Каждый из TLR распознает определенный набор микробных продуктов. TLR3 распознает двухцепочечную РНК и играет ключевую роль в противовирусной защите, инициируя сигнальный путь, приводящий к продукции интерферонов и провоспалительных цитокинов [11]. TLR3-зависимая индукция ИФН- $\alpha/\beta$  или ИФН- $\lambda$  является критической для защиты центральной нервной системы против вируса простого герпеса [10]. TLR3-сигнальный путь включает целый ряд молекул (TLR3, UNC93B1, TRIF, TRAF3, and TBK1), дефект генов которых ассоциирован с риском развития герпетического энцефалита [7]. По результатам исследования Н.К. Lim, дефект гена TLR3 выявляли у 6 (5%) из 120 пациентов, перенесших

герпетический энцефалит [8], а в работе M. Sironi мутация в гене TLR3 выявлена у 2 из 11 пациентов с вирусным энцефалитом [12].

UNC93B1 – ген, который кодирует белок, регулирующий функцию Toll-подобных рецепторов. Этот белок является внутренним мембранным белком, который находится в эндоплазматическом ретикулуме и, взаимодействуя с TLR3, TLR7 и TLR9, участвует в осуществлении функции этих рецепторов внутри клетки [13, 14]. Все Toll-like рецепторы имеют TIR-домены (toll-interleukin-1 receptor), посредством которых через молекулы адаптерных протеинов инициируется сигнальный каскад, приводящий к развитию специфического клеточного иммунного ответа. Одним из таких адаптерных протеинов является TRIF или TICAM1 (TIR-domain-containing protein-inducing IFN- $\beta$ /TIR-domain-containing adaptor molecule-1) [8, 15]. Белки TRAF (TNF receptor-associated factor) участвуют в передаче сигнала от рецептора фактора некроза опухоли (TNF), являясь основными медиаторами клеточной активации. TRAF3 (фактор-3, связывающий рецептор фактора некроза опухолей) является частью сигнального пути, активирующего продукцию интерферона и других цитокинов [9].

TBK1 (*TANK Binding Kinase 1* или *Serine/threonine-protein kinase 1*) – энзим, играющий центральную роль во врожденном иммунитете, служит интегратором множества сигналов, индуцированных взаимодействием Toll-like рецепторов с патогенами, а также модулирует уровень ИФН. После активации Toll-like рецепторов TBK1, связываясь с фактором TRAF3 и TANK (TRAF, ассоциированный с NF- $\kappa$ B активатором), фосфорилирует интерферон-регуляторные факторы, которые, в свою очередь, запускают транскрипционную активность генов провоспалительных цитокинов, включая гены ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$  [10, 16].

Интерферон является одним из ключевых цитокинов иммунной системы и представляет собой семейство протеинов, которое на основании характеристик специфичного рецепторного аппарата, разделено на три типа: I тип – ИФН- $\alpha/\beta$ , II тип – ИФН- $\gamma$  и III тип – ИФН- $\lambda$  [18]. Продукция ИФН- $\gamma$  специфична для активированных клеток иммунной системы: Т-хелперы 1 типа, цитотоксические лимфоциты, натуральные киллеры и антиген-презентирующие клетки [17].

Для генерации функционального рецептора ИФН- $\gamma$  нужны два компонента, один из которых кодируется в 6-й хромосоме, а другой – в 21-й хромосоме. После взаимодействия ИФН- с клеточными рецепторами происходит поглощение интерферона клеткой. Гамма-интерферон стимулирует микробицидную функцию моноцитов и макрофагов, усиливает синтез HLA-антигенов клетками, что приводит к ускорению процессов распозна-

вания и переработки антигенов, активирует естественные киллеры, Т- и В-лимфоциты, антителогенез, адгезию лейкоцитов и моноцитов, фагоцитоз, внеклеточную и внутриклеточную виродичность лейкоцитов, усиливает экспрессию Fc-рецепторов на моноцитах/макрофагах и связывание ими антител [17, 18]. Дефекты рецепторов гамма-интерферона выявлены у больных тяжелыми формами туберкулеза, сальмонеллеза и вирусных инфекций (герпес, парагрипп) [19].

**Цель исследования** – представить клинический пример развития герпетического энцефалита у ребенка с диагностированной мутацией в гене, кодирующем TLR3.

### Материалы и методы

Проведен анализ истории развития и болезни девочки, перенесшей герпетический энцефалит в возрасте 3 месяцев.

Этиологическая диагностика проводилась методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием наборов для ПЦР-диагностики производства Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора (г. Москва) для определения ДНК вируса простого герпеса (ВПГ), вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ), цитомегаловируса (ЦМВ), вируса герпеса 6-го типа (ВГЧ-6), энтеровируса и парвовируса В19 в крови и цереброспинальной жидкости. Выявление антител IgM и IgG класса к герпес-вирусам проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «DyNex Technologies Inc.» (США). Для определения степени avidности IgG антител также использовался метод ИФА с использованием коммерческих наборов производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Результат выражали расчетным значением индекса avidности антител (ИА) согласно инструкции фирмы изготовителя тест-системы. Иммуноблот (ИБ) проводился на основе метода Вестерн-блот на автоматическом аппарате «AUTOBLOTT 3000» фирмы «MedTec, Inc.» (США). Выявляли специфические IgM и IgG антитела к электрофоретически разделенным антигенам полного экстракта ВЭБ в сыворотке крови («anti-EBV Westernblot IgM, IgG», Euroimmun AG, Германия).

Молекулярно-генетическое исследование (высокопроизводительное мультигенное секвенирование) осуществлялось на приборе MiSeq (Illumina, США). Таргетное обогащение по последовательностям 302 генов, связанных с развитием первичных иммунодефицитов, проводилось посредством набора SeqCapEZ System (Roche). Среднее покрытие

составило 70-90X, а глубина прочтения была достаточной в 98,8% исследованных регионов.

Биоинформатическая обработка данных включала следующие этапы:

а) конвертация нуклеотид-специфических флуоресцентных сигналов в буквенный формат (FASTQ);

б) выравнивание прочтений относительно референсного генома;

в) поиск вариантов (variant calling);

г) аннотация вариантов с помощью программы ANNOVAR ([www.openbioinformatics.org/annovar/](http://www.openbioinformatics.org/annovar/));

д) приоритизация (фильтрация) данных. При отборе потенциально патогенных вариантов учитывались следующие параметры: качество секвенирования, тип мутации, популяционная частота варианта в доступных базах данных (не более 3%), наличие сведений о патогенности в литературе или базах данных, а также данные *in silico* предиктивных программ (Polyphen-2, SIFT, MutationTaster и т.д.).

### Клинический случай

Девочка родилась 20 июня от 1-й беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания, с 2 эпизодами гриппоподобного состояния у матери в 1-м и 3-м триместрах. Роды на 41-й неделе, преэклампсия умеренной степени, маловодие, стимуляция в родах в связи со слабостью родовой деятельности. Родилась с массой 3420 г. В связи с развитием интранатальной гипоксии, асфиксии проводилась вспомогательная искусственная вентиляция легких — 30 с (отсутствие крика и нерегулярное дыхание при рождении). Кефалогематома правой теменной области (без признаков костных повреждений), при нейросонографии выявлены признаки вентрикулодилатации. Плацента с признаками преждевременного старения (множество кальцинатов). Привита вакциной ВССГ-м. Выписана из родильного дома на 4-й день жизни. Грудное вскармливание до 1 месяца. До 3 месяцев психомоторное и физическое развитие по возрасту. Аллергических реакций не отмечалось. Из семейного анамнеза — случай смерти от менингита в грудном возрасте (брат бабушки по материнской линии).

Анамнез болезни: с 26 сентября отмечались явления ринофарингита, ЛОР-врачом исключен отит, получала симптоматические средства. С 9 октября лихорадка до 39°C, катаральный синдром не выражен. 10 октября лихорадка сохранялась, купировалась антиперетиками, вне лихорадки, со слов матери, поведение было адекватным, аппетит не нарушался, рвоты не было. Направлена в стационар, где при осмотре была исключена ЛОР-патология, но от госпитализации родители отказались. 11 октября сохранялась лихорадка, девочка

стала более вялой, сонливой, госпитализирована в нефрологическое отделение с диагнозом: инфекция мочевыводящих путей в связи с выявленной лейкоцитурией в анализе мочи, проведенном амбулаторно. На отделении ребенок был вялым, стала хуже фиксировать взгляд, реагировать на окружающее, отмечались эпизоды напряжения и подергивания в ручках. 12 октября с 5 часов утра — периодические тонические подергивания в левой руке, эпизоды нарушения сознания. В 07.45. ребенок был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), где на фоне температуры 38°C сохранялись многократные эпизоды нарушения сознания с поворотом головы и глаз вправо, напряжением конечностей, сопровождавшиеся выраженной вегетативной реакцией. С диагностической целью проведена спинномозговая пункция, получен прозрачный ликвор, цитоз 315/3, смешанного характера с преобладанием нейтрофилов, белок 0,4 г/л, глюкоза 3,69 ммоль/л. Проведена магнитно-резонансная томография головного мозга — выявлены изменения в лобно-теменных областях больше справа, расцененные как проявления демиелинизации и/или ишемии. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) выявлены изменения биоэлектрической активности головного мозга, эпиактивность в правых лобно-центральных отведениях. В ОРИТ начата терапия цефтриаксоном 75 мг/кг/сут; конвулексом из расчета 10 мг/кг/сут, преднизолоном, лазиксом.

В крайне тяжелом состоянии переведена в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней. При поступлении кожные покровы бледные с сероватым оттенком. Сознание на уровне 9–10 баллов по шкале комы Глазго, постоянные эпилептические приступы: подергивания вначале в левой руке, затем в ноге, сопровождающиеся поворотом головы влево, затем подергивания в правой ноге, эпизоды непрерывно повторялись без восстановления между ними сознания. Большой родничок 1,5×1,5 см, пульсация не фиксировалась. Зрачки узкие со сниженной реакцией на свет. Лицо без явной асимметрии. Тонус D>S, глубокие рефлексы высокие S>D, двусторонний спонтанный симптом Бабинского. Церебральные проявления на момент поступления были расценены как эпилептический статус на фоне отека головного мозга у ребенка с острым менингоэнцефалитом. Учитывая особенности клинико-anamnestических данных, предполагалась либо активация врожденной инфекции, либо развитие острого вирусного менингоэнцефалита. С поступления ребенок переведен на ИВЛ, была начата этиопатогенетическая терапия: ацикловир 20 мг/кг 3 раза/сут; метипред 10 мг/кг, иммунокорригирующая (октагам № 3), конвулекс из расчета 30 мг/кг/сут, виферон 150 000 Ед 2 раза в день, диакарб, антиоксидантная терапия (витамин В6, цитофла-

вин). Течение заболевания осложнилось развитием тромбоза верхней полой вены слева, вендрилятор-ассоциированной пневмонией, реактивным экссудативным плевритом. Учитывая особенности течения заболевания, ребенку проводились курсы массивной антибактериальной, антифунгальной терапии, гепаринотерапия. На фоне лечения отмечалась постепенная стабилизация состояния. 23 октября ребенок был экстубирован, 3 ноября переведен из ОРИТ в отделение нейроинфекций, где терапия была продолжена.

Некоторые данные лабораторных и инструментальных исследований представлены в таблице 1. Такие показатели биохимического анализа крови, как АЛТ, АсТ, креатинин, мочевина оставались в норме на протяжении заболевания.

Этиология вирусного энцефалита подтверждена выделением ДНК ВПГ из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) от 12.10. В крови ДНК ВПГ не выявлена. Анализ ПЦР на другие вирусы (ВЭБ, ВГЧ-6, ЦМВ, энтеровирус и парвовирус В19) при исследовании крови и ЦСЖ дал отрицательный результат. Были выявлены высокоавидные IgG антитела к ВПГ и IgG антитела к капсидному антигену (VCA) ВЭБ.

При повторном исследовании крови от 18.11. методом ПЦР на герпес-вирусы, энтеровирус и парвовирус В19 снова получен отрицательный результат. Исследование крови методом ИФА на антитела класса IgM и IgG к ЦМВ, ВЭБ и ВПГ дало прежний результат — высокоавидные антитела IgG к ВПГ и капсидному антигену ВЭБ.

При проведении иммуноблота выявлен положительный отклик IgG антител только к специфическому гликопротеину ВПГ первого типа (gG-1). Также выявлены антитела класса IgG к капсидному антигену ВЭБ, которые были подтверждены в иммуноблоте как положительные отклики IgG антител в области специфического белка p19. Учитывая возраст ребенка, выявление высокоавидных IgG к ВПГ и ВЭБ расценено как носительство материнских антител. Результаты этиологической диагностики ребенка в острый период заболевания представлены в таблице 2.

Параллельно была обследована мать 23 лет (табл. 3). В крови были обнаружены IgG антитела к ВПГ 1 типа, а также к капсидному (VCA) и ядерному (NA) вирусам, подтверждая давнее инфицирование. ПЦР крови на ВЭБ и ВПГ отрицательная. При проведении иммуноблота у матери была до-

Таблица 1

Данные лабораторных и инструментальных исследований

Показатель	12.10.	22.10	11.11	18.11.
<i>Клинический анализ крови</i>				
Гемоглобин (г/л)	114	100	96	110
Эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,1	3,8	3,6	4,2
Тромбоциты ( $\times 10^9/л$ )	399	170	315	450
Лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	8,5	15,4	12,8	9,9
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	13	13	1	3
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	60	40	38	21
Лимфоциты (%)	23	34	44	61
Моноциты (%)	4	8	13	7
Эозинофилы (%)	0	5	4	8
СОЭ (мм/ч)	5	27	35	27
<i>Биохимический анализ крови</i>				
Общий белок (г/л)	59	36	53	
Альбумин (г/л)	39	22	31	
С-реактивный белок (мг/л)	12,2	75	1,0	
Прокальцитониновый тест (нг/мл)	0,05	<0,5		
Вальпроевая кислота (мкг/мл)я			96	

*Нейросонография* от 19.11. В динамике имеет место медленное нарастание размеров передних рогов боковых желудочков, вероятнее всего, за счет атрофии. Размеры третьего желудочка увеличились на 1 мм. Эхоархитектоника паренхимы височных долей изменена. В динамике наблюдается расширение борозд мозга (Сильвиева борозда) за счет атрофии. Сохраняется гиперэхогенный очаг в проекции правого таламуса.

*Электроэнцефалография* от 03.11. Изменения свидетельствуют о наличии эпилептиформной активности в лобно-височных отделах мозга с двух сторон в виде регистрации одиночных острых волн с частотой 8–10 пароксизмов в 60 мин. Онтогенетическое формирование ритмов соответствует возрасту (частота доминирующего ритма — 3 Гц при должной 3–4 Гц).

Таблица 2

## Результаты этиологической диагностики в острый период заболевания

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПГ 1,2	Отриц.	Полож.	Высокоавидные ИА>60%	Полож. (ЦСЖ)	Полож. к ВПГ-1 (слабый отклик gG-1)
ВЭБ	Отриц.	Полож. (VCA)	–	Отриц. (кровь)	Полож. p 19

Таблица 3

## Результаты обследования матери на вирус простого герпеса и ВЭБ

Вирус/ методы	ИФА		Авидность IgG, (ИФА)	ПЦР	Иммуноблот
	IgM	IgG			
ВПГ 1,2	Отриц.	Полож.	–	Отриц.	Полож. gG-1, gC-1 ВПГ-1
ВЭБ	Отриц.	Полож. (NA, VCA)	–	Отриц.	Полож. EBNA-1 (p 79); EA-D (p 43, p 45); VCA (p 40, 41,42); p 33, p 22

полнительно отмечена положительная реактивность IgG антител в области ранних белков ВЭБ (EA-D (p 43, p 45)), указывающих на периоды реактивации ВЭБ.

По совокупности анамнестических и лабораторных данных у ребенка диагностирована первичная приобретенная инфекция, вызванная герпесом простого 1 типа в форме менингоэнцефалита.

Ребенок выписан 20.11. на 55-й день болезни в удовлетворительном состоянии по соматическому статусу. Не лихорадил. Кожа, слизистые обычных окрасок, чистые, тоны сердца ясные, дыхание проводилось во все отделы без хрипов, живот мягкий, печень выступала 2,5 см из-под реберной дуги, селезенка не пальпировалась, стул без патологических примесей, диурез адекватный. В неврологическом статусе: большой родничок выполнен, пульсация отчетливая; зрительное, слуховое сосредоточение удовлетворительное, непостоянно расходящееся косоглазие за счет OS, сглаженность правой носогубной складки. На фоне умеренной мышечной гипотонии тонус выше в левых конечностях, гиперрефлексия. В вертикальном положении голову удерживает плохо, на животе защитные рефлексы положительные, опора снижена, гиперрефлексия выше справа, менингеальные симптомы отрицательные. Сохраняется положительный рефлекс Моро.

При дальнейшем наблюдении у ребенка диагностировано грубое органическое поражение головного мозга (кистозно-атрофические изменения больших полушарий, смешанная замести-

тельная гидроцефалия), спастический тетрапарез, симптоматическая эпилепсия.

При обследовании через 6 месяцев сохранялась судорожная активность (на ЭЭГ выраженная эпилептическая активность), продолжался подбор противосудорожной терапии. Методом ИФА в крови выявлены низкоавидные (37%) антитела класса IgG к ВПГ, IgM – отрицательный результат. Антитела к ВЭБ не определялись в крови, так же, как и ДНК ВЭБ методом ПЦР. Данные результаты подтверждают перенесенную инфекцию, вызванную вирусом простого герпеса.

Учитывая тяжесть заболевания, неблагоприятное течение, с целью исключения первичного иммунодефицита ребенку проведено молекулярно-генетическое исследование – мультигенное таргетное секвенирование, в результате которого выявлен редкий вариант TLR3 (toll-like receptor 3) – с.889C>G (p.Leu297Val; rs35311343). Мутации в этом гене ассоциированы с риском развития энцефалита, вызываемого вирусом простого герпеса. Было показано, что рецидивы энцефалита возникают у пациентов с дефектом TLR3 значительно чаще, чем обычно [1, 7, 12]. Данные о функциональной значимости выявленного варианта отсутствуют, однако *in silico* предиктивные программы (PolyPhen2, SIFT, MutationTaster) расценивают его как патогенный. В сочетании с анамнезом (перенесенный менингоэнцефалит, вызванный вирусом простого герпеса) полученные данные с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии моногенной генетической предрасположенности к герпетическому энцефалиту.

## Заключение

Представленное клиническое наблюдение указывает на то, что одной из причин неблагоприятного течения энцефалитов у детей может быть наличие генетической предрасположенности к данному заболеванию, своевременная диагностика которых в современных условиях не только возможна, но и необходима. Развитие молекулярной генетики в настоящее время позволяет не только расширить представление о влиянии генетических особенностей на функциональное состояние иммунной системы и характер течения инфекционных процессов в организме, но и помочь определять риск развития тех или иных жизнеугрожающих и инвалидизирующих осложнений, определять пути персонализированной профилактики и лечения инфекционных болезней.

*Работа поддержана грантом РФФ 15–15–00079.*

## Литература

1. Суспицын, Е.Н. Генетика предрасположенности к инфекционным заболеваниям / Е.Н. Суспицын [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 40–47.
2. James, SH. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / SH James, DW Kimberlin, RJ Whitley // Antiviral Res. — 2009. — V. 83. — P. 207–213.
3. Scheld W, Whitley RJ, Marra CM. Infections of the CNS. Philadelphia. Fourth Edition: Wolters Kluwer Health, 2014. 928 P.
4. Латышева, Е.А. Первичные иммунодефициты: состояние проблемы на сегодняшний день. ЖМФ-центры в России / Е. А. Латышева // Вопр. совр. пед. — 2013. — Т. 12, № 6. — С. 73–77.
5. Скрипченко, Е.Ю. Генетические аспекты рассеянного склероза / Е.Ю. Скрипченко [и др.] // Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — 2017. — №1 (51). — С. 12–18.
6. Железникова, Г.Ф. Герпес-вирусы и рассеянный склероз / Герпес-вирусы и рассеянный склероз // Г.Ф. Железникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2016. — Т. 116, № 9. — С. 133–143.
7. Lim, HK. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. / HK Lim, M Seppänen, T Hautala [et al.] // Neurology. — 2014. — V. 83(21). — P. 1888–97.
8. Sancho-Shimizu, V. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency / Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L. [et al.] // J Clin Invest. — 2011. — V. 121(12). — P. 4889–4902.
9. P rez de Diego, R. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis / R. P rez de Diego, V. Sancho-Shimizu, L. Lorenzo [et al.] // Immunity. — 2010. — V. 33(3). — P. 400–11.
10. Herman, M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood / M. Herman, M. Ciancanelli, Y.H. Ou [et al.] // J Exp Med. — 2012. — V. 209(9). — P. 1567–82.
11. Ковальчук, Л.В. Роль Toll-подобных рецепторов в патогенезе инфекционных заболеваний человека / Л.В. Ковальчук [и др.] // Курск. науч.-практ. вестн. «Человек и его здоровье». — 2012. — № 2. — С. 147–153.
12. Sironi M. TLR3 mutations in adult patients with Herpes Simplex virus and Varicella Zoster virus encephalitis / M. Sironi, A.M. Peri, R. Cagliani [et al.] // J Infect Dis. — 2017. — V. 215(9). — P. 1430–1434.
13. Kashuba, V.I. hUNC93B1: a novel human gene representing a new gene family and encoding an unc-93-like protein / V.I. Kashuba, A.I. Protopopov, S.M. Kvasha [et al.] // Gene. — 2002. — V. 283 (1–2). — P. 209–217.
14. Casrouge, A. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency / A. Casrouge, S.Y Zhang, C. Eidschchenk [et al.] // Science. — 2006. — V. 314 (5797). — P. 308–312.
15. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // Int. Immunol. — 2005. — V. 17. — P. 1–14.
16. Ahmad, L, Zhang SY, Casanova JL, Sancho-Shimizu V. Human TBK1: A Gatekeeper of Neuroinflammation / L. Ahmad, S.Y. Zhang, J.L. Casanova, V. Sancho-Shimizu // Trends Mol Med. — 2016. — V. 22(6). — P. 511–27.
17. Луцкий, А.А. Интерферон-γ: биологическая функция и значение для диагностики клеточного иммунного ответа / А.А. Луцкий [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 4. — С. 10–22.
18. Celada, A. Internalization and degradation of receptor-bound interferon-γ by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling / A Celada, RD. Schreiber // J. Immunol. — 1987. — V. 139. — P. 147–153.
19. Casanova, JL. Human genetics of infectious diseases: a unified theory / JL Casanova, L. Abel // EMBO J. — 2007. — V. 26(4). — P. 915–922.

## References

1. Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyanitov E.N. [i soavt.]. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 40–47 (in Russian).
2. James SH, Kimberlin DW, Whitley RJ. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection. Antiviral Res. 2009; 83:207–13.
3. Scheld W, Whitley RJ, Marra C.M. Infections of the CNS. Philadelphia. Fourth Edition: Wolters Kluwer Health, 2014. 928 p.
4. Latysheva E.A. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2013; 12 (6): 73–77 (in Russian).
5. Skripchenko E.Yu., Surovceva A.V., Skripchenko N.V. [i soavt.]. Nauchno-prakticheskij zhurnal «Nejrohirurgiya i nevrologiya detskogo vozrasta». 2017; 1(51): 12–18 (in Russian).
6. Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P. [i soavt.]. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova. 2016; 116(9): 133–143 (in Russian).
7. Lim HK, Seppänen M, Hautala T et al. TLR3 deficiency in herpes simplex encephalitis: high allelic heterogeneity and recurrence risk. Neurology. 2014; 83(21):1888–97.
8. Sancho-Shimizu V, Perez de Diego R, Lorenzo L. et al. Herpes simplex encephalitis in children with autosomal recessive and dominant TRIF deficiency. J Clin Invest. 2011;121(12): 4889 – 902.
9. P rez de Diego R, Sancho-Shimizu V, Lorenzo L. et al. Human TRAF3 adaptor molecule deficiency leads to impaired Toll-like receptor 3 response and susceptibility to herpes simplex encephalitis. Immunity. 2010; 33(3): 400–11.
10. Herman M, Ciancanelli M, Ou YH, et al. Heterozygous TBK1 mutations impair TLR3 immunity and underlie herpes simplex encephalitis of childhood. J Exp Med. 2012; 209(9): 1567–82.
11. Koval'chuk L.V., Svitich O.A., Gankovskaja L.V. [i soavt.]. Kursk. nauch.-prakt. vestn. «Chelovek i ego zdorov'e». 2012; 2: 147–53 (in Russian).

12. Sironi M, Peri AM, Cagliani R, et al. TLR3 mutations in adult patients with Herpes Simplex virus and Varicella Zoster virus encephalitis. *J Infect Dis.* 2017; 215(9):1430-34.
13. Kashuba VI, Protopopov AI, Kvasha SM. et al. hUNC93B1: a novel human gene representing a new gene family and encoding an unc-93-like protein / *Gene.* 2002; 283 (1 – 2): 209 – 17.
14. Casrouge A, Zhang SY, Eidenschenk C, et al. Herpes simplex virus encephalitis in human UNC-93B deficiency/ *Science.* 2006; 314 (5797): 308-12.
15. Takeda, K. Toll-like receptors in innate immunity / K. Takeda, S. Akira // *Int. Immunol.* 2005; 17: 1 – 14.
16. Ahmad, L, Zhang SY, Casanova JL, Sancho-Shimizu V. Human TBK1: A Gatekeeper of Neuroinflammation. *Trends Mol Med.* 2016; 22(6): 511-27.
17. Luckij A.A., Zhirkov A.A., Lobzin D.Ju. [i soavt.]. *Zhurnal Infektologii.* 2015; 7(4): 10-22 (in Russian).
18. Celada A, Schreiber RD. Internalization and degradation of receptor-bound interferon- $\gamma$  by murine macrophages. Demonstration of receptor recycling. *J. Immunol.* 1987; 139: 147 – 53.
19. Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J.* 2007; 26(4): 915-22.

---

*Авторский коллектив:*

*Левина Анастасия Сергеевна* – ассистент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; врач-инфекционист консультативно-диагностической поликлиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-37-18, e-mail: rossii@mail.ru

*Голева Ольга Владимировна* – старший научный сотрудник лаборатории вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

*Вильниц Алла Ароновна* – старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: vilnitz@mail.ru

*Иванова Регина Анатольевна* – научный сотрудник отдела врожденной инфекционной патологии исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: reg-iv@mail.ru

*Суспицын Евгений Николаевич* – доцент кафедры общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии Научно-исследовательского института онкологии им. Н.Н. Петрова, к.м.н.; тел. 8(812)234-10-38, 8(812) 295-04-48, e-mail: evgeny.suspitsin@gmail.com

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

*Имянитов Евгений Наумович* – заведующий кафедрой общей и молекулярной медицинской генетики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, руководитель отдела биологии опухолевого роста Научно-исследовательского института онкологии имени Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)295-04-48, e-mail: evgeny@imyarnitov.spb.ru

*Скрипченко Елена Юрьевна* – доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-19-01, e-mail: wwave@yandex.ru

## К ЮБИЛЕЮ ЕЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА МУРИНОЙ

10 октября 2017 г. свой 70-летний юбилей отметила руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук Елена Александровна Мурина.

Елена Александровна родилась в 1947 г. в Ленинграде, в семье выдающегося музыканта XX века, народного артиста СССР, лауреата Государственной и Всероссийской премий, ветерана Великой Отечественной войны, главного хормейстера Мариинского театра Александра Григорьевича Мурина.

Окончив среднюю школу и решив посвятить себя медицине, в 1965 г. она поступила в 6-е Ленинградское медицинское училище, а в 1969 г. — в Ленинградский ветеринарный институт.

После окончания учебы, в период с 1974 по 1977 г. Елена Александровна в качестве своей дальнейшей деятельности выбрала научное направление. В должности старшего лаборанта лаборатории химиопрофилактики и патогенеза гриппа она работала в Научно-исследовательском институте гриппа, а в 1978 г., пройдя по конкурсу, — в Ленинградском научно-исследовательском институте детских инфекций в должности младшего научного сотрудника лаборатории этиологических методов диагностики. В 1985 г. одной из важных и актуальных задач в нашей стране было изучение вопросов, связанных с диссеминацией вируса и микроба в организме и определением активности адаптивного иммунитета, поэтому с 1985 по 1987 г. Е.А. Мурина активно приступила к работе по изучению и созданию модели сочетанной гриппозно-менингококковой инфекции на белых мышах. При исследовании действия противовирусных и антибактериальных препаратов на данной модели Е.А. Муриной было выявлено более существенное влияние их на патологический процесс при одновременном применении, в результате чего были разработаны и предложены новые подходы к терапии заболевания. Впервые за все время существования лаборатории в ходе данной работы Елене Александровне также удалось выделить от 2 больных детей новый вирус гриппа А с антигенной формулой H<sub>o</sub>N1, родственной штампу А /РК/8/38 («Выделение в 1981 г. в Ленинграде вирусов грип-



па А с антигенной формулой H<sub>o</sub>N1, родственных штампу А /РК/8/38.» Вопросы вирусологии 1984, № 1, Иванова Н.А., Смородинцев А.А., Гринбум Е.В., Крамовая Т.А., Мурина Е.А., Аксёнов О.А., Лузянина Т.А.). В 1989 г. Мурина Е.А. была переведена на должность научного сотрудника, в этом же году она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Сочетанная гриппозно-менингококковая инфекция» с присвоением ученой степени кандидата биологических наук, а в апреле 1991 г. была переведена на должность старшего научного сотрудника лаборатории этиологических методов диагностики.

В период 1999 – 2000 гг. в связи с проводимыми в мире мероприятиями по ликвидации полиомиелита в стране вызывало особое беспокойство учащение расстройства здоровья детей в поствакцинальный период полиомиелитной вакцинации. В это время в отделе под руководством Е.А. Муриной началась работа по определению фактора вирулентности энтеровирусов, определяющего их возможность вызывать эпидемический подъем заболеваний и развитие острых вялых параличей. В ходе исследований были получены уникальные данные и разработан метод экспрессной диагностики энтеровирусной инфекции, по результатам

которых в 2002 г. Е.А. Мурина защитила докторскую диссертацию на тему «Характеристика вирулентных энтеровирусов и их роль в генезе серозных менингитов и острых вялых параличей». Данное направление остается основополагающим направлением исследований Е.А. Муриной, в рамках которого постоянно проводится мониторинг этиологического пейзажа энтеровирусных заболеваний у детей в Северо-Западном регионе.

В настоящее время Елена Александровна Мурина является одним из ведущих специалистов в области вирусологии, в совершенстве владея основным набором вирусологических, серологических и иммунологических методов исследования. Она активно участвует в выполнении основных научных тем института, а также является руководителем многих научных исследований, выполняемых в рамках заказа ФМБА России. Кроме того, под руководством Е.А. Муриной проводится этиологическая диагностика практических всех инфекционных заболеваний у детей, находящихся на лечении в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней, а также пациентов, обращающихся в консультативно-диагностический центр института. Е.А. Мурина имеет 231 печатную работу, из которых 63 изданы в ведущих журналах России; она принимала участие в написании 7 монографий, выпущенных сотрудниками Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Она является автором 17 изобретений (получены патенты). Авторские методики Е.А. Муриной внедрены и используются по настоящее время не только в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней, но и в различных ведущих лабораториях города и регионах РФ.

С 1980 г. Е.А. Мурина выполняла обязанности заместителя заведующего лабораторией, а с 2005 г. и по настоящее время является руководителем отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней. Она активно оказывает 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), принимала активное участие 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.

В последние годы Е.А. Мурина неоднократно принимала участие в работе выездных бригад, направляемых ФМБА России для расшифровки вспышек серозного менингита в РФ и странах ближнего зарубежья. За ее практическую и организационно-методическую помощь в ликвидации вспышечной заболеваемости энтеровирусной инфекции Правительством Ростовской области в адрес министра здравоохранения РФ и руководителя ФМБА России были направлены благодарственные письма. В 2013 г. Е.А. Мурина была награждена нагрудным знаком «Бронзовый крест ФМБА России», а в 2016 г. — памятной медалью «110 лет со дня рождения А.И. Бурнозяна».

На базе отдела вирусологических и молекулярно-биологических исследований Е.А. Мурина постоянно проводит обучение клинических ординаторов и аспирантов института, а также врачей из других городов, помогая освоить современные аспекты вирусологии и повысить профессиональный уровень специалистов в этой области.

В настоящее время Елена Александровна активно продолжает свою научную и практическую деятельность. Она — ответственный руководитель и человек с прекрасными личностными качествами, заслуженно пользующаяся уважением сотрудников своего отдела, центра и медицинской общности города.

Дорогая Елена Александровна! Весь коллектив Детского научно-клинического центра инфекционных болезней от всей души поздравляет Вас с юбилеем, желает Вам крепкого здоровья, многих лет творческой жизни и передовых достижений во всем!

## К ЮБИЛЕЮ МУБАРАХОН ДЖАЛИЛОВНЫ АХМЕДОВОЙ

**15 октября 2017 г.** юбилейную дату отметила доктор медицинских наук профессор **Мубарахон Джалиловна Ахмедова**. Она родилась в 1947 г. в городе Андижан. В 1965 г. поступила на санитарно-гигиенический факультет Ташкентского государственного медицинского института, который окончила в 1971 г.

С 1972 по 1973 г. работала на Ташкентской областной санитарно-эпидемиологической станции в должности врача-бактериолога. В 1973 г. перешла на работу в Научно-исследовательский институт эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний Минздрава Республики Узбекистан (НИИЭМИЗ МЗ РУз), где прошла славный путь от младшего научного сотрудника до директора (2000 – 2012 г.г.). В 1982 г. защитила кандидатскую диссертацию, в 1994 г. – докторскую диссертацию. В 1997 г. ей присвоено ученое звание профессора.

Одновременно работой в НИИЭМИЗ МЗ РУз с 1985 г. начала педагогическую деятельность в Ташкентском медицинском институте и возглавила там кафедру инфекционных и детских инфекционных болезней. На сегодняшний день работает профессором кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии.

Ею опубликовано более 450 научных работ, 60 методических руководств и пособий, 2 рационализаторских предложения, 2 учебника и 4 монографии по инфекционным болезням. Является неоднократным участником и сопредседателем международных конференций.

Под руководством профессора М.Д. Ахмедовой защищены 2 докторских и 29 кандидатских диссертаций. На сегодняшний день является научным консультантом 4 докторских диссертаций. Её ученики участвуют в международных грантах, являются активными участниками международных конференций по линии WHO и CDC.

На протяжении многих лет она является членом редакционного совета «Журнала инфектологии», с 2006 г. – академиком Академии медико-технических наук Российской Федерации. С 2005 по 2013 г. была председателем Научного общества инфекционистов Республики Узбекистан. В 2009 г. её наградили медалью «Отличник здравоохранения Республики Узбекистан».



Мубарахон Джалиловна является выдающимся ученым, педагогом и врачом, посвятившим свою жизнь изучению инфекционных болезней и борьбе с ними. Долгие годы она возглавляла эту борьбу, по праву считаясь лидером инфекционистов Центральной Азии. Среди коллег, ученых и практиков профессор М.Д. Ахмедова пользуется непререкаемым авторитетом и уважением. Она создала школу врачей-инфекционистов, являющихся в настоящее время опорой инфекционной службы Республики Узбекистан. Профессор М.Д. Ахмедова – один из основателей Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (2008 г.), постоянно входит в состав его президиума, во многом способствует использованию научно-практического потенциала Общества для улучшения оказания медицинской помощи инфекционным больным в Республике Узбекистан.

Мубарахон Джалиловна много достигла и в науке врачевать, и в науке учить, и в науке воспитывать прекрасных детей, внуков и даже правнуков. Но самым большим её достижением является способность быть открытой для добрых человеческих деяний, которые несут людям счастье и радость.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» поздравляет профессора Мубарахон Джалиловну Ахмедову с юбилеем, желает здоровья, счастья и творческого долголетия!

### Итоги «II Санкт-Петербургского форума по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения»

5–6 октября 2017 г. в Санкт-Петербурге в конференц-центре отеля «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1) состоялся «II Санкт-Петербургский форум по ВИЧ-инфекции: современные аспекты профилактики, диагностики и лечения».



Актуальность проведения данного форума обусловлена непростой эпидемиологической ситуацией по ВИЧ-инфекции, которая существует на сегодняшний день не только в Санкт-Петербурге и Ленинградской области, но и в стране в целом. Несмотря на значительные результаты, достигнутые в деле борьбы со СПИД, ВИЧ-инфекция по-прежнему представляет серьезную угрозу жизни, здоровью и благосостоянию населения, государственной и общественной безопасности.



Форум проводится во второй раз и продолжает привлекать участников не только из Санкт-Петербурга и различных регионов России, но и из-за рубежа. Целью проведения данного форума явился обмен опытом и знаниями между российскими и зарубежными специалистами широкого спектра смежных областей в сфере профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, а так-

же оказания социальной и психологической помощи людям, живущим с ВИЧ.



В форуме приняли участие 635 участников из 97 городов России, стран дальнего и ближнего зарубежья. Аудиторию форума составили: главные внештатные специалисты по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции субъектов Российской Федерации; руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, интерны, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений, медицинских учреждений для оказания акушерско-гинекологической помощи, а также медицинско-педиатрических учреждений; профессорско-преподавательский состав и учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-исследовательских институтов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники центров содействия семейному воспитанию, социальной помощи семье и детям, планирования семьи, восстановления детей; специалисты по социальным и правовым вопросам администраций районов города Санкт-Петербурга; руководители, а также координаторы проектов и программ некоммерческих



организаций и фондов, представители сообществ людей, живущих с ВИЧ, и др.

Научная программа мероприятия была рассчитана на 2 дня и включала в себя 2 пленарных и 20 секционных заседаний, 1 тематический симпозиум. В рамках научной программы было прочитано 104 доклада.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Вологды, Волгограда, Екатеринбурга, Казани, Красноярска, Набережных Челнов, Новосибирска, Норильска, Ноябрьска, Орла, Перми, Ростова-на-Дону, Томска, Тюмени, Уфы, Челябинска, а также иностранные специалисты из Великобритании, Германии, Нидерландов, США, Украины.

На протяжении двух дней форум сопровождался работой выставки российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. Участие в выставке приняли 24 компании.

По завершении форума участники выставки были награждены памятным дипломами.

Большую часть аудитории форума составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни», однако междисциплинарный подход к формированию научной программы форума позволил также привлечь специалистов смежных специализаций: эпидемиология, психологическая и социальная поддержка, клиническая лабораторная диагностика, микробиология, педиатрия, акушерство и гинекология, организация здравоохранения и др.

*Подготовила Е. Пойлова*



WHITE  
NIGHTS OF  
HEPATOLOGY  
2018

## БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2018

### 10-Я ЮБИЛЕЙНАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2018»

31 МАЯ-01 ИЮНЯ '18  
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, ОТЕЛЬ «CROWNE PLAZA AIRPORT»  
Стартовая ул., д. 6, метро «Московская»

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

В Санкт-Петербурге в период 31 мая-1 июня состоится  
10-я Юбилейная международная конференция «БЕЛЫЕ НОЧИ ГЕПАТОЛОГИИ 2018»

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

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

**В период работы конференции докладчики и гости смогут посетить специализированную выставку**



Оргкомитет:  
[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)  
[welcome@congress-ph.ru](mailto:welcome@congress-ph.ru)

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

**12–13 октября 2017 г.** в Санкт-Петербурге в конгресс-зоне отеля «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1) состоялся **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»**.

Конгресс проводится ежегодно и продолжает привлекать участников не только из Санкт-Петербурга и различных регионов России, но также из стран ближнего и дальнего зарубежья. Целью проведения данного конгресса является обмен опытом и знаниями между российскими и зарубежными специалистами широкого спектра смежных областей в сфере профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у детей.

Проблема инфекционных болезней в мире исключительно актуальна. Согласно официальным данным Всемирной организации здравоохранения, уровень заболеваемости инфекционными болезнями и, наряду с ним, уровень летальных исходов, спровоцированных этими инфекционными болезнями, чрезвычайно высоки. Особенно актуальна данная проблема у детей, так как дети — одна из самых уязвимых групп риска, а подавляющее большинство летальных исходов среди детей в мире обусловлено именно инфекционными заболеваниями.

Конгресс проводился в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 сентября 2017 г. № 587 «О проведении Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей»».

В конгрессе приняли участие 584 врача различных специальностей из 60 городов России, а также стран дальнего и ближнего зарубежья. Аудиторию конгресса составили: руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, интерны, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений, а также медицинско-педиатрических учреждений; профессорско-преподавательский состав и учащиеся медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-исследовательских институтов.

#### *Организаторы:*

- Министерство здравоохранения Российской Федерации.
- Федеральное медико-биологическое агентство.
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней.
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга.
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций».

Научная программа мероприятия была рассчитана на 2 дня и включала в себя 1 пленарное заседание, 23 семинара, 5 симпозиумов. В рамках научной программы было прочитано 114 устных докладов, а также представлены 4 постерных доклада.

С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Воронежа, Екатеринбурга, Ижевска, Казани, Кирова, Красноярска, Оренбурга, Пензы, Ростова-на-Дону, Самары, Саратова, Симферополя, Смоленска, Ульяновска, Челябинска, Ярославля, а также специалисты из Республики Беларусь, Республики Казахстан, Украины.



Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения Российской Федерации с присвоением 12 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие конгресса состоялось 12 октября 2017 года в Конгресс-зале отеля «Парк Инн Пулковская».

С приветствиями к участникам конгресса выступили:

- Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН Юрий Владимирович Лобзин.

- Председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, академик РАН Михаил Владимирович Дубина.

- Заместитель председателя Комиссии по социальной политике и здравоохранению Законодательного собрания Санкт-Петербурга Юлия Александровна Мартемьянова.

- Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, доктор медицинских наук Ирина Викторовна Шестакова.

- Главный внештатный специалист-эпидемиолог Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН Николай Иванович Брико.

В рамках пленарного заседания прозвучали следующие доклады:

1. «Основные проблемы инфекционной патологии у детей» — профессор, доктор медицинских наук, академик РАН Юрий Владимирович Лобзин.



2. «Проблемы вакцинации взрослых» — профессор, доктор медицинских наук, академик РАН Николай Иванович Брико.



По завершении пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в формате секционных заседаний — симпозиумов и семинаров.

На секционных заседаниях были рассмотрены следующие вопросы:

- в помощь практическому врачу: от рутинной практики до терапии уникальных клинических случаев;
- новые аспекты старой инфекции, или еще раз о пневмококке;
- врожденные инфекции;
- коклюш: старая инфекция, новые проблемы;
- современные клинические решения в практике детского врача;
- острые респираторные инфекции;
- микозы;
- респираторно-синтициальная вирусная инфекция — социально значимая проблема педиатрии;
- вирусные инфекции;
- нейроинфекции;
- герпес-вирусные инфекции;
- современные аспекты реализации календаря прививок.

Во второй день конгресса состоялось 2 симпозиума и 14 семинаров. Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конгресса были:

- дифференциальная диагностика нейроинфекций на примере клинических случаев;
- инфекции и сердце;
- функциональные методы в диагностике нейроинфекций;
- герпес-вирусные инфекции;

- острые кишечные инфекции;
- тяжелые и неотложные состояния в педиатрии;
- ВИЧ-инфекция;
- вакцинопрофилактика;
- паразитарные болезни;
- острые респираторные инфекции;
- гепатиты и болезни печени;
- вопросы взаимодействия профессиональных общественных организаций с органами власти.

В рамках конгресса состоялось Открытое совместное совещание профильных комиссий под руководством главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации Юрия Владимировича Лобзина и главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Федерального медико-биологического агентства Александра Николаевича Ускова.

Также в рамках научной программы были представлены постерные доклады. Работы были оценены конкурсной комиссией конгресса высшим баллом, а докладчики, представившие свои доклады в формате постеров, были награждены дипломами.



На протяжении двух дней конгресс сопровождался работой выставки российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у детей. Участие в выставке приняли 18 компаний. По завершении конгресса участники выставки были награждены памятным дипломами.

*Подготовил к.м.н. доцент В.М. Волжанин*

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru) в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. **Титульный лист** должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте [www.translit.ru](http://www.translit.ru). **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписанные 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.: Гишпокрлат, 1994. – 320 с.

##### Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

##### Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

##### Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124 — 169.

#### Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

#### Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

#### Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

#### Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

#### Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

#### Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, 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; с 2003. P. 437-68.

#### Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

#### Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

#### Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

#### Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

#### Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

**Ссылки на интернет-ресурсы**

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

**20. Второй список литературы (References)**

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

**Примеры:**

**Книги** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

**Из журналов** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

**Диссертация** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

**Патенты** (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

**Из сборника конференций (тезисы)** (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk ]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol. 1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

**Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.**

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: [gusevden-70@mail.ru](mailto:gusevden-70@mail.ru) или на сайт «Журнала инфектологии» [www.journal.niidi.ru](http://www.journal.niidi.ru)

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

**ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 9 №1, 2017**

**История**

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

**Проблемная статья**

Лукин Е.П.  
Японский энцефалит — XXI век ..... 15

**Обзор**

Попова М.О., Сергеев В.С., Лепик К.В., Шакирова А.И.,  
Поттер А.Я., Бархатов И.М., Фезе Б., Афанасьев Б.В.

Генная клеточная терапия ВИЧ и злокачественных опухолей  
кроветворной и лимфатической ткани на основе трансплантации  
гемопозитических стволовых клеток с использованием

сайт-специфического редактирования генома ..... 31

Суспицын Е.Н., Скрипченко Е.Ю., Имянитов Е.Н., Скрипченко Н.В.

Генетика предрасположенности к инфекционным  
заболеваниям ..... 40

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

Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты  
инвазивного аспергиллеза ..... 47

Оригинальные исследования

Литяева Л.А., Носырева С.Ю.

Влияние нарушений формирования кишечной микробиоты  
на процесс гистаминообразования и развитие

аллергопатологии в раннем детском возрасте ..... 55

Зимина В.Н., Микова О.Е., Варецкая Т.А., Оборин Д.А.,  
Земсков А.Г., Дегтярева С.Ю.

Выявление микобактерий туберкулеза в крови  
как метод диагностики генерализованного

туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией ..... 62

Незнанов Н.Г., Халезова Н.Б., Хобейш А.А., Петров Н.П.

Проблемные вопросы высокоактивной  
антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных

с эндогенными психическими расстройствами ..... 67

Загдын З.М., Данилова Т.И., Ковалев Н.Ю., Ковеленов А.Ю.,  
Беляков Н.А., Румман А., Румман Р., Сагехи А., Кокс Д.,  
Панкович Дж., Россенес Р., Купер С., Вобесер В.

Скрининг на туберкулез ВИЧ-позитивных бывших  
и отбывающих наказание заключенных и лиц

без определенного места жительства в многоцентровом  
когортном исследовании в регионах Северо-Запада России ..... 76

Лиознов Д.А., Чунг Н.Х., Николаенко С.А., Трунг Т.Б., Лан Ф.Т.,  
Фонг Н.З.

Оценка эффективности противовирусной терапии  
хронического гепатита С, вызванного вирусом генотипа 6... 85

Новак К.Е., Эсауленко Е.В., Дьячков А.Г.

Эпидемиологические и клинико-лабораторные особенности  
течения завозных случаев малярии на территории

Северо-Западного федерального округа ..... 91

Фармакоэкономика

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

Ингибитор протеазы нарлапревир в терапии  
хронического гепатита С 1 генотипа у пациентов, ранее

не получавших противовирусную терапию, без цирроза:  
фармакоэкономические аспекты ..... 100

Организация здравоохранения

Самойлова И.Г.

Медицинская реабилитация детей, перенесших  
нейроинфекции: организационные подходы ..... 104

Клинический случай

Габдрахманов И.А., Козлов К.В., Жданов К.В., Гусев Д.А.,  
Семенов А.В., Останкова Ю.В., Сукачев В.С., Шахманов Д.М.,  
Жабров С.С., Юркаев И.М., Жанарстанова Г.А., Зубик Т.М.,  
Иванов К.С., Ляшенко Ю.И.

Скрытая («оккультная») HBV-инфекция  
(клинический случай) ..... 107

Хроника ..... 110

Правила для авторов ..... 117

**ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 9 №2, 2017**

**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.

Прекурсоры формирования функциональных расстройств  
желудочно-кишечного тракта

после норовирусной инфекции у детей ..... 42

Нестеренко А.В., Зимина В.Н.

Особенности течения и эффективности  
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., Кюреган 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

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

Случай неэффективной антиретровирусной  
терапии ВИЧ-1 у детей ..... 72

Алсаих Н.Д., Сычев Д.А., Потемкин И.А., Кюреган 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., Гневывшев 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

**ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 9 №3, 2017**

**Обзор**

*Горелик Е.Ю., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Иванова М.В., Клишкин А.В.*  
Острые нейроинфекции и симптоматическая эпилепсия у детей: причинно-следственные связи (обзор литературы) .... 5

**Оригинальное исследование**  
*Бондаренко А.А., Сапожникова В.В.*  
Характеристика клинической картины и цитокины сыворотки крови у пациентов с беззритемой формой иксодового клещевого боррелиоза ..... 14

*Викторова И.Б., Ханин А.А., Зимица В.Н.*  
Летальные исходы у больных с ВИЧ-инфекцией в крупном противотуберкулезном учреждении Кемеровской области ..... 25

*Гришина Е.А., Еровиченков А.А.*  
Биохимическое обоснование применения комплексной терапии в острой фазе экспериментальных гельминтозов животных ..... 32

*Гусев Д.А., Бузунова С.А., Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Глыжина Л.В., Быков С.А., Стребкова Е.А., Нагимова Ф.И., Булатова Т.Н., Конончук О.Н., Яппаров Р.Г., Зайцев С.В., Запольская В.Н., Чернова О.Е., Плотникова Ю.К., Розенберг В.Ю., Миронова Э.И., Катягина М.Г.*  
Сопутствующие заболевания и факторы риска их развития у больных ВИЧ-инфекцией старше 40 лет ..... 40

*Малов И.В., Бааратхуу О., Огарков О.Б., Степаненко Л.А., Нямгава П., Оюнбилэг Ж., Малов С.И., Савилов Е.Д., Амарсанаа Ж., Гантулга Д.*  
Особенности полиморфизма генов интерферона III типа у больных вирусным гепатитом С на сопредельных территориях России и Монголии ..... 46

*Мартьянова Г.П., Кутищева И.А., Шпинева П.В., Душанина М.О., Белкина А.Б., Колодина А.А., Бойцова Е.Б., Алексеенко А.Н.*  
Клинико-эпидемиологические особенности и исходы генерализованных форм менингококковой инфекции у детей ... 54

*Сизова Н.В., Могестова И.О., Шахова Ф.Ф., Коплевская Н.В., Клищенко О.А., Кравченко А.В., Юрин О.Г., Гусев Д.А.*  
Оценка эффективности и безопасности схем АРТ, содержащих низкие дозы фосфазида ..... 61

*Хохлова З.А., Попова О.А., Чулыкова К.И., Якимов В.Л., Мицакова Ю.В., Петрова Е.И.*  
Инфекционный мононуклеоз у детей: особенности течения заболевания в зависимости от видов противовирусной терапии ..... 67

*Эсауленко Е.В., Буциманова А.Д., Сухорук А.А.*  
Клинико-лабораторная характеристика гепатита А у пациентов с маркерами вируса гепатита В ..... 75

**Вирусология**  
*Жилинская И.Н., Прочуханова А.Р., Фадеев А.В., Харченко Е.П.*  
Фрагменты, гомологичные белкам системы гемостаза человека, в белках вирусов, вызывающих ОРЗ или заболевания, сходные с ними по клинической симптоматике ..... 81

**Эпидемиология**  
*Денисюк Н.Б.*  
Результаты мониторинга антигенных типов ротавирусов группы А на территории Оренбургской области в 2013 – 2016 гг. .... 92

*Романенкова Н.И., Бичурина М.А., Голицына Л.Н., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Батаева А.Ю., Барышникова А.С., Новикова Н.А.*  
Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 г. .... 98

**Фармакоэкономика**  
*Мироненкова Ж.В., Мусави М.Э., Давлетьянова А.Ф.*  
Основные характеристики АРТ у ВИЧ-инфицированных граждан Ливанской Республики ..... 109

**Дискуссии**  
*Зрячкин Н.И., Бучкова Т.Н., Чеботарева Г.И.*  
Осложнения ветряной оспы (обзор литературы) ..... 117

*Карбышева Н.В., Бобровский Е.А., Салдан И.П.*  
Механизмы постописторхозных явлений в резидуальном периоде хронического описторхоза ..... 129

**Клинический случай**  
*Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Дмитриева Н.В.*  
Ecthyma gangrenosum и септический шок, вызванные синегнойной палочкой у больной в состоянии цитотоксической нейтропении ..... 134

**Хроника** ..... 139

**Правила для авторов** ..... 141

**ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 9 №4, 2017**

**Обзор**

*Н.Б. Серебряная, П.П. Якуцени, Н.Н. Клишко*  
Роль тромбозов в патогенезе бактериальных инфекций ..... 5

*Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко, А.С. Левина*  
Поражение сердечно-сосудистой системы при вирусных инфекциях ..... 14

*В.Н. Чеботкевич, С.С. Бесмельцев, В.В. Данильченко, Е.И. Кайтанджан, В.В. Бурьев, Е.Е. Киселева, А.В. Четкин*  
Вирусный гепатит В у онкогематологических больных (обзор литературы) ..... 24

**Оригинальное исследование**  
*Е.Н. Беляева, М.Е. Дьякова, Д.С. Эсмедяева, Н.В. Сапожникова, А.А. Старшинова*  
Маркеры воспалительного ответа у больных туберкулезом легких с лекарственной устойчивостью *Mycobacterium tuberculosis* 31 *H.N. Ильинских, Е.Н. Ильинских, Е.В. Замятина, В.П. Зуевский*  
Цитогенетические последствия микст- или моноклещевых инфекций в зависимости от вариантов генов глутатион-S-трансферазы (GSTM1 или GSTT1) в генотипе больного ..... 37

*Л.А. Степанова, М.А. Шуклина, Е.А. Блохина, Р.Ю. Котляров, А.А. Ковалева, Н.В. Равин, Л.М. Цыбалова*  
Эффективность кросс-протективной рекомбинантной противогриппозной вакцины, включающей консервативные эпитопы вирусных белков М2 и гематоглобина ..... 43

*А.А. Яковлев, В.А. Цинзерлинг, Е.В. Эсауленко*  
Летальные исходы при гриппе: клинико-морфологический подход к непосредственным причинам смерти ..... 53

*К.В. Жганов, И.Г. Бакулин, Д.А. Гусев, В.Г. Морозов, К.В. Козлов*  
Эффективность и безопасность комбинации рибавирина и пегилированного интерферона альфа-2а у пациентов с хроническим гепатитом С: результаты двух мультицентровых, проспективных, открытых, несравнительных клинических исследований ..... 59

*М.П. Костинов, А.П. Черданцев, А.Д. Шмитько, А.Д. Протасов, В.Б. Полищук, Ю.Н. Дементьева, А.М. Костинова, Д.А. Праулова*  
Уровень антител к вирусу гриппа у беременных, вакцинированных субъединичной вакциной ..... 69

*Ю.И. Ляшенко*  
Брюшной тиф с летальным исходом у людей с выраженной трофологической недостаточностью организма в экстремальных условиях ..... 76

*Л.В. Клочкова, М.Э. Лозовская, Е.Б. Васильева, Ю.А. Яровая*  
Туберкулезный менингит у детей: современные требования к диагностике ..... 85

**Фармакоэкономика**  
*А.В. Рудакова, Д.А. Гусев, А.Н. Усков, И.В. Шестакова, Ю.В. Лобзин*  
Эффективность затрат на терапию хронического гепатита С (1 генотип) при фиброзе печени различной степени тяжести ..... 93

**Эпидемиология**  
*Д.А. Жарков, А.А. Кузин, С.А. Свистунов, П.И. Огарков, Г.Г. Марьян, Р.В. Николаев, И.О. Вольников*  
Экспресс-диагностика стрептококковых тонзиллитов в эпидемиологической практике ..... 102

*Л.В. Рубис*  
Особенности эпидемического процесса острых респираторных инфекций в Республике Карелия в современный период ..... 109

*Т.В. Балаева, О.В. Самогова, А.Л. Санников*  
Эпидемиологическая характеристика инфекции, вызванной вирусом герпеса 2 типа, в крупном центре Арктической зоны России ..... 119

*В.В. Нечаев, А.К. Иванов, А.А. Сакра, Е.С. Романова, Л.В. Лялина, Л.Н. Пожидаева*  
Хронические вирусные гепатиты, туберкулез и ВИЧ-инфекция как сочетанные заболевания: от теории к практике ..... 126

*А.В. Зотова, С.С. Слепцова, М.И. Михайлов, Е.Ю. Малшицкова, П.Г. Петрова, Н.В. Борисова, С.В. Маркова, М.Е. Игнатьева, М.Н. Андреев*  
Эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов среди оленеводов-кочевников в Южной Якутии ..... 133

**Клинический случай**  
*К.Е. Новак, Е.В. Эсауленко, И.А. Лисица*  
Завозной случай тропической малярии с летальным исходом в Санкт-Петербурге ..... 139

*Е.Н. Куделка, Д.М. Шахманов, А.Ф. Соболев, Р.А. Раводин, А.В. Чапыгин, М.В. Гусаров, С.С. Якушенко*  
Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) ..... 144

*А.С. Левина, О.В. Голева, А.А. Вильниц, Р.А. Иванова, Е.Н. Суслицы, Н.В. Скрипченко, Е.Н. Имянитов, Е.Ю. Скрипченко*  
Роль генетических факторов в развитии герпетического энцефалита. Случай из практики ..... 153

**К юбилею Елены Александровны Муриной** ..... 160

**Правила для авторов** ..... 167

**JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.9 №1, 2017**

**History**

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

**Problem article**

*Lukin E.P.*  
Japanese encephalitis — XXI century ..... 15

**Review**

*Popova M.O., Sergeev V.S., Lepik K.V., Shakirova A.I., Potter A.Ya., Barhatov I.M., Fehse B., Afanasyev B.V.*  
Gene-cell therapy of HIV and hematological malignances based on hematopoietic stem cell transplantation ..... 31

*Suspitsin E.N., Skripchenko E.Yu., Imyaninov E.N., Skripchenko N.V.*  
Genetics of susceptibility to infectious diseases ..... 40

*Shadrivova O.V., Frolova E.V., Taraskina A.E., Klimko N.N.*  
Molecular genetic and immunological aspects of invasive aspergillosis ..... 47

**Original Research**

*Lityaeva L.A., Nosyreva S.Yu.*  
The effect of disorder of formation of the intestinal microbiota on the process of histamin release and development of allergic diseases in children ..... 55

*Zimina V.N., Mikova O.E., Varetskaya T.A., Oborin D.A., Zemskov A.G., Degtyareva S.Yu.*  
Detection of Mycobacterium tuberculosis in blood for diagnosis of generalised tuberculosis in HIV-positive patients ..... 62

*Neznanov N.G., Khalezova N.B., Khobeish A.A., Petrov N.P.*  
Problematic issues of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected patients with endogenous mental disorders ..... 67

*Zagdyn Z.M., Danilova T.I., Kovalev N.Yu., Kovelonov A.Yu., Belyakov N.A., Rumman A., Rumman R., Sadeghi A., Cox D., Pankovich J., Rosenes R., Cooper C., Wobeser W.*  
TB screening in HIV- infected prisoners, released prisoners and homeless persons in a multi-centre cohort study in the North-West Region of Russia ..... 76

*Lioznov D.A., Chung N.H., Nikolaenko S.L., Trung T.B., Lan F.T., Phong N.D.*  
Evaluation of effectiveness of antiviral therapy for chronic hepatitis C, caused by HCV genotype 6 ..... 85

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

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

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

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

**Chronicle** ..... 110

**Instruction to autor** ..... 117

**JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.9 №2, 2017**

**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

*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-naïve 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

**JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.9 №3, 2017**

**Review**

Gorelik E.Yu., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V., Klimkin A.V.  
Acute neuroinfections and symptomatic epilepsy in children: causal relationship (review) ..... 5

**Original Research**

Bondarenko A.L., Sapozhnikova V.V.  
Clinical presentation and concentration of cytokines serum of patients with form without erythema of lyme disease ... 14  
Viktorova I. B., Khanin A.L., Zimina V. N.

Causes of death in HIV-infected patients in a large tuberculosis hospital of Kemerovo region ..... 25  
Grishina E.A., Erovtchenkov A.A.

Biochemical substantiation of combined therapy application in the acute phase of experimental helminthiasis of animals..... 32  
Gusev D.A., Buzunova S.A., Yakovlev A.A., Musatov V.B., Glyzhina L.V., Bykov S.A., Strebkova E.A., Nagimova F.I., Bulatova T.N., Kononchuk O.N., Yapparov R.G., Zajcev S.V., Zapol'skaja V.N., Chernova O.E., Plotnikova Yu.K., Rozenberg V.Yu., Mironova E.I., Katjagina M.G.

Concomitant diseases and risk factors for their development in patients with HIV infection older than 40 years..... 40  
Malov I.V., Baatarkhuu O., Ogarkov O.B., Stepanenko L.A., Nyamdawa P., Oyunbileg J., Malov S.I., Savilov E.D., Amarsanaa J., Gantulga D.

Peculiarities of the III type interferon genes' polymorphism in HCV patients on the cross-border regions of Russia and Mongolia..... 46  
Martynova G.P., Kutishcheva I.A., Shpineva P.V., Dushanina M.O., Belkina A.B., Kolodina A.A., Boytsova E.B., Alekseenko A.N.

Clinical-epidemiological features and outcome of generalized forms of meningococcal infection in children ..... 54  
Sizova N.V., Modestova I.O., Shakhova F.F., Koplevskaya N.V., Klitsenko O.A., Kravchenko A.V., Yurin O.G., Gusev D.A.

Evaluation of the efficacy and safety of the art regimens containing low doses phosphazid ..... 61  
Khokhlova Z.A., Popova O.A., Chujkova K.I., Yakimov V.L., Minakova Yu.V., Petrova E.I.

Infectious mononucleosis at children: features of the course of the disease depending on types of antiviral therapy ..... 67  
Esaulenko E.V., Bushmanova A.D., Sukhoruk A.A.

Clinico-laboratory characteristics of hepatitis A in patients with markers of hepatitis B virus ..... 75  
**Virology**

Zhilinskaya I.N., Prochukhanov A.P., Fadeev A.V., Kharchenko E.P.  
Homology between segments of human hemostatic proteins and proteins of viruses which cause acute respiratory infections or diseases with similar symptoms ..... 81

**Epidemiology**  
Denisyuk N.B.  
The results of rotavirus group A antigens types monitoring in the Orenburg region during 2013 – 2016..... 92  
Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N., Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P., Bataeva A.Yu., Baryshnikova A.S., Novikova N.A.

Nonpolio enteroviruses which caused the rise of enterovirus infection on some territories of Russia in 2016 ..... 98  
**Pharmacoeconomics**

Mironenkova Zh.V., Moussawi M.A., Davletianova A.F.  
The main directions of ART in HIV-infected citizens of the Lebanese Republic..... 109

**Discussions**  
Zryachkin N.I., Buchkova T.N., Chebotareva G.I.  
Complications of chickenpox (literature review)..... 117  
Karbysheva N.V., Bobrovskij E.A., Saldan I.P.

Systemic mechanisms of chronic opisthorchiasis ..... 129  
**Clinical Case**

Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Dmitrieva N.V.  
Ecthyma gangrenosum and septic shock caused by Pseudomonas aeruginosa in a cytotoxic neutropenic patient .... 134

**Chronicle** ..... 139  
**Instruction to autor** ..... 141

**JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.9 №4, 2017**

**Review**

N.B. Serebryannaya, P.P. Yakutseni, N.N. Klimko  
Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций..... 5  
E.V. Sharipova, I.V. Babachenko, A.S. Levina

Defeat of the cardiovascular system in viral infections..... 14  
V.N. Chebotkevich, S.S. Bessmeltsev, V.V. Danilchenko, E.I. Kajtanzhan, V.V. Burylev, E.E. Kiseleva, A.V. Chechetkin

Viral hepatitis b in patients with hematological malignancies (overview)..... 24  
**Original Research**

E.N. Belyaeva, M.E. Dyakova, D.S. Esmedlyaeva, N.V. Sapozhnikova, A.A. Starshinova  
Markers of inflammatory response in patients with drug resistance of mycobacterium tuberculosis ..... 31  
N.N. Ilyinskikh, E.N. Ilyinskikh, E.V. Zamyatina, V.P. Zuevskiy

Cytogenetic effects of tick-borne transmitted co-or monoinfections depending on the variants of glutathione-S-transferase genes (GSTM1 or GSTT1) in the patient's genotype ..... 37  
L.A. Stepanova, M.A. Shuklina, E.A. Blokhina, R.Y. Kotlyarov, A.A. Kovaleva, N.V. Ravin, L.M. Tsybalova

Effectiveness of cross-protective recombinant influenza vaccine based on conserved epitopes of viral proteins M2 and hemagglutinin ..... 43  
A.A. Yakovlev, V.A. Zinserling, E.V. Esaulenko

Lethal outcomes in influenza: clinic-pathological approach to immediate death causes ..... 53  
K.V. Zhdanov, I.G. Bakulin, D.A. Gusev, V.G. Morozov, K.V. Kozlov

Efficacy and safety of the combination of ribavirin and pegylated interferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C: the results of two multicenter, prospective, open, non-comparative clinical trials..... 59  
M.P. Kostinov, A.P. Cherdantsev, A.D. Shmitko, A.D. Protasov, V.B. Polischuk, Yu.N. Dementieva, A.M. Kostinova, D.A. Praulova

The level of antibodies to the influenza virus in pregnant women vaccinated with subunit vaccine ..... 69  
Yu.I. Lyashenko

Typhoid fever with fatal outcome in people with severe trophological failure in extreme conditions ..... 76  
L.V. Klochkova, M.E. Lozovskaja, E.B. Vasilyeva, Yu.A. Yarovaja

Tuberculosis meningitis in children: modern requirements to diagnostics ..... 85  
**Pharmacoeconomics**

A.V. Rudakova, D.A. Gusev, A.N. Uskov, I.V. Shestakova, Yu.V. Lobzin  
Cost-effectiveness of antiviral therapy in treatment-naive patients with chronic hepatitis C (genotype 1) with various severity of fibrosis stage ..... 93

**Epidemiology**  
D.A. Zharkov, A.A. Kuzin, S.A. Svistunov, P.I. Ogarkov, G.G. Maryin, R.V. Nikolaev, I.O. Volynkov

Rapid diagnosis of streptococcal tonsillitis in epidemiological practices ..... 102  
L.V. Rubis

Characteristics of the epidemical process of acute respiratory infections in the Republic of Karelia in the modern period ..... 109  
T.V. Balaeva, O.V. Samodova, A.L. Sannikov

Epidemiological characteristic of herpes simplex virus type 2 infection at a large center of Russian Arctic zone ..... 119  
V.V. Nechaev, A.K. Ivanov, A.A. Sacra, E.S. Romanova, L.V. Lyalina, L.N. Pozhidaeva

Chronic viral hepatitis, tuberculosis, and HIV as comorbidity: From theory to practice ..... 126  
A.V. Zotova, S.S. Sleptsova, M.I. Mihajlov, E.Yu. Malinnikova, P.G. Petrova, N.V. Borisova, S.V. Markova, M.E. Ignat'eva, M.N. Andreev

Epidemiological Characteristics of Parenteral Viral Hepatitis Among Reindeer Herders in South Yakutia..... 133  
**Clinical Case**

K.E. Novak, E.V. Esaulenko, I.A. Lisitsa  
Imported case of tropical malaria with a lethal outcome in Saint-Petersburg..... 139  
E.N. Kudelka, D.M. Shakhmanov, A.F. Sobolev, R.A. Ravodin, A.V. Chaplygin, M.V. Gusarov, S.S. Yakushenko

Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) ..... 144  
A.S. Levina, O.V. Goleva, A.A. Vilnits, R.A. Ivanova, E.N. Suspitsin, N.V. Skripchenko, E.N. Imyanitov, E.Yu. Skripchenko

The role of genetic factors in the development of herpetic encephalitis. A case from practice ..... 153  
**Chronicle** ..... 160  
**Instruction to autor** ..... 167