

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 10, № 1, 2018

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Главный редактор

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

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. Бабаченко И.В.
академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН д.м.н.
профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов 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 Малышев Н.А. (Москва)
член-кор. РАН
д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)
д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)
профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)
профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)
M.D. Babachenko I.V.
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Belakov N.A.
C.M.S. docent Volzhanin V.M.
M.D. professor Voronin E.E.
corresponding member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)
M.D. professor Klimko N.N.
M.D. professor Kovelenev A.Yu.
M.D. professor Kotiv B.N.
M.D. Kuzin A.A.
C.M.S. Levandovskiy V.V.
M.D. Lioznov D.A.
M.D. professor Nechaev V.V.
Pharm.D. Rudakova A.V.
M.D. professor Sidorenko S.V.
M.D. professor Skripchenko N.V.
M.D. professor Uskov A.N.
M.D. professor Harit S.M.
M.D. professor Zinserling V.A.
M.D. professor Tsygan V.N.
M.D. professor Esaulenko E.V.
M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov 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; e-mail: gusevden-70@mail.ru

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

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

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

- Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова*
Норовирусная инфекция (обзор литературы)5
- В.Б. Войтенков, С.Н. Чупрова, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Н.В. Скрипченко*
Инструментальные методы диагностики кардиальной патологии при инфекционных заболеваниях.....15

Оригинальное исследование

- Немченко У.М., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Кунгурцева Е.А., Туник Т.В., Савелькаева М.В., Петрова И.В., Рычкова Л.В.*
Частота встречаемости хеликобактериоза и лямблиоза у детей разных возрастных групп с болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом по данным исследования кала иммунохроматографическим методом24
- А.А. Яковлев, А.Г. Дьячков, В.Б. Мусатов, О.В. Айзсилниекс, Е.В. Стреляная, Д.Д. Авдошина*
Оценка приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих алкоголь 29
- А.Л. Бондаренко, М.В. Савиных, Н.А. Савиных, Т.И. Калужских, Н.В. Хлебникова, Л.В. Малкова, Н.В. Рябова*
Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна — Барр вирусной этиологии35
- Т.С. Березовская, Н.А. Мироманова*
Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях42
- А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, Е.А. Блохина, Т.С. Ярославцева, Е.М. Крупицкий*
Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов47
- А.В. Богданова, О.В. Самогова, Н.Л. Рогущина, О.С. Бугаева*
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни..... 55
- Д.А. Гусев, Н.В. Сизова, С.О. Майорова, В.В. Браткова, А.Л. Сотникова, Т.В. Малькова*
Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД) ... 62
- М.А. Овчинникова, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Ю.В. Тезиков*
Влияние метода профилактики внутриутробного инфицирования на состояние неспецифического иммунитета у беременных с рецидивирующим течением герпетической инфекции и их детей70

CONTENTS

Обзор

- N.I. Khokhlova, D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, I.Ya. Izvekova*
Norovirus infection (systematic review)5
- V.B. Voitenkov, S.N. Chuprova, I.V. Babachenko, E.V. Sharipova, N.V. Skripchenko*
Instrumental diagnostic of cardiac disorders due to infectious diseases15

Original Research

- Nemchenko U.M., Grigороva E.V., Ivanova E.I., Kungurtseva E.A., Tunik T.V., Savelkaeva M.V., Petrova I.V., Rychkova L.V.*
Frequency of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis in children of different age groups with abdominal pain and dyspeptic syndrome according to the fecal immunochromatographic method24
- A.A. Yakovlev, A.G. Diachkov, V.B. Musatov, O.V. Ayzsilnieks, E.V. Strelyanaya, D.D. Avdoshina*
Assesment of adherence to ARVT in HIV-positive patients with alcohol abuse.....29
- A.L. Bondarenko, M.V. Savinykh, N.A. Savinykh, T.I. Kaluzhskich, N.V. Khlebnikova, L.V. Malkova, N.V. Ryabova*
Age differences of the Epstein — Barr virus infectious mononucleosis35
- T.S. Berezovskaya, N.A. Miromanova*
Diagnostic meaning of determination of homocystein in the blood serum in children with neuroinfections42
- A.N. Kholodnaya, D.A. Lioznov, E.A. Blokhina, T.S. Yaroslavtseva, E.M. Krupitskiy*
Levels of Plasma Soluble CD14 in HIV-infected opiate users.....47
- A.V. Bogdanova, O.V. Samodova, N.L. Rogushina, O.S. Bugaeva*
Respiratory syncytial virus infection of lower respiratory tract in hospitalized children under 1 year of life.....55
- D.A. Gusev, N.V. Sizova, S.O. Mayorova, V.V. Bratkova, A.L. Sotnikova, T.V. Malkova*
A typical patient with HIV today: comprehensive characterization and antiretroviral treatment options (based on data of the St. Petersburg AIDS center)62
- M.A. Ovchinnikova, I.S. Lipatov, G.V. Santalova, Yu.V. Tezikov*
The impact of the method of prevention of intrauterine infection on the state of nonspecific immunity in pregnant women with relapsing herpetic infection and their children... 70

<i>Т.В. Балаева, Е.А. Кригер, О.В. Самогова, А.М. Гржибовский</i> Анализ факторов, связанных с приверженностью населения вакцинации против вирусного гепатита В в Архангельской области	80
<i>З.М. Загдын, И.Л. Сивачева, Зверкова Е.А., М.В. Бельтюков, Е.Г. Соколович</i> Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование)	89
<i>Р.Г. Яппаров, Д.А. Лиознов, Е.Ю. Карнаухова, В.А. Ларионов, Т.Л. Галанкин</i> Поствакцинальный иммунный ответ у серонегативных к вирусу гриппа больных ВИЧ-инфекцией.....	96
<i>И.Ю. Самойлова, С.И. Семенов, М.Е. Игнатьева, С.С. Шагрина</i> Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Якутии во время эпидемических сезонов	103
Клинический случай	
<i>И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов</i> Клинические и патоморфологические проявления тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Случай из практики	113
<i>Е.А. Кондратьева, К.В. Симаков, В.В. Иванов, С.А. Кондратьев, А.В. Шестов, Д.В. Рыжкова, А.Ю. Ефимцев, Л.А. Леонидова, В.Н. Боровикова, М.Л. Чухловина, Т.М. Алексеева, А. Н. Кондратьев, А.Ю. Улитин, Е.В. Шляхто</i> Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случай из практики)	121
Хроника	131
Правила для авторов	141

<i>T.V. Balaeva, E.A. Krieger, O.V. Samodova, A.M. Grjibovski</i> Analysis of factors associated with public confidence in vaccination against viral hepatitis B in Arkhangelsk region	80
<i>Z.M. Zagdyn, I.L. Sivacheva, E.A. Zverkova, M.V. Beltyukov, E.G. Sokolovich</i> Antiretroviral role in tuberculosis prevention among people living with Human Immunodeficiency Virus (retrospective cohort clinical study)	89
<i>R.G. Yapparov, D.A. Lioznov, E.Yu. Karnaukhova, V.A. Larionov, T.L. Galankin</i> Post-vaccination immune response in seronegative to influenza virus HIV-infected patients	96
<i>I.Yu. Samojlova, S.I. Semenov, M.E. Ignat'eva, S.S. Shadrina</i> Morbidity of influenza and acute viral infection in Yakutia during epidemic seasons	103
Clinical Case	
<i>I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov</i> Clinical and pathomorphological manifestations of respiratory syncytial virus infection. Case report	113
<i>E.A. Kondratyeva, K.V. Simakov, V.V. Ivanov, S.A. Kondratyev, A.V. Shestov, D.V. Ryzhkova, A.Yu. Efimtsev, L.A. Leonidova, V.N. Borovikova, M.L. Chukhlovina, T.M. Alekseeva, A.N. Kondratyev, A.Yu. Ulitin, E.V. Shlyakhto</i> Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports)	121
Chronicle	131
Instruction to autor	141

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Norovirus infection (systematic review)

N.I. Khokhlova, D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, I.Ya. Izvekova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Доля норовирусной инфекции составляет 17–20 % всех случаев острого гастроэнтерита в мире. Доминирующая II геногруппа норовирусов характеризуется быстрой изменчивостью. Новый рекомбинантный норовирус GII.P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев гастроэнтерита в странах Азии и Европы в зимний сезон 2016–2017 гг. Эпидемиологическими особенностями норовирусной инфекции являются длительное выделение возбудителя из организма больных и вирусовыделителей, особенно у лиц с иммуносупрессией, реализация различных путей передачи (пищевого, водного, контактно-бытового, аэрозольного), высокая контагиозность, зимняя сезонность в странах северного полушария. В последние годы созданы две человеческие системы для культивирования норовирусов *in vitro*, установлен двойной тропизм норовирусов к иммунным клеткам и эпителиальным клеткам кишечника, изучается жизненный цикл норовирусов. Микробиота и ее члены могут быть либо протективными, либо стимулирующими для норовирусной инфекции. *Lactobacillus* могут играть защитную роль против норовирусной инфекции. Доказано существование хронической норовирусной инфекции длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом. Тяжелая форма норовирусной инфекции и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц. Клиническая картина норовирусного гастроэнтерита во многом сходна с другими вирусными гастроэнтеритами, что определяет необходимость лабораторной верификации диагноза. Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией получил наибольшее распространение в мире для диагностики инфекции у пациентов и для обнаружения вируса в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. До сих пор нет одобренных вакцин и противовирусных препаратов против этой инфекции. Рекомендуемые терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают назначение специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, диосмектит и рацекадотрил.

Ключевые слова: норовирусная инфекция, острый гастроэнтерит, эпидемиология, клинические проявления, диагностика.

Abstract

The share of norovirus infection is 17–20 % of all cases of acute gastroenteritis in the world. The dominant II genotype of noroviruses is characterized by rapid variability. The new recombinant norovirus GII.P16-GII.2 caused a sharp increase in the incidence of gastroenteritis in Asian and European countries during the winter season 2016–2017. The epidemiological features of norovirus infection are long-term excretion of the pathogen from the body of patients and carriers of viruses, especially in persons with immunosuppression; the implementation of various transmission routes (food, water, contact, aerosol), high contagiousity, winter seasonality in the countries of the northern hemisphere. In recent years, two human systems for the cultivation of noroviruses *in vitro* have been created, a double tropism of noroviruses has been established for immune cells and epithelial cells of the intestine, and the life cycle of noroviruses has been studied. The microbiota and its members can be either protective or stimulating for norovirus infection. *Lactobacillus* may play a protective role against norovirus infection. The existence of chronic norovirus infection lasting from several months to several years is proved, especially in patients with immunodeficiency. Severe form of norovirus infection and deaths are more often recorded in young children, the elderly, patients with comorbidity and immunocompromised individuals. The clinical picture of norovirus gastroenteritis is similar in many respects to other viral gastroenteritis, which determines the need for laboratory verification of the diagnosis. The polymerase chain reaction method with reverse transcription is the most widely used in the world for diagnosing infection in patients and for detecting the virus in food and environmental objects. There are still no approved vaccines and antiviral drugs against this infection. Recommended therapeutic interventions include, along with rehydration with hypoosmolar solutions, the administration of specific probiotics such as *Lactobacillus GG* or *Saccharomyces boulardii*, diosmectit and racecadotril.

Key words: norovirus infection, acute gastroenteritis, epidemiology, clinical manifestations, diagnostics.

Введение

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) является актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира. В структуре инфекционных заболеваний он занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций [1]. ОГЭ приводит к 1,45 млн ежегодных смертей во всем мире. В последнее десятилетие в различных регионах все чаще регистрируются массовые вспышки и даже эпидемии ОГЭ, ведущая этиологическая роль в которых принадлежит вирусным агентам [2, 3]. Доля вирусных ОГЭ в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) в разных странах варьирует от 20 до 70% [4, 5], в РФ в 2016 г. она составила 55,6% от числа ОКИ с верифицированной этиологией [6]. Известными этиологическими агентами вирусных ОГЭ являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы человека, аденовирусы и др. [7].

Норовирусы в настоящее время считаются самой частой причиной спорадических случаев и вспышек ОГЭ в мире. По данным мета-анализа за 2008–2014 гг., суммарная частота норовирусной инфекции у пациентов с ОГЭ составила 17–20% вне зависимости от возраста больных [2]. Аналогичные данные получены при мета-анализе частоты норовирусной инфекции в развивающихся странах за 1990–2016 гг.: ее доля составляла 15–18% всех случаев ОГЭ, вне зависимости от возраста, пола, социальной группы [8]. В странах с эффективными программами вакцинации против ротавирусной инфекции заболеваемость ею существенно снизилась, что привело к преобладанию норовирусного ОГЭ [9]. Норовирусная инфекция может вызывать тяжелые случаи болезни с неблагоприятным исходом у детей и пожилых [10], ею обусловлено более 200 тыс. летальных исходов в мире ежегодно [9]. Доказано наличие хронической норовирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом [11, 12].

Этиология

Свое название Norwalk virus получил по местности Норуолк, штат Огайо, где в ноябре 1968 г. была зарегистрирована вспышка ОГЭ среди 50% учащихся начальной школы [13]. В 1972 г. методом иммуноэлектронной микроскопии консервированных проб фекалий был обнаружен вирус, который получил название вирус Норуолк. [14]. Название рода *Norovirus* было утверждено Международным комитетом по таксономии вирусов в 2002 г.

Норовирусы содержат одноцепочечную молекулу РНК, относятся к семейству *Caliciviridae*. Род норовирусов включает в себя более 40 различных штаммов, которые подразделяются на 7 геногрупп. Вирусы геногрупп III и V вызывают поражение

желудочно-кишечного тракта у крупного рогатого скота и некоторых видов грызунов. Геногруппы VI, VII включают пока только единичные изоляты, выделенные от человека. Вирусы, входящие в состав геногрупп I, II, IV, вызывают заболевание у человека. Геногруппа II встречается в 10 раз чаще остальных, в ее составе идентифицируют 23 генотипа [15]. В течение последних десятилетий в мире доминировал один генетический кластер норовирусов (генотип II геногруппы GII.4) [16]. Установлено, что генотипы доминирующей II геногруппы норовирусов характеризуются быстрой изменчивостью. Исследования показали, что около 5% норовирусов GII.4 каждый год эволюционируют в новые генетические варианты, и у них, как полагают, есть механизм, который позволяет вирусу уклоняться от иммунной системы. [17]. Более того, генетическая рекомбинация, которая не является редкостью для геногруппы GII.4, увеличивает их разнообразие [18].

Смена генотипов норовирусов, как правило, приводит к росту спорадической и групповой заболеваемости. К. Kwok et al. (2017) сообщили о появлении в Гонконге (Китай) нового рекомбинантного норовируса GII.P16-GII.2. Эпидемия, вызванная GII.P16-GII.2 зимой 2016–2017 гг., по сравнению со своим предшественником GII.4, характеризовалась манифестными клиническими проявлениями и увеличением числа госпитализированных больных. Новый рекомбинантный вариант GII. P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев ОГЭ в Азии и Европе, что указывает на его широкое географическое распространение. В РФ генотип норовируса GII.P17-GII.17, имевший максимальную частоту выявления в 2016 г., с начала 2017 г. также уступил лидерство генотипу GII.P16-GII.2 [6]. Установлено, что GII.P16-GII.2 претерпел изменения в зоне основного гена вирусного капсида VP1 и норовирусной 3С протеазы, которые играют важную роль в патогенезе заболевания [19].

Эпидемиология

Норовирусный ОГЭ — высококонтагиозное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи [20]. Источником инфекции является больной человек или вирусовыделитель. Пик выделения норовирусов приходится на острый период болезни (106 вирусных копий на 1 г фекалий) с последующей продолжительной (до 7 недель) их экскрецией. Описано длительное (до 19–380 дней) выделение норовируса у иммунокомпromетированных больных без клинических симптомов ОГЭ [11]. Наряду с основным фекально-оральным механизмом передачи норовирусной инфекции, рвота может также играть роль в реализации аэрозольного механизма распространения инфекции [21].

Норовирусы распространяются типичными для ОКИ путями — водным, пищевым, контактно-бытовым. Соотношение путей передачи трудно определить ввиду высокой доли нерегистрируемых случаев инфекции и сложностей идентификации факторов передачи [22]. Несколько характеристик норовирусов облегчают их распространение. Во-первых, низкая инфекционная доза (приблизительно от 18 до 1000 вирусных частиц) [23] позволяет вирусу распространяться через капли, индивидуальный контакт и загрязнение окружающей среды, о чем свидетельствуют частота вторичной инфекции (30% и более) при близких контактах и у членов семьи. Во-вторых, выделение вируса предшествует проявлениям болезни у 30% лиц, подвергшихся инфицированию, и может продолжаться долго после заболевания, увеличивая потенциальный риск вторичного распространения [24]. В-третьих, вирус может выдерживать широкий диапазон температур (от замерзания до 60°C) и сохраняться на поверхностях окружающей среды, в рекреационной и питьевой воде, а также в различных продуктах питания, включая сырые устрицы, фрукты и овощи, которые орошаются сточными водами и употребляются в пищу сырыми. В-четвертых, из-за большого разнообразия штаммов норовирусов и отсутствия полной перекрестной защиты, а также отсутствия долговременного иммунитета, повторные инфекции могут возникать на протяжении всей жизни. Наконец, норовирусный геном легко претерпевает мутации, которые вызывают антигенный сдвиг и рекомбинацию, что, в свою очередь, приводит к возникновению новых штаммов, способных инфицировать восприимчивых хозяев [21].

Норовирусы обнаруживают в многочисленных продуктах питания — морепродуктах (особенно двустворчатых моллюсках), свежих ягодах и овощах, птице, мясе, хлебобулочных изделиях. Michel A. et al. (2007) сообщили о случаях сохранения вируса и передачи его через лед, используемый в пищевых целях [25]. Kauppinen A. et al. (2017) в эксперименте доказали, что норовирусы размножаются значительно быстрее в холодных средах (3° C), нежели в оптимальных (21° C) [26]. Эта особенность норовирусов нашла отражение в ведущих факторах передачи: норовирусы часто выявляли в замороженных полуфабрикатах (малине, капусте и др.), употребление в пищу которых вызывало локальные вспышки в населенных пунктах по всему миру [27].

В последнее время отмечены случаи «атипичных» путей передачи возбудителя. Так, T.L. Zhang et al. (2017) сообщили о вспышке ОГЭ в детском саду в провинции Цзянсу, Китай, в июне 2017 г., связанной с распространением возбудителя по системе вентиляции. Эпидемиологический анализ

данной вспышки исключил другие факторы передачи: было установлено отсутствие норовирусов в образцах продуктов и питьевых источниках, тогда как исследование промывных вод из вентиляции показало высокую концентрацию вируса GII.P16-GII.2 [4].

Вспышки норовирусной инфекции часто возникают в местах большого скопления людей, таких как дома ухода, больницы, круизные корабли, рестораны, отели, лагеря отдыха. Более подвержены заболеванию норовирусным ОГЭ лица из групп высокого риска: дети младшего возраста и пожилые люди, путешественники, военнослужащие, пациенты, страдающие иммунодефицитом, и после трансплантации органов [21, 28].

Норовирусы являются нередкой причиной внутрибольничных инфекций. Доля норовирусного ОГЭ в структуре внутрибольничных ОКИ составляет 38–56% [29]. Отличительной особенностью данной инфекции является то, что при внутрибольничном распространении заражению подвержены не только пациенты лечебных учреждений, но и в большой степени медицинский персонал, поражение которого может достигать 50% [30]. При развитии вспышек в лечебно-профилактических учреждениях инфекция, в основном, передается контактно-бытовым путем (85% случаев). Одним из факторов, способствующих реализации этого пути, является формирование мелкодисперсного аэрозоля рвотных масс, который, распыляясь, контаминирует предметы ухода, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной. Каждый больной с норовирусным ОГЭ заражает в среднем 14 человек; а после реализации жестких санитарно-гигиенических мер — в среднем 2 человека [20].

Зимняя сезонность норовирусной инфекции давно признана, что нашло отражение и в историческом названии норовирусного ОГЭ — «зимняя рвотная болезнь» [9, 13]. В ряде исследований обнаружена ассоциация между сезонностью норовирусного ОГЭ и климатическими/погодными явлениями. Установлено, что на эпидемический цикл норовирусной инфекции влияют такие факторы окружающей среды, как температура воздуха от –6,6° C до 20° C, относительная влажность от 10% до 66% и дожди от 1 дня до 3 месяцев до вспышки, которые способствуют быстрому размножению норовирусов [31]. Повышенную частоту норовирусной инфекции в холодные месяцы года также связывают со скученностью населения и длительным пребыванием в помещениях. Активации норовирусной инфекции способствуют низкий популяционный иммунитет и появление новых генетических вариантов вируса [9]. R.Y. Kraut et al. (2017) показали, что циклическое сезонное течение норовирусной инфекции характерно для

стран, расположенных в северном полушарии, где имеется отчетливая смена времен года, тогда как в странах южного полушария преобладает вспышечный характер заболевания норовирусными ОГЭ, связанный с фекальным загрязнением водоемов [32].

Новые аспекты биологии норовируса и патогенеза инфекции

Последние несколько лет исследования норовирусов были отмечены рядом новаторских достижений, которые преодолели технические барьеры и раскрыли новые аспекты биологии данного возбудителя. Первым среди них было получение двух разных систем культивирования *in vitro* для норовирусов человека [33]. Ранее тропизм норовирусов человека к иммунным клеткам наблюдался на некоторых животных моделях [34]. Хотя попытки культивирования человеческих норовирусов в макрофагах, полученных из крови и дендритных клеток, оказались безуспешными, некоторые линии В-клеток человека (BJAB, Raji, Namalwa) поддерживали инфекцию штаммом GII.4 Сидней норовируса человека [35]. Последующая работа продемонстрировала применимость этой системы культивирования *in vitro* для исследований эффективности лекарственных препаратов против норовирусов [36]. В настоящее время проводятся исследования восприимчивости этих клеточных линий к другим штаммам и генотипам норовирусов человека. В дополнение к наблюдаемой норовирусной инфекции иммунных клеток, тропизм норовирусов человека к эпителиальным клеткам кишечника был уже давно предсказан с учетом наблюдающихся желудочно-кишечных симптомов и выявляемых нарушений эпителиальных клеток при норовирусном ОГЭ [37]. Однако предыдущие попытки культивировать человеческие норовирусы в эпителиальных клетках кишечника *in vitro* оказались безуспешными. Недавний прорыв связан с использованием энтероидных культур, полученных из стволовых клеток двенадцатиперстной кишки, тощей кишки или подвздошной кишки, в качестве другой системы культивирования *in vitro* для норовирусов человека. Они оказались восприимчивы к человеческой норовирусной инфекции и демонстрируют цитопатические эффекты норовирусов [38, 39]. Открытие двух человеческих систем культивирования норовирусов *in vitro* обеспечивает технологический прогресс для столь необходимых базовых и трансляционных исследований в будущем.

Выявленный двойной тропизм норовирусов человека для В-клеток и энтероцитов *in vitro* вызывает вопросы о природе типов клеток, инфицированных норовирусами, *in vivo*. Интригующие новые данные, полученные из иммуноокрашен-

ных небольших участков кишечника пациентов, инфицированных норовирусами, подтверждают их двойной тропизм к иммунным клеткам и эпителиальным клеткам кишечника. Исследованиями U.C. Karandikar et al. (2016) продемонстрирована экспрессия структурных и/или неструктурных белков норовирусов в клетках CD68+ или DC-SIGN+ (то есть макрофагах и дендритных клетках), CD3+ (то есть внутриэпителиальных лимфоцитах и Т-клетках) и клетках ворсинок (то есть энтероцитах). Вопрос о том, инфицированы ли человеческие В-клетки норовирусами *in vivo*, пока не решен, так как CD20+ В-клетки не были обнаружены в гистологических срезах пациентов, инфицированных норовирусами [40].

В последнее десятилетие продолжалось изучение жизненного цикла норовирусов. Установлено, что первый этап его включает присоединение вириона к рецепторам поверхности клетки хозяина, представленным отдельными олигосахаридными остатками человеческого гисто-группового антигена (HBGA), фрагментами сиаловой кислоты, гликолипидами и гепарансульфатом через взаимодействие субдомена P2 VP1-белка вируса [41]. Исследования, проведенные с мышинными норовирусами (MNV), показали, что они проникают в клетку через независимый от pH некатрин и некавеолин-опосредованный эндоцитарный путь, который зависит от динамина-2 и холестерина [42]. При вхождении в цитоплазму вирусный геном не покрыт оболочкой и ведет себя как шаблон мРНК для трансляции вирусной РНК [41]. Затем предварительно упакованный неструктурный белок (VPg) опосредует трансляцию ORF1 генома вирусной РНК в большой полипротеин. Далее зрелый полипротеин взаимодействует с вирусом и выпускает ряд неструктурных белков, таких как p48, NTP, p22, VPG, 3C и RdRp. Считается, что репликация норовирусов происходит в комплексе репликации (RC), который образован путем рекрутирования мембран хозяина (эндоплазматический ретикулум, гольджи, эндосомы) и вирусных неструктурных белков p48 и p22 [43]. RC представляет собой мембранную структуру, которая содержит вирусные неструктурные белки, вирусный РНК-геном и белки клеток-хозяев, которые облегчают репликацию вируса. Субгеномные РНК транслируются в структурные белки VP1 и VP2, которые собираются для образования новых вирионных капсидов. После сборки структурных белков и упаковки новой геномной РНК зрелые вирионы высвобождаются из клеток. В настоящее время механизмы, связанные со сбором вируса, инкапсидированием и выпуском собранного вириона для завершения жизненного цикла вируса, плохо изучены, что приводит к трудностям в культивировании калицивирусов в целом.

Недавние исследования привели к признанию того, что инфекция, вызванная кишечными вирусами, включая норовирусы, зависит от комменсальной микробиоты [44]. Провирусные или противовирусные функции микробиоты являются прямыми и косвенными. В случае норовирусов одним из примеров прямого эффекта является усиление GI.4 норовирусной инфекции В-лимфоцитов комменсальной бактерией SENG-6, штаммом *Enterobacter cloacae* [44]. Другим прямым провирусным действием бактерий при норовирусной инфекции является повышение стабильности вирусных частиц и защита вирионов от теплового стресса [45]. Считается, что косвенные механизмы осуществляются посредством модуляции антивирусного иммунного ответа микробиотой. Это согласуется с наблюдаемым увеличением вирусной нагрузки мышинного норовируса в подвздошной среде обычных мышей по сравнению с мышами, пролеченными антибиотиками или свободными от бактерий [44, 46].

В отличие от провирусных эффектов микробиоты, по крайней мере один бактериальный род, *Lactobacillus*, может играть защитную роль против норовирусной инфекции. S. Nagata et al. (2011) показали во время вспышки норовирусного ОГЭ, что более высокое количество *Lactobacillus* в кишечнике у больных вследствие приема ферментированного пробиотиком молока коррелировало с более быстрым выздоровлением [47]. Аналогичным образом, H. Lee et al. (2016) в экспериментальной работе на мышах показали, что более высокое содержание *Lactobacillus* после лечения витамином А коррелировало с ингибированием мышинной норовирусной инфекции. Эти первоначальные наблюдения позволяют предполагать, что микробиота и ее члены могут быть либо протективными, либо стимулирующими для норовирусной инфекции [48].

Характер иммунитета к норовирусам является ключевым фактором, определяющим перспективы профилактики с использованием вакцин. Современные научные данные свидетельствуют, что для элиминации норовируса необходим координированный ответ врожденных иммунных механизмов, цитотоксичности CD8+ лимфоцитов и гуморального ответа, с регулирующим действием CD4+ лимфоцитов [49]. Повторная норовирусная инфекция может возникать как из-за непродолжительного иммунитета, так и из-за огромного разнообразия штаммов, которые не дают перекрестной защиты.

В последние годы доказано существование хронической норовирусной инфекции длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом [11, 49]. V.T. Tomov et al. (2017) при экспериментальном

изучении механизмов хронизации норовирусной инфекции установили, что в ответ на внедрение норовируса активировались MNV-специфические Т-клетки памяти (кластер CD8+), которые в течение 72 ч реагировали на продолжающуюся репликацию вируса. Спустя 72 ч способность MNV-специфических Т-клеток памяти обнаруживать норовирус существенно снижалась, а потом они и вовсе переставали реагировать на продолжающуюся репликацию норовирусов. Авторы предположили, что со временем норовирус во время репликации синтезирует специфические белки (капсулу), сходные с клеточным составом хозяина, которые обеспечивают уклонение вируса от иммунной системы [50]. T. He et al. (2017) отмечают частое обнаружение норовирусов у больных с онкологическими заболеваниями кишечника. Онкогенность норовирусов активно изучается [51].

Клиническая картина

Во время первой верифицированной вспышки норовирусного ОГЭ у школьников в 1968 г. первичные случаи заболевания проявлялись у большинства тошнотой (98%) и рвотой (92%), у 58% больных отмечались боли в животе, у 52% — слабость, у 38% — диарея, у 34% — лихорадка. Болезнь длилась от 1 до 24 ч, с полным выздоровлением во всех случаях. Возникновение вторичных случаев ОГЭ (у 32%) при семейных контактах позволило оценить длительность периода инкубации — до 48 ч [13].

Дальнейшие клинические наблюдения показали, что для норовирусного ОГЭ характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром — вялость, слабость, снижение аппетита, у детей младшего возраста — беспокойство. Лихорадочная реакция может быть различной степени выраженности, чаще бывает непродолжительной. Поражение желудочно-кишечного тракта является ведущим симптомом норовирусного ОГЭ, наиболее характерными симптомами являются боли в животе и многократная рвота, которая у большинства пациентов сохраняется 1–2 дня. Почти у половины больных диарейный синдром отсутствует или выражен минимально. В первые сутки стул может быть оформленным, затем становится кашицеобразным или жидким, продолжительность диареи колеблется от 1 до 4 дней [20]. Норовирусная инфекция чаще протекает в форме гастроэнтерита, реже — в форме гастроэнтероколита. Стул водянистый, желтого или зеленого цвета без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день. У 1/3 пациентов в кале обнаруживают примеси слизи и прожилки крови [52, 53]. Характерны несильные, ноющие, реже схваткообразные боли в эпигастрии и мезогастррии. В большинстве случаев отмечается острое начало болезни, когда все основные симптомы появляются в 1-е сутки,

в ряде случаев отмечается подострый вариант начала болезни, когда к 1–2 симптомам (чаще боли в животе и рвота) на 2-й день заболевания присоединяются диарея и лихорадка [20]. Течение норовирусного ОГЭ во многом сходно с другими вирусными ОГЭ — ротавирусным, саповирусным и др. Несмотря на различия в генетической последовательности норовирусов, болезнь, вызываемая разными их генотипами, клинически неотличима [29].

В большинстве случаев норовирусного ОГЭ регистрируется легкая форма болезни, среди госпитализированных больных преобладает среднетяжелая форма [54]. Вспышки норовирусного ОГЭ, обусловленные штаммами GII.4, характеризовались более тяжелыми последствиями, включая смерть, чем вспышки, вызванные не-GII.4-штаммами [55]. Тяжелая форма заболевания и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц [56].

Большинство наблюдений клиники норовирусного ОГЭ касаются детей, в то время как данные о проявлениях заболевания у взрослых немногочисленны. В нашем недавнем исследовании (Е.И. Краснова и др., 2017) при изучении клиники норовирусного ОГЭ у госпитализированных взрослых без признаков иммуносупрессии было установлено, что он в целом имел характерные для вирусных ОГЭ черты и в большинстве случаев протекал в среднетяжелой форме (98,4%). Наряду с этим, были выявлены такие особенности норовирусного ОГЭ, как большая частота умеренной лихорадки по сравнению с ротавирусным и астровирусным ОГЭ, большая частота рвоты, чем при астровирусной инфекции, и большая встречаемость болей в эпигастрии и меньшая в мезогастррии по сравнению с ротавирусной инфекцией. Также при норовирусном ОГЭ чаще регистрировался относительный лимфоцитоз по сравнению с другими вирусными ОГЭ [57].

Бессимптомная форма норовирусной инфекции регистрируется чаще у детей: частота экскреции вируса с фекалиями, по данным литературы, варьирует у них от 11% до 49%. Асимптоматическая экскреция норовирусов имеет как эпидемиологическое значение (источник заражения), так и диагностические последствия: диарея, вызванная другой причиной у носителя норовирусов, может быть ошибочно диагностирована как норовирусный ОГЭ [56].

В последние годы появляются новые сообщения о проявлениях хронической норовирусной инфекции у лиц с иммуносупрессией. J. Woodward et al. (2017) показали, что у ВИЧ-инфицированных она характеризуется тяжелой энтеропатией, приводящей в атрофии ворсинчатого эпителия кишеч-

ника и мальабсорбции [11]. По данным L.K. Brown et al. (2017), у пациентов с первичным иммунодефицитом возникает предрасположенность к хронической инфекции, выражающаяся в продолжающейся диарее, потере веса и потребности в парентеральном питании [12]. По данным обзора исследований норовирусной инфекции у лиц после трансплантации, максимальная длительность симптомов гастроэнтерита достигала 33–420 дней у больных после пересадки стволовых клеток и 898–1004 дня после пересадки почек, а максимальная продолжительность экскреции норовирусов достигала 420 и 898 дней в группах больных соответственно [56].

По мнению J.R. Brown et al. (2017 Superinfections), пациенты с хронической норовирусной инфекцией, которые являются постоянно ПЦР-позитивными, наиболее вероятно остаются инфицированными одним и тем же вирусом, однако случаи суперинфицирования также возникают, приводя к микст-инфекции. Пациенты с прерывистым выделением норовирусов, очевидно, представляют случаи реинфекции различными генотипами, однако авторами допускается и рецидивирующая инфекция. Эти данные определяют значимость контроля инфицирования у иммуносупрессированных пациентов, т.к. они остаются восприимчивыми к новым норовирусам, несмотря на текущую или недавно перенесенную инфекцию [49].

Лабораторная диагностика

Отсутствие специфической клинической картины норовирусного ОГЭ определяет необходимость лабораторной верификации диагноза. Чувствительность метода электронной микроскопии для диагностики норовирусной инфекции невысока — 35–50%. Норовирусы в стуле детектируются только в течение первых 24–48 ч после начала болезни и редко обнаруживаются через 72 ч после появления рвоты или диареи [52]. Более широко используется иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антигенов норовирусов геногрупп GI и GII, чувствительность тест-систем ИФА оценивается как 60–90% при специфичности, близкой к 100%, но на практике чувствительность метода не превышает 70% [58, 59]. Также разработаны иммунохимические тесты для выявления антигенов норовируса в качестве экспресс-диагностики норовирусной инфекции, специфичность их близка к 100%, а время проведения анализа не превышает 15 мин [60].

В последнее десятилетие для обнаружения РНК норовирусов получил распространение метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ), который используется как для диагностики инфекции у пациентов, так и для

обнаружения вируса в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. При известной высокой чувствительности и специфичности метода необходимо учитывать, что обнаружение норовирусов в фекалиях методом ОТ-ПЦР может быть ограничено такими факторами, как низкие концентрации вируса, неправильное хранение образцов, неэффективность вирусной экстракции РНК, а также наличие фекальных ингибиторов обратной транскриптазы [61, 62].

С. Hartard et al. (2017) в качестве диагностической тест-системы использовали специфические РНК-бактериофаги (FRNAPH) для индикации норовирусов в устрицах, активно использующихся в пищевой промышленности в Европе. Сравнительное исследование показало, что FRNAPH не отличаются по специфичности и чувствительности от классического метода ПЦР [63].

Специфическая профилактика и лечение

Несмотря на открытие норовирусов человека более четырех десятилетий назад, до сих пор нет одобренных вакцин и противовирусных препаратов против этой инфекции [33]. В настоящее время продолжается разработка вакцин, однако она сильно затруднена из-за быстрой генетической изменчивости норовирусов и их склонности к «уклонению» от иммунного ответа, что способствует низкой иммуногенности вакцины [8].

В лечении норовирусного ОГЭ основным направлением является купирование дегидратации и электролитных нарушений. Противоворотные средства и ингибиторы моторики кишечника могут играть роль в лечении некоторых пациентов [20, 56]. Согласно Рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Европейского общества детских инфекционных болезней, для ведения больных ОГЭ у детей эффективные терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают назначение специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, диосмектит и рацекадотрил [64].

У пациентов с сохраняющимися симптомами гастроэнтерита, особенно у новорожденных, пожилых и лиц с ослабленным иммунитетом, наличие специфической терапии было бы ценным, однако убедительных данных ее эффективности не получено. Единичные наблюдения касаются использования нитазоксанида, рибавирина и энтерального введения иммуноглобулина человека у таких пациентов [12, 56]. В качестве терапевтического потенциала для лечения норовирусного ОГЭ рассматриваются вирус-специфические моноклональные антитела [65]. В настоящее время также находятся в разработке ингибиторы протеаз вируса [66].

Литература

1. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190: 75-96.
2. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8):725-730.
3. Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(9):1531-1534.
4. Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173881.
5. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, et al. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorEPIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(4):396-400.
6. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 2017. — С. 103 — 105.
7. Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses.* 2016; 8(2): pii E42.
8. Nguyen GT, Phan K, Teng I, Pu J, Watanabe T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(40):e8139.
9. Ahmed SM, Lopman BA and Levy KA Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75922.
10. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:1198 — 1205.
11. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3):363 — 370.
12. Brown LK, Clark I, Brown JR, et al. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol.* 2017.[Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28271593.
13. Adler JL, Zickl R. 1969. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 1969;119: 668 — 673.
14. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. 1972. *J Virol* 10:1075 — 1081.
15. Vega E, Barclay L, Gregoricus N, et al. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):147-155.
16. Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, et al. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol.* 2007;81(18):9932-9941.
17. Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol.* 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292
18. Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology.* 2014; 450-451:106-113.
19. Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(11):1852-1855.
20. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) — 2015. — 86 с.

21. Glass I, Parashar UD, Estes MK. Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18): 1776-1785.
22. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol*. 2017; 9(2):123-141.
23. Teunis PF, Rutjes SA, Westrell T, de Roda Husman AM. Characterization of drinking water treatment for virus risk assessment. *Water Res*. 2009; 43(2):395-404.
24. Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1553 – 1557.
25. Michel A., FitzGerald R., Whyte D., et al. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland. *Eurosurveillance* 2007; 12(7): e11-2.
26. Kauppinen A, Miettinen IT. Persistence of Norovirus GII Genome in Drinking Water and Wastewater at Different Temperatures. *Pathogens*. 2017; 6(4): pii e48.
27. Lee HM, Lee JH, Kim SH, et al. Correlation between changes in microbial/physicochemical properties and persistence of human norovirus during cabbage Kimchi fermentation. *J Microbiol Biotechnol*. 2017 Oct 11. doi:10.4014/jmb.1707.07041
28. Heijne JC, Teunis P, Morroy G, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(1):24-30.
29. Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*. 2004; 363(9410):682-688.
30. Chadwick PR, Beards G, Brown D, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect*. 2000;45(1):1-10.
31. Chenar SS, Deng Z. Development of genetic programming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res*. 2017; 128: 20-37.
32. Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017; 12; 10.1155/2017/9258140.
33. Bartnicki E, Cunha JB, Kolawole AO, Wobus CE. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res*. 2017; 26; 6:79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection
34. Bok K, Parra GI, Mitra T, et al.: Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(1):325 – 330.
35. Jones MK, Grau KR, Costantini V, et al. : Human norovirus culture in B cells. *Nat Protoc*. 2015; 10(12):1939 – 1947.
36. Kolawole AO, Rocha-Pereira J, Elftman MD, et al.: Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model. *Antiviral Res*. 2016;132:46 – 49.
37. Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, et al. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med*. 1975; 59(6):761 – 768.
38. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, et al.: Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut*. 2009; 58(8):1070 – 1077.
39. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. : Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;353(6306):1387 – 1393.
40. Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, et al.: Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *J Gen Virol*. 2016; 97(9):2291 – 300.
41. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol*. 2014 Feb;95(Pt 2):278-291.
42. Perry JW, Taube S, Wobus CE. Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent. *Virus Res*. 2009; 143(1):125-129.
43. Denison MR. Seeking membranes: positive-strand RNA virus replication complexes. *PLoS Biol*. 2008;6(10): e270. doi: 10.1371/journal.pbio.0060270.
44. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, et al. : Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science*. 2014; 346(6210):755 – 759.
45. Li D, Breiman A, le Pendu J, et al.: Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Front Microbiol*. 2015; 6:659.
46. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K: An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. 2014; 516(7529):94 – 108.
47. Nagata S, Asahara T, Ohta T, et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br J Nutr*. 2011;1 06(4):549 – 556.
48. Lee H, Ko G: Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep*. 2016; 6: 25835. doi:10.1038/srep25835.
49. Brown JR, Roy S, Tutill H, et al. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *J Clin Virol*. 2017;20; 96:44-48.
50. Tomov VT, Palko O, Lau CW, et al. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8(+) T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche. *Immunity*. 2017; 47(4): 723-738.
51. He T, McMillen TA, Qiu Y, et al. Norovirus Loads in Stool Specimens of Cancer Patients with Norovirus Gastroenteritis. *J Mol Diagn*. 2017; 19(6): 836-842.
52. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982; 146:184-189.
53. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 1987; 155:365-376.
54. Шестакова, И.В. Норовирусная инфекция / И.В.Шестакова // Consilium Medicum. — 2013. — Т. 15, № 12. — С. 34 – 37.
55. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2012.55(2):189-193.
56. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(1):134-64.
57. Краснова, Е.И. Клинико-лабораторные особенности острых вирусных гастроэнтеритов у взрослых жителей Новосибирска / Е.И. Краснова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2016. — № 9 (133). — С.14 – 18.
58. Dimitriadis A, Marshall JA. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:615-618.
59. Richards AF, Lopman B, Gunn A, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003; 26:109-115.
60. Зайко, С.Д. Иммунохимическая диагностика норовирусной инфекции / С.Д. Зайко // Клинико-лабораторный консилиум. — 2009. — № 5. — С. 67 – 71.
61. Beuret C. Simultaneous detection of enteric viruses by multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2004; 115:1-8.
62. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol*. 2017. pii: JCM.01457-17
63. Hartard C, Leclerc M, Rivet R, et al. F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be reconsidered as good indicators of viral pollution of oysters. *Appl Environ Microbiol*. 2017 Oct 27. pii: AEM.01866-17

64. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1):132-152.

65. Chen Z, Sosnovtsev SV, Bok K, et al. Development of Norwalk virus-specific monoclonal antibodies with therapeutic potential for the treatment of Norwalk virus gastroenteritis. *J Virol* 2013; 87:9547 – 9557.

66. Galasiti Kankanamalage AC, Weerawarna PM, Kim Y, et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26(3):297-308.

References

- Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190: 75-96.
- Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8):725-730.
- Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(9):1531-1534.
- Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173881.
- Bruun T, Salamañca BV, Bekkevold T, et al. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorEPIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(4):396-400.
- Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii 2016", 2017, pp.103-105
- Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses.* 2016; 8(2): pii E42.
- Nguyen GT, Phan K, Teng I, Pu J, Watanabe T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(40):e8139.
- Ahmed SM, Lopman BA and Levy KA Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75922.
- Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:1198 – 1205.
- Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3):363 – 370.
- Brown LK, Clark I, Brown JR, et al. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol.* 2017.[Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28271593.
- Adler JL, Zickl R. 1969. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 1969;119: 668 – 673.
- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. 1972. *J Virol* 10:1075 – 1081.
- Vega E, Barclay L, Gregoricus N, et al. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):147-155.
- Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, et al. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol.* 2007;81(18):9932-9941.
- Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol.* 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292

18. Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology.* 2014; 450-451:106-113.

19. Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(11):1852-1855.

20. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam bol'nym norovirusnoj infekciej FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Obshhestvennaja organizacija «Evroaziatskoe obshhestvo po infekcionnym boleznyam», Obshhestvennaja organizacija «Associacija vrachej infekcionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti» (AVISPO) – 2015 – 86.

21. Glass I, Parashar UD, Estes MK, Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009; 361(18): 1776-1785.

22. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol.* 2017; 9(2):123-141.

23. Teunis PF, Rutjes SA, Westrell T, de Roda Husman AM. Characterization of drinking water treatment for virus risk assessment. *Water Res.* 2009; 43(2):395-404.

24. Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:1553 – 1557.

25. Michel A., FitzGerald R., Whyte D., et al. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland. *Eurosurveillance* 2007; 12(7): e11-2.

26. Kauppinen A, Miettinen IT. Persistence of Norovirus GII Genome in Drinking Water and Wastewater at Different Temperatures. *Pathogens.* 2017; 6(4): pii e48.

27. Lee HM, Lee JH, Kim SH, et al. Correlation between changes in microbial/physicochemical properties and persistence of human norovirus during cabbage Kimchi fermentation. *J Microbiol Biotechnol.* 2017 Oct 11. doi:10.4014/jmb.1707.07041

28. Heijne JC, Teunis P, Morroy G, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(1):24-30.

29. Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet.* 2004; 363(9410):682-688.

30. Chadwick PR, Beards G, Brown D, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect.* 2000;45(1):1-10.

31. Chenar SS, Deng Z. Development of genetic programming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res.* 2017; 128: 20-37.

32. Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017; 12; 10.1155/2017/9258140.

33. Bartnicki E, Cunha JB, Kolawole AO, Wobus CE. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res.* 2017; 26; 6:79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection

34. Bok K, Parra GI, Mitra T, et al.: Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1):325 – 330.

35. Jones MK, Grau KR, Costantini V, et al. : Human norovirus culture in B cells. *Nat Protoc.* 2015; 10(12):1939 – 1947.

36. Kolawole AO, Rocha-Pereira J, Elftman MD, et al.: Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model. *Antiviral Res.* 2016;132:46 – 49.

37. Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, et al. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med.* 1975; 59(6):761 – 768.
38. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, et al.: Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut.* 2009; 58(8):1070 – 1077.
39. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. : Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science.* 2016;353(6306):1387 – 1393.
40. Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, et al.: Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *J Gen Virol.* 2016; 97(9):2291 – 300.
41. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol.* 2014 Feb;95(Pt 2):278-291.
42. Perry JW, Taube S, Wobus CE. Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent. *Virus Res.* 2009; 143(1):125-129.
43. Denison MR. Seeking membranes: positive-strand RNA virus replication complexes. *PLoS Biol.* 2008;6(10): e270. doi: 10.1371/journal.pbio.0060270.
44. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, et al. : Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science.* 2014; 346(6210):755 – 759.
45. Li D, Breiman A, le Pendu J, et al.: Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Front Microbiol.* 2015; 6:659.
46. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K: An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014; 516(7529):94 – 108.
47. Nagata S, Asahara T, Ohta T, et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br J Nutr.* 2011;106(4):549 – 556.
48. Lee H, Ko G: Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep.* 2016; 6: 25835. doi:10.1038/srep25835.
49. Brown JR, Roy S, Tutill H, et al. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *J Clin Virol.* 2017;20; 96:44-48.
50. Tomov VT, Palko O, Lau CW, et al. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8(+) T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche. *Immunity.* 2017; 47(4): 723-738.
51. He T, McMillen TA, Qiu Y, et al. Norovirus Loads in Stool Specimens of Cancer Patients with Norovirus Gastroenteritis. *J Mol Diagn.* 2017; 19(6): 836-842.
52. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982; 146:184-189.
53. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 1987; 155:365-376.
54. Shestakova I.V. Norovirusnaja infekcija (Norovirus infections), Consilium Medicum; 2013, N12, pp.34-37.
55. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis.* 2012.55(2):189-193.
56. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(1):134-64.
57. Krasnova E.I. et al. Kliniko-laboratornye osobennosti ostrykh virusnykh gastroenteritov u vzroslykh zhitelej Novosibirska (clinical and laboratory features of acute viral gastroenteritis in adults, residents of Novosibirsk), Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija, 2016, N9 (133), pp.14-18.
58. Dimitriadis A, Marshall JA. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24:615-618.
59. Richards AF, Lopman B, Gunn A, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003; 26:109-115.
60. Zajko S.D. Immunohimicheskaja diagnostika norovirusnoj infekcii (Current diagnosis of infections gastroenteritis caused by norovirus), Kliniko-laboratornyj konsilium, 2009, N5, pp. 67-71.
61. Beuret C. Simultaneous detection of enteric viruses by multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2004; 115:1-8.
62. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol.* 2017. pii: JCM.01457-17
63. Hartard C, Leclerc M, Rivet R, et al. F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be reconsidered as good indicators of viral pollution of oysters. *Appl Environ Microbiol.* 2017 Oct 27. pii: AEM.01866-17
64. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1):132-152.
65. Chen Z, Sosnovtsev SV, Bok K, et al. Development of Norwalk virus-specific monoclonal antibodies with therapeutic potential for the treatment of Norwalk virus gastroenteritis. *J Virol* 2013; 87:9547 – 9557.
66. Galasiti Kankanamalage AC, Weerawarna PM, Kim Y, et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26(3):297-308.

Авторский коллектив:

Хохлова Наталья Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: talitas@bk.ru

Капустин Дмитрий Вячеславович — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(383) 218-19-95, e-mail: geksoegen08@mail.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел. 8(383)218-19-95, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Извекова Ирина Яковлевна — профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. 8(383)218-19-95, e-mail: izvekova@inbox.ru

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

В.Б. Войтенков, С.Н. Чупрова, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Н.В. Скрипченко
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Instrumental diagnostic of cardiac disorders due to infectious diseases

V.B. Voitenkov, S.N. Chuprova, I.V. Babachenko, E.V. Sharipova, N.V. Skripchenko
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Мы приводим обзор современных литературных данных и собственные сведения по инструментальной диагностике при поражении сердца, обусловленном инфекционным и паразитарным процессом. Методики инструментальной диагностики являются ценным дополнительным средством, определяющим тактику ведения пациентов с кардиологическими нарушениями на фоне инфекционных и паразитарных заболеваний. Как электрокардиография, так и эхокардиография позволяют осуществлять неинвазивное и высокоинформативное обследование на всех этапах заболевания. Перспективной методикой, внедрение которой может усовершенствовать диагностический процесс при инфекционных поражениях сердечной мышцы, может стать магнитно-резонансное исследование сердца.

Ключевые слова: функциональная диагностика, инфекции, дети, ЭКГ, эхокардиография, МРТ сердца, миокардит.

Abstract

In our review we present update on modern state of knowledge on instrumental methods of heart function evaluation. These methods are valuable and reliable additional tool in diagnostic process in patients with infectious diseases of different origins. Electrocardiography and heart ultrasound allows to perform noninvasive and highly informative investigation of heart's condition on all stages of the disease. We review both literature and our own data on these matters. Heart MRI may further improve that diagnostic process and add it with valuable insights into the heart function and anatomy during the infectious diseases.

Key words: children, infection, heart ultrasound, electrocardiography, heart MRI, myocarditis.

Общеизвестна связь патологии сердечно-сосудистой системы с возбудителями инфекционных заболеваний. Несмотря на высокую частоту кардиальной патологии при инфекционных болезнях, диагностируется она редко в связи с отсутствием специфичных жалоб, клинических и лабораторных признаков. Особенно сложна эта диагностика у детей [1]. Частота миокардитов у детей не известна в связи с отсутствием единых диагностических критериев, различной выраженностью клинической симптоматики заболевания (от субклинических до тяжелых форм), а также отсутствием многолетних координируемых многоцентровых исследований [2]. У 5% детей, больных острыми инфекционными заболеваниями, возможно развитие миокардита, резко ухудшающего течение и прогноз основного заболевания [3].

В многоцентровых когортных исследованиях функций сердечно-сосудистой системы, как при инфекционных, так и при паразитарных заболеваниях у детей с помощью стандартных, широко применяемых в клинической практике методов, доказано наличие изменений функциональной активности сердца.

В период эпидемии гриппа клинические и инструментальные признаки миокардита обнаруживаются у 1–5% больных. Энтеровирусы поражают миокард в среднем в 5–15% случаев. При хронических инфекционных заболеваниях клинико-инструментальные признаки воспалительного поражения сердца выявляются у 10–30% больных. При гепатите В миокардит отмечается у 5–15% больных, при клещевом Лайм-боррелиозе — у 15–20%, при токсоплазмозе — у 10–20%, при системном хламидиозе — у 5–20% [4]. У ВИЧ-инфицированных поражение миокарда встречается в 20–40% случаев [5]. В некоторых исследованиях показана высокая частота миокардитов при Эпштейна — Барр вирусном инфекционном мононуклеозе (в 8% случаев) [6].

Для улучшения качества диагностического процесса у детей и взрослых широко применяются методики функциональной диагностики, в первую очередь электрокардиография (ЭКГ) и эхокардиография (УЗИ сердца). Кардиологическое обследование необходимо проводить с учётом всех факторов риска и организационных моментов [7]. Важ-

ную роль кардиологическое обследование играет в практике ведения ряда заболеваний, относящихся к категории сердечно-сосудистых, в частности поражения центральной нервной системы органического и функционального характера [8].

Существует определённый объем исследований, посвящённых инструментальной диагностике сердечной патологии при инфекционных и паразитарных заболеваниях. На основе данных суточного Холтеровского мониторирования ЭКГ и определения катехоламиндепонирующей функции эритроцитов показано, что у детей раннего возраста с кардитами на фоне врожденного токсоплазмоза в динамике заболевания длительно сохраняется относительная гиперсимпатикотония и повышается депонирование в эритроцитах катехоламинов [9]. На большой выборке (11 161 человек) описываются достоверные ($p < 0,001$) отличия по наличию патологических изменений ЭКГ у пациентов с положительной серологической реакцией на токсоплазмоз и без неё: 10,9% и 7,9% соответственно [10].

По данным когортного исследования, из 111 аргентинских детей с подтверждённым диагнозом болезни Чагаса (трипаносомоза, относимого ВОЗ к группе «забытые тропические заболевания» (neglected tropical diseases)), у 8,5% ($n = 8$) были выявлены отклонения от нормы по данным рутинной ЭКГ (блокада правой ножки пучка Гиса) [11]. По данным другой группы авторов, из 753 боливийских пациентов старше 10 лет с установленным диагнозом «трипаносомоз» у 13,8% ($n = 55$) имели место нарушения со стороны ЭКГ. Так, в 11,3% случаев [$n = 42$] зарегистрирована блокада правой ножки пучка Гиса, желудочковая эктопия у 3,3% [$n = 13$] и атрио-вентрикулярная блокада у 2,6% [$n = 10$] [12]. Другими авторами при этом заболевании у детей отклонения со стороны ЭКГ (изменения сегмента ST-T, аритмии) описываются в 69,7% случаев (53 ребёнка из 76) [13, 14] и в 25% случаев (у всех пациентов — блокада правой ножки пучка Гиса) [15]. Таким образом, единства мнений по частоте и характеру отклонений по данным ЭКГ у детей с болезнью Чагаса в настоящий момент не существует.

Мета-анализ 5268 случаев трихинеллёзной инфекции показал, что отклонения со стороны ЭКГ встречались при паразитарном поражении сердца наиболее часто (в 80% случаев) [16].

При менингите на фоне болезни Лайма из 103 детей (средний возраст 11 лет) у 34 (33%) выявлены следующие отклонения на ЭКГ: атриовентрикулярная блокада у 16% ($n = 16$), изменения ST-T у 14% ($n = 14$), удлинение интервала QT у 11% ($n = 11$) [17]. При мигрирующей эритеме из 147 обследованных детей младше 15 лет выраженные функциональные сердечно-сосудистые нарушения по данным ЭКГ описаны как АВ-блокады 1 и

2 степени у 2 пациентов (1,3%). Однако обследованная группа достоверно отличалась от здоровых детей укорочением интервалов R-R и P-R и более низкой амплитудой пиков R и S в первом грудном отведении [18]. Эти изменения могли отражать нарушение деятельности автономной нервной системы на фоне инфекции, обусловленной *Borrelia burgdorferi*. На фоне миокардита у детей с болезнью Лайма описывали случаи преходящего удлинения интервала QT более 440 мс [19]. Отмечают, что дети младше 14 лет предъявляют кардиальные жалобы при боррелиозе реже, чем взрослые, что требует более частого применения в данной группе пациентов неинвазивных методик функциональной диагностики [20].

Вирусные инфекции у детей часто приводят к развитию патологии сердечно-сосудистой системы. Так, общая частота подтвержденных по данным ЭКГ и эхокардиографии миокардитов на фоне инфекций, обусловленных энтеровирусами 71 серотипа и вирусами Коксаки, составила 18,5% [21]. У детей в азиатской популяции острый миокардит чаще развивался на фоне инфекций, вызванных вирусами Коксаки А и В, гриппа А и В, респираторно-синцитиальными и аденовирусами [22]. Энтеровирусные миокардиты у детей отличаются высокой смертностью [23].

При анализе вспышки энтеровирусной инфекции в г. Минске в 2003 г., этиологически обусловленной вирусами ЭСНО-30 и Коксаки В5, выявлены разнообразные поражения сердца у детей: от манифестных (перикардиты, миокардиты) до субклинических, проявляющихся нарушениями на ЭКГ. При этом наиболее тяжелое течение миокардитов отмечалось у детей 4–6 лет [24]. Также сообщается, что из 91 ребёнка со средним возрастом 14 мес. на фоне ромбэнцефалита, обусловленного энтеровирусной инфекцией 71 серотипа, у 17 больных (18,6%) развились признаки поражения сердца. На ЭКГ были выявлены удлинение интервала QT у 7,6% [$n = 7$], депрессия ST у 4,3% [$n = 4$], инверсия зубца Т у 3,2% [$n = 3$], вентрикулярная тахикардия и АВ-блокада первой степени у 1 пациента. При проведении эхокардиографии отмечались низкие фракции выброса левого желудочка (22–58%), общая гипокинезия стенки левого желудочка и митральная регургитация у 18,6% пациентов [$n = 17$] [25]. Смертность среди пациентов с сердечной недостаточностью на фоне энтеровирусного ромбэнцефалита составила 77%.

Также на фоне инфекции, обусловленной энтеровирусом 71 типа, у младенцев описывают пароксизмальную наджелудочковую тахикардию с ЧСС 180–210 уд/мин и изменениями зубца Р и комплекса QRS [26], полное исчезновение зубца R в сочетании с расширением левого желудочка по данным эхокардиографии [27, 28].

По сообщениям последних лет, при парвовирусном В19 миокардите все дети (5 из 17; 29%), у которых был на ЭКГ зарегистрирован подъем интервала ST, умерли [29]. Также, помимо этого признака сердечной патологии, сообщается о частом изменении у детей с парвовирусным миокардитом зубца Т [30]. При гриппозном миокардите (в сочетании с панмиозитом) также описываются случаи с развитием ЭКГ-симптоматики поражения сердечной мышцы [31].

Среди 33 детей с Конго-Крымской геморрагической лихорадкой (средний возраст 12 ± 2 года) отклонений со стороны параметров ЭКГ выявлено не было; у 30% ($n = 7$) по данным эхокардиографии отмечался минимальный (< 1 см) перикардиальный выпот, у 65% ($n = 15$) зарегистрирована гипокинезия сердечной стенки [32]. Вовлечение сердечной мышцы, по данным эхокардиографии (с развитием миокардита и сердечной недостаточности), описывается также при лихорадке Чикунгунья [33, 34].

При инфекции, обусловленной вирусом varicella zoster, у детей диагностировали случаи развития миоэпикардита с патологическими изменениями на ЭКГ и эхокардиографии [35, 36].

Герпес-вирусные инфекции играют особую роль как триггеры развития кардиальных поражений у детей в связи с их высокой распространенностью, пожизненной персистенцией вирусов, тропностью к клеткам иммунной и нервной систем. Частота и структура осложнений инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии (ВЭБ-ИМ) различается в связи с незначительной выраженностью кардиальных симптомов, развитием легких, малосимптомных и субклинических форм, протекающих без признаков сердечной недостаточности. По данным С.А. Хмилевской (2017), на основании обследования и анализа 243 больных ВЭБ-мононуклеозом детей в возрасте 1 – 18 лет, среди которых 90% переносили ИМ среднетяжелой степени тяжести и 7% – тяжелой, по совокупности клинических, биохимических и ЭКГ-признаков миокардит был диагностирован в остром периоде заболевания у 45% больных детей [37]. Из них в 94% случаев миокардит имел малосимптомное, легкое и субклиническое течение. При анализе 537 человек с моноинфекцией, обусловленной вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ), из которых у 258 детей выявляли маркеры первичной ВЭБ-инфекции (IgM к вирусному капсидному антигену (VCA) и/или IgG к раннему антигену (EA) при отсутствии IgG к нуклеарному антигену (EBNA), и 279 детей, имевших, помимо IgM к VCA и/или IgG к EA, также IgG к EBNA, наряду с положительными результатами ПЦР крови/слюны на ДНК ВЭБ, что свидетельствовало о реактивации инфекции (РИ). Установлено, что признаки миокардита чаще регистрировали при реактивации ВЭБ-инфекции

(52%), чем при первичном инфицировании ВЭБ (37%) [37]. Учитывая незначительную выраженность клинической симптоматики и сложность ее трактовки на фоне острого инфекционного заболевания, для объективизации картины были использованы инструментальные методы исследования. Наиболее информативной, по мнению автора, в данном случае явилась электрокардиография. У больных с ВЭБ-мононуклеозом отмечались различные нарушения ритма, проводимости и возбудимости. Обращала на себя внимание более высокая частота электрокардиографически выявляемых нарушений в преморбидном периоде у детей с реактивацией инфекции, в то время как у пациентов с первичным процессом данный показатель не отличался от значений условно здоровых детей ($n = 150$) [38]. Впервые зафиксированные в остром периоде изменения имели более высокую частоту, но менее значимые отличия при разных вариантах инфекции (рис. 1).

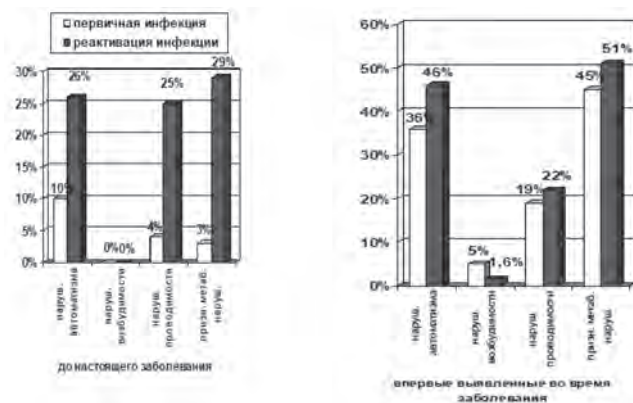


Рис. 1. Суммарная частота электрокардиографически выявленных нарушений у больных с ВЭБ-мононуклеозом в зависимости от сроков их появления и варианта инфекции (Хмилевская С.А., 2016)

После первичного ВЭБ-ИМ нормализация ЭКГ происходила динамично, в то время как после реактивации инфекции у 1/3 детей изменения, впервые выявленные на фоне манифестации заболевания, сохранялись и в отдаленные сроки (рис. 2).

При проведении ЭХО-кардиографического исследования у большинства больных в остром периоде заболевания изменений размеров полостей, сократительной способности миокарда не наблюдалось. В единичных случаях (всего в 0,8%) отмечали незначительное расширение полости левого желудочка (у 3 детей), левых предсердия и желудочка (у 1); умеренное снижение ударного объема и сократительной функции миокарда отмечено у 2 детей, фракции выброса – у 1. У 2 пациентов 17 и 18 лет с поздними клиническими проявлениями поражения сердца (после 10-го дня болезни) при эхокардиографии были обнаружены признаки пе-

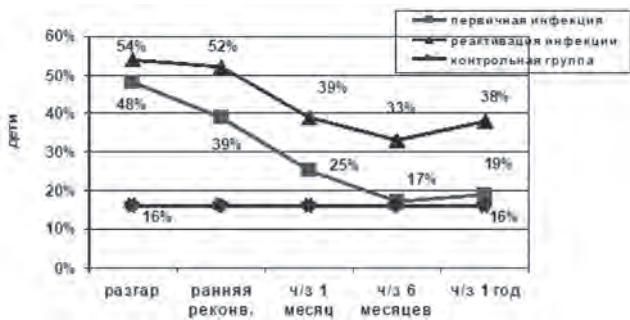


Рис. 2. Изменение частоты нарушений на ЭКГ у детей с ВЭБ-ИМ в динамике заболевания и в ходе катamnестического наблюдения (Хмилевская С.А., 2016)

рикардита.

Т.В. Толстикова и др. (2010) представили иную структуру кардиальных осложнений при инфекционном мононуклеозе у детей: миокардит — в 12,5% случаев, эндокардит — в 2,5%, коронарит — в 37%, синдром Кавасаки — в 17,5% [6]. По наблюдению авторов, миокардит при типичной форме инфекционного мононуклеоза развивался преимущественно через неделю от начала заболевания и протекал в легкой или среднетяжелой форме. 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 заболевания 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 ВЭБ-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 [39]. Также описаны тяжелые миокардиты при атипичном инфекционном мононуклеозе с исходом в ДКМП [40].

Частота и характер поражений сердца при инфекции, вызываемой вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), отличается большим разнообразием. Частота выявления ДНК ВГЧ-6 в эндокардиальных биоптатах больных тяжелым миокардитом составляла от 1% до 35% [41]. Для миокардита, вызванного вирусом герпеса 6 типа не характерны жалобы на боли в грудной клетке, что приводит к позднему обращению и повышает диагностическую значимость инструментальных методов исследования [42]. 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 [41].

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, 6 типов) [42]. Предполагается, что активная герпес-вирусная инфекция является причиной нарушений ритма в результате воздействия на нервные структуры проводящей системы сердца [2, 43]. При выявлении герпес-вирусов в миокарде сердечные аритмии регистрировали в 83,3% случаев [44].

В систематическом обзоре и мета-анализе, посвященном выявлению риска развития кардиоваскулярных заболеваний у иммунокомпетентных взрослых, инфицированных цитомегаловирусом без клиники манифестных форм заболевания, но имеющих серологические маркеры ЦМВ, установлено, что воздействие цитомегаловирусной инфекции было связано с 22% (относительный риск: 1,22, 95% ди: 1,07–1,38, $P=0,002$) увеличением относительного риска будущих сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ проводили на основании ретроспективного анализа имеющих серологические маркеры ЦМВ (IgG) 34 564 участников и 4789 пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в течение 10-летнего периода наблюдения. По оценкам авторов мета-анализа, 13,4% случаев ССЗ может быть связано с цитомегаловирусной инфекцией [45]. Это требует широкого применения неинвазивных методов обследования функций сердца у детей с хроническими и персистирующими ЦМВ-инфекциями.

В наблюдательном исследовании, проведенном на базе клиники респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, обследовались и получали лечение по поводу острой или хронической инфекции средней степени тяжести с поражением респираторного тракта дети старше 3 лет (341 ребенок), не состоявшие ранее на учете у кардиолога по поводу патологии сердечно-сосудистой системы [46].

Для скрининга функциональных нарушений сердечной деятельности использовали метод дисперсионного картирования ЭКГ, основанный на современном способе цифровой обработки ЭКГ-сигналов, что позволяет анализировать электромагнитные излучения миокарда по низкоампли-

тудным флуктуациям поверхностных потенциалов и выявлять патологические процессы с уточнением локализации на трёхмерном визуальном «портрете сердца» [47]. Дисперсионные характеристики изменений на «портрете сердца» цветовой кодировкой выделяют зоны патологических и нормальных дисперсий ЭКГ-сигнала. Зеленым цветом обозначаются области нормального распределения дисперсионных характеристик. При различных отклонениях от нормы цвет в соответствующей области сердца изменяется на желтый или красный в зависимости от выраженности повреждений. Цвет «портрета» меняется не только при отклонениях амплитуды дисперсионных характеристик, но и при их запаздывании или опережении, что коррелирует с величинами ЭКГ-интервалов PQ, QT, QRS (рис. 3) [48, 49]. Признаки патологии со стороны сердца были выявлены у 22,3% (76 чел.), обследованных в дальнейшем комплексно, в том числе с использованием инструментальных методов (ЭКГ, ЭХО-КГ, суточное мониторирование ЭКГ).

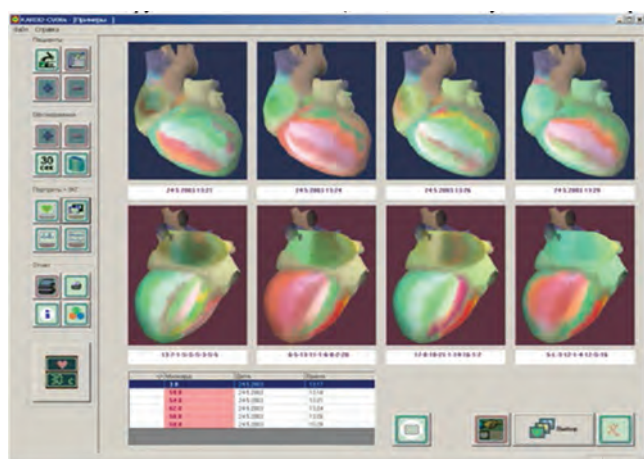


Рис. 3. Метод дисперсионного картирования

У 43% детей была диагностирована острая респираторная инфекция (ОРИ), в 12% случаев, осложненная острым средним отитом, в 7% — синуситом, в 5% — пневмонией. Наряду с ОРВИ, у 16% детей диагностировали инфекционный мононуклеоз, у 14% — острый стрептококковый тонзиллит, у 4% — вирусную инфекцию с поражением кожи и слизистых (энтеровирусной этиологии). У 43% пациентов ОРВИ протекали на фоне хронических заболеваний ЛОР-органов. У детей с выявленными методом дисперсионного картирования ЭКГ-нарушениями в 94% случаев определяли признаки гипоксии миокарда, в 61% — умеренные нарушения процессов реполяризации желудочков, в 27% — нарушения ритма сердца (брадикардия, тахикардия).

Детям с выявленными методом дисперсионного картирования нарушениями, проводили углубленное инструментальное обследование в динамике, включая катamnестическое наблюдение. Всем детям проводили ЭКГ с обязательной оценкой частотозависимых интервалов в зависимости от возраста, эхокардиография и по рекомендации кардиолога — Холтеровское (суточное) мониторирование ЭКГ. На ЭКГ выявлены следующие изменения: нарушения процессов реполяризации — в 21% случаев, миграция водителя ритма — в 8%, АВ-блокады — в 4%, неполная блокада правой ножки пучка Гиса — в 31%, синдром укорочения PQ — в 4%, синусовая брадикардия — в 19%, синусовая тахикардия — в 8%, нарушение внутрижелудочковой проводимости — в 14%. При проведении эхокардиографии у половины пациентов зарегистрированы признаки пульмональной регургитации I степени, в 34% случаев — трикуспидальная регургитация I степени, у 6% пациентов — пролапс митрального клапана, у 14% — снижение сократительной способности сердца, в 4% случаев — снижение ударного объема, у 4% — повышение расчетного систолического давления в легочной артерии, у 2% выявлено открытое овальное окно, гемодинамически незначимое, и в 44% — дополнительная хорда левого желудочка.

В катamnезе наблюдали 56 больных с впервые выявленной в остром периоде кардиальной патологией. При контрольном комплексном обследовании в ходе диспансерного наблюдения 56 детей, через 6 месяцев от острого периода у 83% пациентов сохранялись признаки патологии при ЭКГ и эхокардиографии; у 76% — при обследовании через год. Таким образом, по нашим данным, поражение сердечной мышцы при инфекционных заболеваниях у детей часто развивается и может быть выявлено методиками функциональной диагностики [50].

Таким образом, основными инструментальными методами функциональной диагностики в скрининге и верификации поражений сердечно-сосудистой системы у детей являются электрокардиография, Холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография. Изменения, выявленные со стороны сердечно-сосудистой системы у инфекционных больных, часто неспецифичны, однако в ряде случаев могут указывать на развитие тяжелых осложнений. Специалистами Детского научно-клинического центра инфекционных болезней разработан алгоритм клинко-лабораторной диагностики (рис. 4), позволяющий верифицировать воспалительный генез сердечных нарушений, установить их вероятную связь с этиологическим фактором, вызвавшим инфекционное заболевание, корректировать терапию на ранних сроках заболевания с учетом этиологического фактора и характера поражения сердца.



Рис. 4. Алгоритм диагностики поражений сердца у детей с острым или хроническим инфекционным заболеванием

Кроме хорошо известных и изученных методик оценки функционального состояния сердца, таких как ЭКГ и эхокардиография, в последние годы всё более широкое применение стал находить метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. У детей с миокардитами инфекционной природы применение методик функциональной и лучевой диагностики в качестве инструмента прогнозирования показало, что снижение фракции выброса на 30% по данным эхокардиографии и позднее контрастирование при проведении МРТ сердца являются предикторами неблагоприятного исхода миокардита на фоне инфекционных заболеваний у детей [51]. Также МРТ сердца при fulminantных миокардитах рекомендуется как достоверная методика ранней диагностики и мониторинга течения заболевания [52]. Перспективно применение данного метода при сложных случаях, когда острый миокардит развивается на фоне врожденной сердечной патологии [53]. При миокардите на фоне болезни Лайма у детей также показана диагностическая эффективность применения МРТ сердца с возможностью выявления отека и гиперемии миокарда, позднего контрастирования с гадолинием [54]. Отмечается высокая эффективность методики в диагностике воспалительного поражения сердечной мышцы у детей, несмотря на существенные различия в протоколах проведения исследования, наблюдающиеся между различными центрами [55].

Методики инструментальной диагностики являются ценным дополнительным средством в ведении пациентов детского возраста с кардиальными нарушениями на фоне инфекционных и паразитарных заболеваний. Как электрокардиография, так и эхокардиография (УЗИ сердца) позволяют осуществлять неинвазивное и высокоинформативное обследование на всех этапах заболевания.

Чувствительным скрининговым тестом для выявления кардиальной патологии является метод дисперсионного картирования ЭКГ. Перспективной методикой, внедрение которой может усовершенствовать диагностический процесс при инфекционных поражениях сердечной мышцы, может стать магнитно-резонансное исследование сердца.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

1. Бабаченко, И.В. Поражения сердца при респираторных инфекциях у детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4. — С. 20–25.
2. Ивкина, С.С. Неревматические кардиты у детей : учеб.-метод. пособие для студентов медицинских вузов, врачей-интернов, врачей-педиатров, детских кардиологов / С.С. Ивкина. — Гомель: ГомГМУ, 2012. — 24 с.
3. Руженцова, Т.А. Диагностика и лечение инфекционных поражений миокарда у детей / Т.А. Руженцова [и др.] // Детская больница. — 2012. — № 2. — С. 62–66.
4. Самсон, А.А. Поражение сердечно-сосудистой системы при инфекционных заболеваниях / А.А. Самсон, Е.П. Кишкурно // Медицина неотложных состояний. — 2008. — Т. 14, №1. — С. 19–24.
5. Руженцова, Т.А. Перспективы изучения поражений сердца при инфекционных заболеваниях / Т.А. Руженцова, А.В. Горелов // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2014. — №2. — С. 80–87.
6. Толстикова, Т.В. Кардиальные осложнения при инфекционном мононуклеозе у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — № 5. — С. 33–35.
7. Авдеева, М.В. Специфика верификации факторов риска и организационные аспекты первичной профилактики с учетом возрастного фактора / М.В. Авдеева, В.Б. Войтенков, И.Г. Самойлова // Успехи геронтологии. — 2013. — Т. 26, № 3. — С. 481–486.
8. Екушева, Е.В. Влияние коморбидных заболеваний на течение мигрени и подходы к терапии / Е.В. Екушева, Е.Г. Филатова, А.Ю. Алексеева // Русский Медицинский Журнал. — 2017. — Т. 25, № 24. — С. 1790–1795.
9. Резниченко, Ю.Г. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями по данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ / Ю.Г. Резниченко, А.Н. Лебединец // Современная педиатрия. — 2012. — № 2. — С. 88–91.
10. Schenone H, Contreras MC, Salinas P, Sandoval L, Pérez-Olea J, Rojas A, Solís F, Villarroel F. Frequency of electrocardiographic alterations in apparently healthy persons with indirect hemagglutination reaction positive for toxoplasmosis. Bol Chil Parasitol. 1993; 48(1-2):3-8.
11. Colantonio LD, Prado N, Segura EL, Sosa-Estani S. Electrocardiographic Abnormalities and Treatment with Benznidazole among Children with Chronic Infection by Trypanosoma cruzi: A Retrospective Cohort Study. PLoS Negl Trop Dis. 2016; 10(5): e0004651.
12. Fernandez AB, Nunes MC, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, Bozo Gutierrez RW, Crawford TC, Gilman RH, Bern C. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas disease. Glob Heart. 2015; 10 (3):159-66.
13. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, Seeberg B, Bock T, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infec-

tions in the myocardium of adults with idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2005; 111: 887-93.

14. Moretti E, Castro I, Franceschi C, Basso B. Chagas disease: serological and electrocardiographic studies in Wichí and Creole communities of Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2010; 105 (5): 621-7.

15. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol*. 2013; 101(3): 249-54.

16. Neghina R, Neghina AM, Marincu I. Reviews on trichinellosis (III): cardiovascular involvement. *Foodborne Pathog Dis*. 2011; 8 (8): 853-60.

17. Welsh EJ, Cohn KA, Nigrovic LE, Thompson AD, Hines EM, Lyons TW, Glatz AC, Shah SS. Electrocardiograph Abnormalities in Children With Lyme Meningitis. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012; 1(4): 293-8.

18. Mravljak M, Velnar T, Bricelj V, Ruzi -Sabljic E, Arnez M. Electrocardiographic findings in children with erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr*. 2006; 118 (21-22): 691-5.

19. Seslar SP, Berul CI, Burklow TR, Cecchin F, Alexander ME. Transient prolonged corrected QT interval in Lyme disease. *J Pediatr* 2006; 148: 692–7.

20. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al. Notes from the field: update on lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death – united states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63(43): 982–3.

21. Zheng YM, Yang J, Liao QH. Direct medical costs and influencing factors in severe hand, foot and mouth disease in children aged between six months and five years old. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2017; 51(1): 87-92. doi: 10.3760/cma.j.isn.0253-9624.2017.01.017.

22. Matsuura H, Ichida F, Saji T, Ogawa S, Waki K, Kaneko M, Tahara M, Soga T, Ono Y, Yasukochi S. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children- 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J*. 2016; 80 (11):2362-2368. PMID: 27725476.

23. Schlapbach LJ, Ersch J, Balmer C, Prêtre R, Tomaske M, Caduff R, Morwood J, Provenzano S, Stocker C. Enteroviral myocarditis in neonates. *J Paediatr Child Health*. 2013; 49(9):E451-4. doi: 10.1111/jpc.12248.

24. Кишкурно, Е.П. Энтеровирусные поражения сердца у детей / Е.П. Кишкурно, Т.В. Амвросьева // Медицинский журнал. — 2005. — № 4. — С. 66-68.

25. Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child*. 2004; 89(4):368-73.

26. Hu P, Hou S, Du PF, Li JB, Ye Y. Paroxysmal supraventricular tachycardia in an infant with hand, foot, and mouth disease. *Ann Dermatol*. 2012; 24(2):200-2. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.200.

27. Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, van Loon AM, Verboon-Macielek MA. Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010; 95(3): F206-12. doi: 10.1136/adc.2009.

28. Inwald D, Franklin O, Cubitt D, Peters M, Goldman A, Burch M. Enterovirus myocarditis as a cause of neonatal collapse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89(5): F461-2.

29. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child*. 2016; 101(2): 177-80.

30. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, Frazier EA, Nelson DP. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol*. 2013; 34(2): 390-7.

31. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, Lo E, Menkis AH, Arora RC, Freed DH. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol*. 2011; 27(4):514-22.

32. Gul I, Kaya A, Güven AS, Karapinar H, Küçükdemir Z, Yilmaz A, İçağasioğlu FD, Tandoğan I. Cardiac findings in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Med Sci Monit*. 2011; 17(8): 457-460.

33. Villamil-Gómez WE, Ramirez-Vallejo E, Cardona-Ospina JA, Silvera LA, Rodríguez-Morales AJ. Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. *Travel Med Infect Dis*. 2016; 14(5):510-512.

34. Menon PR, C K, Sankar J, Gopinathan KM, Mohan G. A child with serious Chikungunya virus (CHIKV) infection requiring intensive care, after an outbreak. *Indian J Pediatr*. 2010; 77(11): 1326-8.

35. Kao KL, Yeh SJ, Chen CC. Myopericarditis associated with varicella zoster virus infection. *Pediatr Cardiol*. 2010; 31(5):703-6.

36. O'Grady MJ, Moylett E. Cardiac-related varicella mortality in childhood: a literature review with clinical experience. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32(8):1241-3.

37. Тимченко, В.Н. Болезни цивилизации (корь, ВЭБ-моноклеоз) в практике педиатра: руководство для врачей / В.Н. Тимченко, С.А. Хмилевская. — СПб: СпецЛит, 2017. — 527 с.

38. Хмилевская, С.А. Эпштейн-Барр вирусный моноклеоз у детей: клинико-патогенетические аспекты, критерии диагностики, тактика терапии и диспансеризации различных вариантов течения заболевания: автореф. дис... док. мед. наук / С.А. Хмилевская. — М., 2016. — 48 с.

39. Толстикова, Т.В. Атипичная форма Эпштейн-Барр вирусной инфекции у детей / Т.В. Толстикова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2011. — № 6. — С. 113–115.

40. 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.

41. 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.

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

43. 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.

44. Басинкевич, А.Б. Роль хламидийной, микоплазменной и цитомегаловирусной инфекции в развитии ишемической болезни сердца / А.Б. Басинкевич // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 11. — С. 4–9.

45. Wang H, Peng G, Bai J, He B, Huang K, Hu X, Liu D. Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016. *Journal of the American Heart Association*. doi: 10.1161/JAHA.116.005025

46. Поражения сердца при инфекционных заболеваниях у детей. Медицинские рекомендации / И.В. Бабаченко [и др.] // Сб. научн. трудов «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей (посвящается 90-летию со дня основания института)» / под ред. з.д.н. РФ акад РАН, д.м.н., проф Ю.В. Лобзина, з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. — СПб: НИИДИ. — 2017 (560 с.). — С. 278–306.

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

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

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

50. Алгоритм диагностики поражений сердца при инфекционных заболеваниях у детей. Медицинская технология / И.В. Бабаченко [и др.] // Сб. научн. трудов «Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей (посвящается 90-летию со дня основания института)» / под ред. з.д.н. РФ акад. РАН, д.м.н., проф. Ю.В. Лобзина, з.д.н. РФ, д.м.н., проф. Н.В. Скрипченко. — СПб: НИИДИ. — 2017. (560 с.). — С. 68-83.

51. Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):499-504. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.029.

52. Wang H, Zhao B, Jia H, Gao F, Zhao J, Wang C. A retrospective study: cardiac MRI of fulminant myocarditis in children can we evaluate the short-term outcomes? *Peer J.* 2016;4: e2750.

53. Ponsiglione A, Puglia M, Morisco C, Barbuti L, Rapacciuolo A, Santoro M, Spinelli L, Trimarco B, Cuocolo A, Imbriaco M. A unique association of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and acute myocarditis, as assessed by cardiac MRI: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016; 16(1): 230.

54. Avitabile CM, Harris MA, Chowdhury D. Cardiac Magnetic Resonance Characterizes Myocarditis in a 16-Year-Old Female With Lyme Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016; 7(3):394-6. doi: 10.1177/2150135115593134.

55. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, Harris MA, Hasbani K, Lai WW, Richmond ME, Fratz S, Jain S, Johnson TR, Maskatia SA, Lu JC, Samyn MM, Patton D, Powell AJ. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015; 17: 96. doi: 10.1186/s12968-015-0201-6.

References

1. Babachenko I.V., Levina A.S., Chuprova S.N., Sharipova E.V. *Zhurnal Infektologii.* 2016; 8(4): 20-25 (in Russian).
2. Ivkina S.S. *Nerevmaticheskiye kardity u detey.* Gomel. GomGMU: 2012. 24 p (in Russian).
3. Ruzhentsova T.A. *Detskaya Bolnitsa.* 2012; 2: 62-66 (in Russian).
4. Samson A.A., Kishkurno E.P. *Medicina neotlozhnih sostoyaniy.* 2008. 1: 19-24 (in Russian).
5. Ruzhentsova T.A., Gorelov A.V. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2014; 2:80-87 (in Russian).
6. Tolstikova TV, Bregel L.V., Kiklevich V.T., Subbotin V.M. *Sibirskiy Medicinskiy Zhurnal.* 2010; 5:33-35 (in Russian).
7. Avdeeva M.V., Voitenkov V.B., Samoiloova I.G. *Advances in Gerontology;* 26(3): 481-486 (in Russian).
8. Ekusheva E.V., Filatova E.G. *Russian Medical Journal.* 2017; 25(4): 1790-1795 (in Russian).
9. Reznichenko Yu.G., Lebedinets A.N. *Sovremennaya Pediatriya.* 2012; 2: 88-91 (in Russian).
10. Schenone H, Contreras MC, Salinas P, Sandoval L, Pérez-Olea J, Rojas A, Solís F, Villarroel F. Frequency of electrocardiographic alterations in apparently healthy persons with indirect hemagglutination reaction positive for toxoplasmosis. *Bol Chil Parasitol.* 1993;48(1-2):3-8.

11. Colantonio LD, Prado N, Segura EL, Sosa-Estani S. Electrocardiographic Abnormalities and Treatment with Benzimidazole among Children with Chronic Infection by *Trypanosoma cruzi*: A Retrospective Cohort Study. *PLoS Negl Trop Dis.* 2016;10(5):e0004651.

12. Fernandez AB, Nunes MC, Clark EH, Samuels A, Menacho S, Gomez J, Bozo Gutierrez RW, Crawford TC, Gilman RH, Bern C. Electrocardiographic and echocardiographic abnormalities in Chagas disease: findings in residents of rural Bolivian communities hyperendemic for Chagas disease. *Glob Heart.* 2015;10(3):159-66.

13. 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.

14. Moretti E, Castro I, Franceschi C, Basso B. Chagas disease: serological and electrocardiographic studies in Wichi and Creole communities of Misión Nueva Pompeya, Chaco, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(5):621-7.

15. Marques J, Mendoza I, Noya B, Acquatella H, Palacios I, Marques-Mejias M. ECG manifestations of the biggest outbreak of Chagas disease due to oral infection in Latin-America. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(3):249-54.

16. Neghina R, Neghina AM, Marincu I. Reviews on trichinellosis (III): cardiovascular involvement. *Foodborne Pathog Dis.* 2011;8(8):853-60.

17. Welsh EJ, Cohn KA, Nigrovic LE, Thompson AD, Hines EM, Lyons TW, Glatz AC, Shah SS. Electrocardiograph Abnormalities in Children With Lyme Meningitis. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(4):293-8.

18. Mravljak M, Velnar T, Bricelj V, Ruzić-Sabljčić E, Arnez M. Electrocardiographic findings in children with erythema migrans. *Wien Klin Wochenschr.* 2006;118(21-22):691-5.

19. Seslar SP, Berul CI, Burklow TR, Cecchin F, Alexander ME. Transient prolonged corrected QT interval in Lyme disease. *J Pediatr* 2006;148: 692–7.

20. Forrester JD, Meiman J, Mullins J, et al. Notes from the field: update on lyme carditis, groups at high risk, and frequency of associated sudden cardiac death—united states. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63(43):982–3.

21. Zheng YM, Yang J, Liao QH. Direct medical costs and influencing factors in severe hand, foot and mouth disease in children aged between six months and five years old. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2017;51(1):87-92. doi: 10.3760/cma.j.isn.0253-9624.2017.01.017.

22. Matsuura H, Ichida F, Saji T, Ogawa S, Waki K, Kaneko M, Tahara M, Soga T, Ono Y, Yasukochi S. Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children- 2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circ J.* 2016;80(11):2362-2368. PMID: 27725476.

23. Schlapbach LJ, Ersch J, Balmer C, Prêtre R, Tomaske M, Caduff R, Morwood J, Provenzano S, Stocker C. Enteroviral myocarditis in neonates. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(9):E451-4. doi: 10.1111/jpc.12248.

24. Kishkurno E.P., Amvrosieva T.V. // *Meditinskiy zhurnal.* 2005; 4: 66-8 (in Russian).

25. Fu YC, Chi CS, Chiu YT, Hsu SL, Hwang B, Jan SL, Chen PY, Huang FL, Chang Y. Cardiac complications of enterovirus rhombencephalitis. *Arch Dis Child.* 2004;89(4):368-73.

26. Hu P, Hou S, Du PF, Li JB, Ye Y. Paroxysmal supraventricular tachycardia in an infant with hand, foot, and mouth disease. *Ann Dermatol.* 2012;24(2):200-2. doi: 10.5021/ad.2012.24.2.200.

27. Freund MW, Kleinveld G, Krediet TG, van Loon AM, Verboon-Macielek MA. Prognosis for neonates with enterovirus myocarditis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010;95(3):F206-12. doi: 10.1136/adc.2009.

28. Inwald D, Franklin O, Cubitt D, Peters M, Goldman A, Burch M. Enterovirus myocarditis as a cause of neonatal collapse. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89(5): F461-2.
29. Vigneswaran TV, Brown JR, Breuer J, Burch M. Parvovirus B19 myocarditis in children: an observational study. *Arch Dis Child.* 2016;101(2):177-80.
30. Molina KM, Garcia X, Denfield SW, Fan Y, Morrow WR, Towbin JA, Frazier EA, Nelson DP. Parvovirus B19 myocarditis causes significant morbidity and mortality in children. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):390-7.
31. Kumar K, Guirgis M, Zieroth S, Lo E, Menkis AH, Arora RC, Freed DH. Influenza myocarditis and myositis: case presentation and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2011;27(4):514-22.
32. Gul I, Kaya A, Güven AS, Karapinar H, Küçükdemir Z, Yilmaz A, Içağasıoğlu FD, Tandoğan I. Cardiac findings in children with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Med Sci Monit.* 2011; 17(8): 457-460.
33. Villamil-Gómez WE, Ramirez-Vallejo E, Cardona-Ospina JA, Silvera LA, Rodríguez-Morales AJ. Electrocardiographic alterations in patients with chikungunya fever from Sucre, Colombia: A 42-case series. *Travel Med Infect Dis.* 2016;14(5):510-512.
34. Menon PR, C K, Sankar J, Gopinathan KM, Mohan G. A child with serious Chikungunya virus (CHIKV) infection requiring intensive care, after an outbreak. *Indian J Pediatr.* 2010;77(11):1326-8.
35. Kao KL, Yeh SJ, Chen CC. Myopericarditis associated with varicella zoster virus infection. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(5):703-6.
36. O'Grady MJ, Moylett E. Cardiac-related varicella mortality in childhood: a literature review with clinical experience. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(8):1241-3.
37. Timchenko V.N., Hmylevskaya S.A. Bolezni civilizatsii (kor, VEB-mono-nukleos) v praktike pediatrii. Saint-Petersburg: Speclit. 2017. 527 p (in Russian).
38. Hmylevskaya S.A. Epstein-Barr virusniy mononukleoz u detey. Kriterii diagnostiki, taktika terapii i dispanserizatsii. Moscow. 2016. 48 p (in Russian).
39. Tolstikova T.V., Bregel L.V., Subbotin V.M. Sibirskiy medicinskiy zhurnal. 2011; 6: 113-115 (in Russian).
40. Tolstikova T.V. Sibirskiy medicinskiy zhurnal. 2012; 7: 124-126 (in Russian).
41. 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.
42. Kazimirschuk V.E. Klinicheskaya immunologiya, allergologiya, infektologiya. 2011. 9-10: 32-48 (in Russian).
43. Nagornaya N.B. Detskaya Kardiologiya. 2004. Moscow: 166 p (in Russian).
44. Basinkevich A.B. Kardiologiya. 2003; 43(11): 4-9 (in Russian).
45. Wang H., Peng G., Bai J., He B., Huang K., Hu X., Liu D. Cytomegalovirus Infection and Relative Risk of Cardiovascular Disease (Ischemic Heart Disease, Stroke, and Cardiovascular Death): A Meta-Analysis of Prospective Studies Up to 2016. *Journal of the American Heart Association.* doi: 10.1161/JAHA.116.005025
46. Babachenko I.V. Porazheniya serdca pri infektsionnykh zabolevaniyakh u detey. Saint-Petersburg: NIIDI. 2017. 560 p (in Russian).
47. Ivanov G.G., Sula A.S. Moscow: Technosfera. 2014. 104 p (in Russian).
48. Schegolkov A.M. Moscow: 2007. 44 p (in Russian).
49. Kutishkin I.Yu. Vestnik moskovskogo gorodskogo pediatricheskogo universiteta. 2015; 3(19): 36-44 (in Russian).
50. Babachenko I.V. Algoritm diagnostiki porazheniy serdca pri infektsionnykh zabolevaniyakh u detey. Saint-Petersburg: NIIDI. 2017. 560 p (in Russian).
51. Sachdeva S, Song X, Dham N, Heath DM, DeBiasi RL. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):499-504. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.029.
52. Wang H, Zhao B, Jia H, Gao F, Zhao J, Wang C. A retrospective study: cardiac MRI of fulminant myocarditis in children-can we evaluate the short-term outcomes? *Peer J.* 2016;4:e2750.
53. Ponsiglione A, Puglia M, Morisco C, Barbuto L, Rapacciuolo A, Santoro M, Spinelli L, Trimarco B, Cuocolo A, Imbriaco M. A unique association of arrhythmogenic right ventricular dysplasia and acute myocarditis, as assessed by cardiac MRI: a case report. *BMC Cardiovasc Disord.* 2016;16(1):230.
54. Avitabile CM, Harris MA, Chowdhury D. Cardiac Magnetic Resonance Characterizes Myocarditis in a 16-Year-Old Female With Lyme Disease. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016; 7(3):394-6. doi: 10.1177/2150135115593134.
55. Banka P, Robinson JD, Uppu SC, Harris MA, Hasbani K, Lai WW, Richmond ME, Fratz S, Jain S, Johnson TR, Maskatia SA, Lu JC, Samyn MM, Patton D, Powell AJ. Cardiovascular magnetic resonance techniques and findings in children with myocarditis: a multicenter retrospective study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:96. doi: 10.1186/s12968-015-0201-6.

Авторский коллектив:

Войтенков Владислав Борисович — заведующий отделением функциональных методов диагностики, и.о. руководителя отдела функциональных и лучевых методов диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: vlad203@inbox.ru

Чупрова Светлана Николаевна — старший научный сотрудник отдела реабилитации и восстановительной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-929-676-49-78, e-mail: svetlana_ch_70@mail.ru

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

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

Скрипченко Наталья Викторовна — заместитель директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(812)234-38-22, e-mail: snv@niidi.ru

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА И ЛЯМБЛИОЗА У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП С БОЛЕВЫМ АБДОМИНАЛЬНЫМ И ДИСПЕПСИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПО ДАННЫМ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЛА ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКИМ МЕТОДОМ

У.М. Немченко, Е.В. Григорова, Е.И. Иванова, Е.А. Кунгурцева, Т.В. Туник, М.В. Савелькаева, И.В. Петрова, Л.В. Рычкова

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека, Иркутск, Россия

Frequency of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis in children of different age groups with abdominal pain and dyspeptic syndrome according to the fecal immunochromatographic method

U.M. Nemchenko, E.V. Grigorova, E.I. Ivanova, E.A. Kungurtseva, T.V. Tunik, M.V. Savelkaeva, I.V. Petrova, L.V. Rychkova

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russia

Резюме

Цель: установить частоту встречаемости хеликобактериоза и лямблиоза у детей разных возрастных групп с болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом иммунохроматографическим методом.

Материалы и методы: исследован копрологический материал от 407 детей разного возраста, направленных на обследование гастроэнтерологом и аллергологом, имеющих в анамнезе болевой абдоминальный и диспепсический синдром: на хеликобактерную инфекцию обследовано 215 человек, на лямблиоз — 192 человека. Исследование проводили неинвазивными методами с помощью иммунохроматографических тестов ИХТ ХеликоСтик (NOVAmed, Израиль) и RIDA® QUICK Giardia (R-Biopharm AG, Германия). Обследованные были разбиты на пять возрастных подгрупп, выделенных согласно общепринятой периодизации онтогенеза человека.

Результаты: инвазия лямблиями обнаружена у 27 (14,1 %) из 192 обследованных, инфекция *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) диагностирована у 65 (30, 2 %) из 215 пациентов дошкольного и школьного возраста. Показано, что в раннем детском и втором детском возрасте (1–3 года и 10–12 лет) регистрируется максимальная частота лямблиоза ($p < 0,05$), в возрастной динамике инфицированности *H. pylori* статистически значимых отличий обнаружено не было, однако хеликобактерная инфекция не диагностировалась у детей до 3 лет. Полученные данные можно использовать в практике врачей гастроэнтерологов, аллергологов и педиатров для диагностики инфекций *H. pylori* и *Giardia lamblia*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, неинвазивные методы, иммунохроматографические тест-системы, дети.

Введение

Высокая распространенность инфицированности детей *H. pylori* и *Giardia lamblia* (*G. lamblia*) является серьезной проблемой со-

Abstract

Aims. To establish the incidence of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis in children of different age groups with abdominal pain and dyspeptic syndrome immunochromatographic method.

Materials and methods. The coprological material from 407 children of different age, aimed at examination by gastroenterologist and allergist, who have a history of abdominal pain and dyspeptic syndrome, was studied: 215 people were examined for *Helicobacter* infection, 192 people for giardiasis. The study was conducted by non-invasive methods with the help of immunochromatographic tests of ICT Helicostest (NOVAmed, Israel) and RIDA® QUICK Giardia (R-Biopharm AG, Germany). The examined groups were divided into five age subgroups, separated according to the conventional periodization of human ontogenesis.

Results. Invasion of *Giardia* detected in 27 (14,1 %) of the 192 examined, the infection of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) was diagnosed in 65 (30, 2 %) of the 215 patients of preschool and school age. It is shown that in early childhood and the second childhood (1–3 years and 10–12 years) recorded the maximum frequency of giardiasis ($p < 0,05$), in the age dynamics of infection of *H. pylori*, no statistically significant differences were found, however, *H. pylori* infection is not diagnosed in children up to 3 years. The data obtained can be used in practice, doctors gastroenterologists, allergists and pediatricians for the diagnosis of *H. pylori* infection and *Giardia lamblia*.

Key words: *Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, non-invasive methods, immunochromatographic test systems, children.

временной педиатрии. В России уровень инфицированности детей хеликобактериями определяется в пределах 60 – 70%, ежегодно регистрируется более 130 тыс. случаев лямблиоза, из ко-

торых более 70% составляют дети в возрасте до 14 лет [1,2].

Для диагностики хеликобактериоза используются в основном инвазивные методы: бактериологические, серологические и биохимические. Как правило, биохимический тест совмещается с эндоскопическим исследованием и опирается на анализ уреазной активности биоптатов. Этот метод не только инвазивен, но и травматичен. Серологические (иммуноферментные) методы определения антител к хеликобактеру связаны с отбором крови и также травматичны. Неинвазивный метод биохимического анализа *in vivo*, основанный на реакции гидролиза мочевины под действием высокоактивной уреазы хеликобактеров, требует времени и тщательности при выполнении аналитических процедур, при этом метод ограничен в применении у детей и беременных женщин при использовании радиоактивной мочевины [3].

В последние годы была разработана новая методика определения антигенов *H. pylori* в кале, в которой вместо поликлональных антител используются моноклональные. Согласно утверждениям консенсуса Маастрихт IV, V (2010, 2016), диагностическая точность анализа кала на наличие антигенов с применением моноклональных антител фактически эквивалентна таковой дыхательному тесту с ¹³С-мочевинной [4–8]. Использование данных тестов не требует проведения эндоскопии, наличия сложных приборов, специально обученного персонала и может применяться в любом возрасте.

Для диагностики лямблиоза также используется целый ряд тестов, однако, по мнению В.Ф. Приворотского (2013), из всего современного спектра методов диагностики лямблиоза приоритетными являются: копрологическое исследование с применением методики флотации, метод ПЦР кала, а также обнаружение антигенов лямблий в копрофильtrate [9, 10]. Согласно Методическим указаниям МУК 4.2.3145-13 (2013), одноступенчатый иммунохроматографический тест с использованием моноклональных специфических антител, фиксированных на мембране к паразитам лямблий, обладает высокой чувствительностью и специфичностью. Тест не требует от персонала владения микроскопическими методами, быстр и прост в исполнении. Однако при его проведении используется только свежий образец кала [11].

Таким образом, применение неинвазивных тест-систем с моноклональными специфическими антителами к *H. pylori* и *G. lamblia* позволяет быстро и эффективно проводить диагностику инфекции у детей и может использоваться как для первичной диагностики, так и для контроля эрадикации.

Цель исследования — установить частоту встречаемости хеликобактериоза и лямблиоза у

детей разных возрастных групп с болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом иммунохроматографическим методом.

Материалы и методы

Материалом для исследования явился копрологический материал от детей разного возраста, обратившихся в клинику Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (всего 407 человек) с абдоминальным диспепсическим синдромом, а именно: жалобами на периодические боли в животе без четкой связи с приемом пищи, тошноту, эпизоды рвоты, неустойчивый стул, высыпания на коже и направленных на обследование гастроэнтерологом и аллергологом. Из них на *H. pylori*-инфекцию обследовано 215 человек, на лямблиоз — 192 человека.

Исследование на *H. pylori* и *G. lamblia* проводили согласно инструкции производителя неинвазивными методами с помощью иммунохроматографического теста ИХТ ХеликоСтик (NOVamed, Израиль) и RIDA® QUICK Giardia (R-Biopharm AG, Германия).

Для выявления частоты встречаемости *H. pylori* и *G. lamblia* в возрастном аспекте обследованные были разбиты на пять возрастных подгрупп, выделенных согласно общепринятой периодизации онтогенеза человека. Две первые группы охватывали диапазон возрастов до 3 лет (раннее детство) и от 4 до 6 лет (первое детство). Третья и четвертая группы от 7 до 9 лет и от 10 до 12 лет (второе детство), пятая группа от 14 до 16 лет (подростковый возраст) (рис. 1).

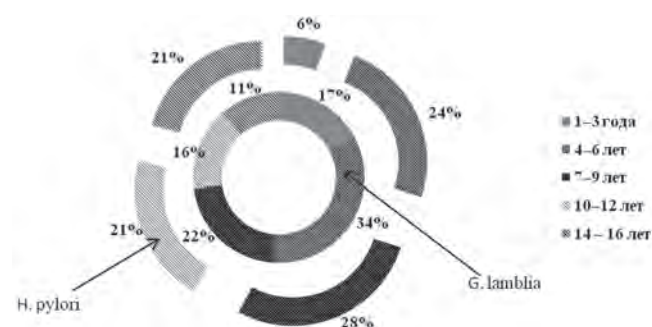


Рис. 1. Количество обследованных детей (в % от общего числа): внутренняя диаграмма — обследованные на лямблиоз, внешняя — на хеликобактериоз

Исследование проводилось с соблюдением этических принципов, предъявляемых Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2013), и выполнено с информированного согласия родителей пациентов. Статистическая обработка данных произведена при помощи лицен-

зионных прикладных программ «MS Excel 2007 for Windows 7» (правообладатель лицензии — ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Вычисляли основные показатели непараметрических методов — z-критерий и критерий χ^2 (при $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми) [12].

Результаты и обсуждение

Инфекция *H. pylori* суммарно была диагностирована у 65 (30,2%) из 215 пациентов. Из них в первых подгруппах *H. pylori* было инфицировано 17 человек (26,5%), причем у детей с 1 до 3 лет хеликобактер не был выявлен, а определялся только у детей 4–6 лет. В подгруппах от 7 до 16 лет *H. pylori* определялся у 31,5% обследованных (48 человек). Нами не было обнаружено статистически значимого ($p > 0,05$) увеличения частоты встречаемости хеликобактерной инфекции с увеличением возраста обследованных. Количество выявленных случаев хеликобактерной инфекции было примерно одинаково среди всех периодов детства и составило от 26,6% до 36,9% в каждой подгруппе (рис. 2).

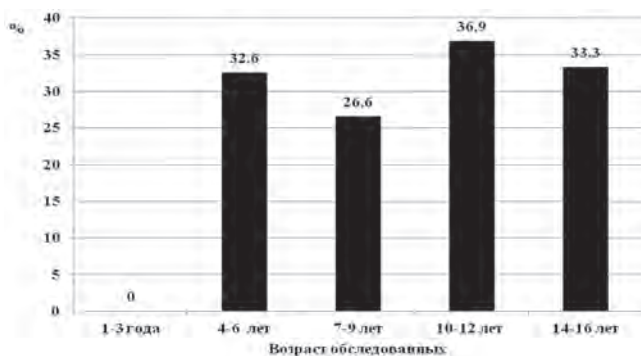


Рис. 2. Частота встречаемости *H. pylori* у детей разных возрастных групп (% в каждой возрастной группе)

Согласно определению ВОЗ, под лямблиозом подразумевается любой случай инвазии лямблиями, как клинически явный, так и бессимптомный [1]. Суммарно лямблиоз был диагностирован у 27 (14,1%) из 192 обследованных детей. Количество инфицированных суммарно было практически одинаково в подгруппах раннего и первого периода детства — 13 детей (13,3%) и 14 детей (14,9%) в подгруппе второго детства и подростков. Однако возрастная динамика инфицированности имела свои особенности: максимальная инфицированность была выявлена у детей 1–3 лет (8 детей) и 10–12 лет (9 детей). Количество детей с лямблиозом снижалось между возрастом 1–3 года и 4–6 лет ($p < 0,05$, $\chi^2 = 5,211$, $z = 1,963$) и возрастало с 4–6 лет и с 7–9 до 12 лет ($p < 0,05$, $\chi^2 = 8,129$, $z = 2,540$ и $\chi^2 = 6,583$, $z = 2,245$ соответственно) (рис. 3).

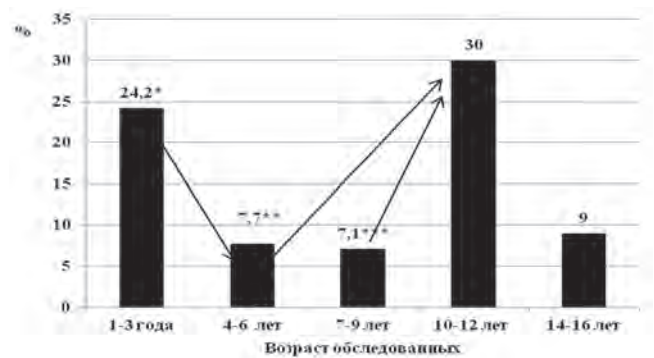


Рис. 3. Частота встречаемости лямблиоза у детей разных возрастных групп (% в каждой возрастной группе): * — $p < 0,05$ для групп 2–3 года и 4–6 лет; ** — $p < 0,05$ для групп 4–6 лет и 10–12 лет; *** — $p < 0,05$ для групп 7–9 лет и 10–12 лет

Диагностике и лечению хеликобактериоза и лямблиоза, особенно в педиатрии, посвящено много работ. По различным данным, лямблиоз выявляется у 12–35% детей, посещающих дошкольно-школьные учреждения, инфицированность детей хеликобактериями определяется в пределах 60–70% [9, 13]. В исследовании, проведенном среди детей, проходивших обследование в эндокринологическом и гастроэнтерологическом отделениях детской больницы Уфы, лямблиоз был выявлен у 39,8%, инфицированность хеликобактером достигала 74,2% [14]. Высокая заболеваемость данными инфекциями выявлена в Санкт-Петербурге: частота хеликобактериоза в группе с морфологически верифицированным диагнозом «хронический гастродуоденит» составила 85%, лямблиоз диагностирован у 35,1% детей с ХГД, а у 27,6% обследованных имели место сочетанная инфекция *H. pylori* и лямблиоз, что позволило авторам отнести эту инвазию, наряду с хеликобактериозом, к группе наиболее частых причин развития гастроэнтерологической патологии у детей [13].

Проведенное нами обследование показало, что уровень инфицированности детей с абдоминальным диспепсическим синдромом был, по сравнению с литературными данными, более низкий: инвазия лямблиями обнаружена менее чем у 15% обследованных, инфекция *H. pylori* диагностирована менее чем у 35% детей дошкольного и школьного возраста. Однако у детей до 3 лет и 10–12 лет зафиксирована максимальная частота лямблиоза (у 24,2% и 30% обследованных соответственно), что, по-видимому, связано как с расширением контактов ребенка с внешним миром (в раннем периоде детства), так и с началом полового созревания и перестройки иммунной системы в периоде второго детства. Некоторые авторы также отмечают изменение возрастной структуры заболеваемости лямблиозом с увеличением инфицированности по

мере взросления детей, тогда как ранее лямблиоз преобладал среди детей ясельного возраста [15].

В возрастной динамике инфицированности *H. pylori* статистически значимых отличий обнаружено не было, количество инфицированных колебалось от 26,6% до 36,9% в каждой подгруппе. Следует также отметить, что хеликобактерная инфекция не диагностировалась у детей до 3 лет. По мнению Курилович С.А. с соавт. (2015), причинами снижения распространенности *H. pylori* в популяции могут быть общее улучшение уровня жизни, включающее потребление свежих овощей и фруктов, а также соблюдение строгих гигиенических правил в семье. При этом, по данным авторов, распространенность *H. pylori*-инфекции увеличивалась с возрастом у детей и подростков, к 25 годам достигая уровня инфицированности населения 30–64 лет [16].

Такие различия приведенных данных, по мнению исследователей, зависят во многом от возраста пациентов, климатических условий, качества воды, а также от применяемых диагностических методов [1]. Однако, по нашим данным, неинвазивный ИХТ ХеликоСтик не уступал по чувствительности и специфичности инвазивным методам [17]. Высокая степень обсемененности *H. pylori* у детей различных регионов России может также объясняться тем, что исследования на наличие этой инфекции проводятся преимущественно у детей с различными гастроэнтерологическими жалобами. При обследовании детей, независимо от наличия диспепсии или болей в животе, *H. pylori* определяется значительно реже [2].

Заключение

Таким образом, полученные данные можно использовать в практике врачей гастроэнтерологов, аллергологов и педиатров для диагностики инфекций *H. pylori* и *G. lamblia*. Применение не требующих специального оборудования и подготовки неинвазивных тест-систем с моноклональными специфическими антителами к *H. pylori* и *G. lamblia* позволяют быстро проводить диагностику этих инфекций.

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

Литература

1. Корниенко, Е.А. Клиника, диагностика и лечение лямблиоза у детей / Е.А. Корниенко [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 4. — С. 40–46.
2. Щербаков, П.А. Особенности хеликобактериоза у детей в России / П.А. Щербаков // Экспериментальная гастроэнтерология. — 2008. — № 8. — С. 46–52.
3. Терещенко, С.Ю. Диагностика хронической инфекции *Helicobacter pylori* у детей / С.Ю. Терещенко, И.А. Ольховский // Клиническая лабораторная диагностика. — 2014. — № 2. — С. 48–53.
4. Бунова, С.С. Методы диагностики инфекции *Helicobacter pylori*: современное состояние вопроса / С.С. Бунова [и др.] // Молодой ученый. — 2012. — № 12. — С. 540–543.

5. Маев, И.В. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции *Helicobacter pylori* (по материалам консенсуса Маастрихт IV, Флоренция 2010) / И.В. Маев [и др.] // Вестник практического врача. — 2012. Спецвыпуск 1. — С. 6–30.

6. Немченко, У.М. Особенности распространенности инфекции *Helicobacter pylori* в разных возрастных группах детей г. Иркутска / У.М. Немченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 57.

7. Пиманов, С.И. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции / С.И. Пиманов, Е.В. Макаренко // Consilium Medicum. — 2017. — № 19. — Гастроэнтерология. — С. 8–27.

8. Malfertheiner, P. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report / P. Malfertheiner [et al.] // Gut. — 2017. — № 66 (1). — Р. 6–30.

9. Приворотский, В.Ф. Заболевания билиарного тракта у детей : учебное пособие / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова, И.В. Румянцева. — СПб.: Изд. дом СПбМАПО, 2011. — 95 с.

10. Приворотский, В.Ф. Лямблиоз у детей: современное состояние проблемы / В.Ф. Приворотский, Н.Е. Луппова // Педиатр. — 2013. — Т. IV, № 3. — С. 101–110.

11. Методические указания МУК 4.2.3145-13: Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы, лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов. — 2013. — С. 119.

12. Савилов, Е.Д. Эпидемиологический анализ. Методы статистической обработки материала / Е.Д. Савилов [и др.] — Новосибирск, 2011. — 156 с.

13. Новикова, В.П. Хеликобактериоз и лямблиоз при хроническом гастродуодените у детей / В.П. Новикова [и др.] // РМЖ. — 2014. — № 20. — С. 1448–1451.

14. Ахметова, Р.А. Патология верхних отделов желудочно-кишечного тракта при лямблиозной инвазии в сочетании с *Helicobacter pylori* у детей / Р.А. Ахметова [и др.] // Вопросы детской диетологии. — 2016. — Т. 14, № 4. — С. 58–59.

15. Ириков, О.А. Заражённость лямблиями и blastocystami в различных возрастных группах населения г. Москвы / О.А. Ириков // Буковинський медичний вісник. — 2009. — Т. 13, № 4. — С. 117–119.

16. Курилович, С.А. Эпидемиологические исследования в гастроэнтерологии: многолетний сибирский опыт изучения *Helicobacter pylori* и ассоциированных заболеваний / С.А. Курилович, О.В. Решетников // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — Т. 115 (3). — С. 4–10.

17. Немченко, У.М. Сравнение инвазивных и неинвазивных методов для изучения распространенности *Helicobacter pylori* у детей с гастродуоденальной патологией / У.М. Немченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 106.

References

1. Kornienko E.A. Minina S.N., Fadina S.A., Loboda T.B. Klinika, diagnostika i lechenie lyamblioza u detey [Clinical picture, diagnostics and treatment of giardiasis in children]. *Pediatric pharmacology*, 2009, Vol. 6 (4), pp. 40–46 (in Russian).
2. Shcherbakov P. L. Osobennosti khelikobakterioza u detey v Rossii [Characteristics of *Helicobacter pylori* infection in children in Russia]. *Experimental gastroenterology*, 2008, Vol. 8, pp. 46–52 (in Russian).
3. Tereshchenko S.Yu., Ol'khovskiy I.A. Diagnostika khronicheskoy infektsii *Helicobacter pylori* u detey [The diagnostic of chronic infection *helicobacter pylori* in children].

Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Klinicheskaya laboratornaya diagnostika], 2014, no.2, pp.48 – 53 (in Russian).

4. Bunova S. S., Rybkin L. B., Bakalov I. A., Kopin E. J. [i dr.]. Metody diagnostiki infektsii *Helicobacter pylori*: sovremennoe sostoyanie voprosa [Methods of diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: current status of the issue]. Molodoy uchenyy [Young scientist], 2012, no.12, pp.540 – 543 (in Russian).

5. Maev I. V., Samsonov A. A., Andreyev N. G., Kochetov S. A. Evolyutsiya predstavleniy o diagnostike i lechenii infektsii *Helicobacter pylori* (po materialam konsensusa Maastrikht IV, Florentsiya 2010) [The Evolution of ideas about the diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection (according to the consensus Maastricht IV, Florence, 2010)]. Vestnik prakticheskogo vracha [Bulletin of the practitioner], 2012; Spetsvy-pusk 1, pp. 6 – 30 (in Russian).

6. Nemchenko U. M., Savelkaeva M. V., Ivanova E. I., Grigoro-va E. V. [i dr.]. Osobennosti rasprostranennosti infektsii *Helicobacter pylori* v raznykh vozrastnykh gruppakh detey g. Irkutsk [Peculiarities of prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different age groups of children in the city of Irkutsk]. Zhurnal infek-tologii [Journal of Infectology], 2017, Vol. 9(2), pp.57 (in Russian).

7. Pimanov S. I., Makarenko E. V. Rekomendatsii Maastrikht V/Florentiyskogo konsensusa po lecheniyu khelikobakternoy infektsii [Recommendations V Maastricht/Florence consensus on the treatment of *Helicobacter pylori* infection]. Consilium Medicum, 2017, no.19 (Gastroenterologiya), pp.8 – 27 (in Russian).

8. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C et al. Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut. 2017; 66 (1): 6 – 30.

9. Privorotsky V. F., Luppova N. E., Rummyantseva I. V. Zabo-levaniya biliarnogo trakta u detey: Uchebnoe posobie [Dis-eases of the biliary tract in children: training manual]. SPb: Izd. dom SPbMAPO, 2011, p.95 (in Russian).

10. Privorotsky V. F., Luppova N. Ye. Lyamblioz u detey: sovremennoe sostoyanie problemy [Giardiasis in children: the current state of the problem]. Pediatr [Pediatrist], 2013, Vol. IV (3), pp.101 – 110 (in Russian).

11. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.3145-13: Metody kontrolya. Biologicheskie i mikrobiologicheskie faktory, labo-

ratornaya diagnostika gel'mintozov i protozoozov. – 2013. – S.119 (in Russian).

12. Savilov E. D., Astafyev V. A., Zhdanova S. N., Zarudnev E. A. Epidemiologicheskiy analiz. Metody statisticheskoy obrabotki materiala [Epidemiological analysis. Methods of statisti-cal processing of material]. Novosibirsk, 2011, p.156 (in Russian).

13. Novikova V. P., Osmolovskaya E. A., Kalinina E. Y. Khe-likobakterioz i lyamblioz pri khronicheskom gastroduodenite u detey [*Helicobacter pylori* infection and giardiasis in chronic gastroduodenitis in children]. RMZh [Russian medical journal], 2014, no.20, pp. 1448 – 1451 (in Russian).

14. Akhmetova R. A., Nizhevich A. A., Tuperzia G. T., Yaku-pova G. M. Patologiya verkhnykh otdelov zheludochnokishhechno-go trakta pri lyamblioznoy invazii v sochetanii s *Helicobacter pylori* u detey [Pathology of the upper parts of the gastrointes-tinal tract with giardiasis invasion in combination with *Helico-bacter pylori* in children]. Voprosy detskoy dietologii [Issues of child nutrition], 2016, Vol.14 (4), pp. 58 – 59 (in Russian).

15. Irikov O. A. Zarazhennost' lyambliyami i blastotsistami v razlichnykh vozrastnykh gruppakh naseleniya g. Moskvy [Infection with *Giardia* and blastocysts in different age groups of the population of Moscow]. Bukovins'kiy medichniy visnik [Bukovinian medical Herald], 2009, Vol. 13(4), pp. 117 – 119 (in Russian).

16. Kurilovich S. A., Reshetnikov O. V. Epidemiologicheskie issledovaniya v gastroenterologii: mnogoletniy sibirskiy opyt izucheniya *Helicobacter pylori* i assotsirovannykh zabolevaniy [Epidemiological studies in gastroenterology: long-term sibe-rian experience of *Helicobacter pylori* and related diseases]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Exper-imental and clinical gastroenterology], 2015, Vol. 115 (3), pp. 4 – 10 (in Russian).

17. Nemchenko U. M., Savelkaeva M. V., Serdyuk L. V., Rakova E. B. [i dr.]. Sravnenie invazivnykh i neinvazivnykh metodov dlya izucheniya rasprostranennosti *Helicobacter py-lori* u detey s gastroduodenal'noy patologiyey [Comparison of invasive and non-invasive methods for the study of the preva-lence of *Helicobacter pylori* in children with gastroduodenal pathology]. Zhurnal infekologii [Journal of Infectology], 2017, Vol. 9(1), pp.106 (in Russian).

Авторский коллектив:

Немченко Ульяна Михайловна — научный сотрудник лаборатории микробиома и микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: (3952) 33-34-41; e-mail: umnemch@mail.ru

Григорова Екатерина Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)33-34-41; e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Иванова Елена Иннокентьевна — руководитель лаборатории микробиома и микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, к.б.н.; тел.: 8(3952)33-34-41, + 7-924-605-06-87; e-mail: ivanova.iem@gmail.com

Кунгурцева Екатерина Александровна — младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)33-34-41; e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru

Тунник Татьяна Владимировна — младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микрoэкологии Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)33-34-41; e-mail: t-mironova87@mail.ru

Савелькаева Марина Владимировна — гастроэнтеролог, врач-педиатр высшей категории Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)33-34-45, e-mail: for-samarina@yandex.ru.

Петрова Ирина Викторовна — аллерголог-иммунолог, врач высшей категории Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека; тел.: 8(3952)33-34-45, e-mail: clinica@irk.ru

Рычкова Любовь Владимировна — директор Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(3952)20-73-67, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru

ОЦЕНКА ПРИВЕРЖЕННОСТИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ АЛКОГОЛЬ

А.А. Яковлев¹, А.Г. Дьячков^{2,3}, В.Б. Мусатов¹, О.В. Айзсилниекс², Е.В. Стреляная³, Д.Д. Авдошина¹

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

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

³ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Assesment of adherence to ARVT in HIV-positive patients with alcohol abuse

A.A. Yakovlev¹, A.G. Diachkov^{2,3}, V.B. Musatov¹, O.V. Ayzsilnieks², E.V. Strelyanaya³, D.D. Avdoshina¹

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

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

³ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучить распространенность употребления алкоголя и оценить влияние злоупотребления алкоголем на приверженность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы: проведено анонимное анкетирование 165 больных ВИЧ-инфекцией, находившихся на лечении в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2017 г.

Результаты: более половины больных обследованной группы отмечали опасное употребление или злоупотребление алкоголем. Для ВИЧ-позитивных больных, употребляющих алкоголь, был характерен высокий уровень алкогольной анозогнозии. Среди госпитализированных больных, не получавших антиретровирусной терапии на момент госпитализации, 57%, по данным тестирования, не были готовы к началу приема антиретровирусных препаратов. Пациенты, которые получали антиретровирусную терапию на момент проведения исследования, в 92% случаев имели опыт прерывания терапии в прошлом. Самой частой причиной прерывания антиретровирусной терапии участники исследования назвали побочные действия препаратов (36,5%). С употреблением алкоголя прерывание терапии связали 7,7% опрошенных. Уровень приверженности статистически значимо различался у больных с разной степенью алкоголизации. Результаты различных шкал самооценки приверженности свидетельствуют о недостаточной приверженности антиретровирусной терапии среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией.

Заключение: среди госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией широко распространены опасное употребление алкоголя и алкогольная зависимость. Предложенные методики самооценки приверженности могут помочь врачам выявить группы с потенциально недостаточным уровнем приверженности антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, алкогольная зависимость, АРВТ, приверженность.

Abstract

Purpose: to analyze prevalence of alcohol abuse and influence of alcohol abuse on adherence to ARVT in HIV-positive patients.

Research materials: we performed an anonymous survey of 165 HIV-positive patients hospitalized in Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin in 2017.

Results: more than a half of participants has hazardous alcohol use or alcohol dependence. HIV-positive patients with alcohol abuse have high level of alcohol anosognosia. According to our survey among hospitalised patients, who didn't take ARVT, 57% wasn't ready to start antiretroviral therapy. Among patients, who were on ARVT at the time of evaluation, 92% had history of at least one episode of treatment interruption. Most common reason for interruption of antiretroviral therapy was drug's side effect (36,5%). Alcohol was mentioned as a cause of interruption by 7,7% of participants. Level of adherence was significantly different among patients with different alcohol consumption pattern. Adherence measured with different self-assessment tools was low among hospitalized HIV-positive patients.

Conclusion: Hazardous drinking and alcohol dependence is very common among hospitalized HIV-positive patients. Suggested adherence self-assessment tools should help doctors to detect patients with insufficient level of adherence to ARVT.

Key words: HIV, alcohol abuse, ARVT, adherence.

Введение

По данным Роспотребнадзора, к концу 2016 г. общее число зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации достигло 1 114 815 человек. В этом же году число новых случаев ВИЧ-инфекции среди граждан Российской Федерации, исключая выявленных анонимно и иностранных граждан, составило 103 438 человек, что на 5,3% больше, чем в 2015 г. Начиная с 2011 г., ежегодный прирост числа вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции составляет около 10% [1]. В 2011 г. результаты исследования HPTN 052 продемонстрировали 96% снижение риска инфицирования ВИЧ-негативного партнера при раннем назначении антиретровирусной терапии (АРВТ) ВИЧ-позитивному партнеру [2]. Согласно последним рекомендациям, назначение АРВТ рассматривается не только как метод лечения больных и снижения «популяционной» вирусной нагрузки ВИЧ, но и как средство презекспозиционной профилактики в группах высокого риска инфицирования ВИЧ [3–4]. В Российской Федерации в 2016 г. АРВТ получали только 32,8% людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), что не может не сказываться на темпах распространения эпидемии [1].

Помимо максимального охвата АРВТ популяции ЛЖВ, существенное значение имеет формирование и поддержание приверженности терапии. В исследовании Paterson's и др., опубликованном в 2000 г., было впервые продемонстрировано, что для достижения вирусологической супрессии ВИЧ приверженность АРВТ должна составлять не менее 95% [5]. При этом, по данным ВОЗ, приверженность терапии хронических заболеваний в развитых странах составляет примерно 50% [6]. Тенденции, наблюдаемые в течение последних лет в развитых странах, демонстрируют увеличение степени приверженности АРВТ по сравнению с началом 2000-х гг. Для пациентов, начавших прием АРВТ в 2007–2010 гг., риск прерывания терапии на 11% ниже по сравнению с больными, которые начали АРВТ в 2001–2003 гг. [7]. Степень приверженности терапии, будучи одним из ключевых факторов эффективной АРВТ, является переменной величиной, зависящей от многих факторов, и имеет тенденцию изменяться с течением времени у каждого отдельного пациента [8].

С целью оценки эффективности мер по формированию и поддержанию приверженности у ЛЖВ, получающих АРВТ, используются достоверные и воспроизводимые методы мониторинга, которые делятся на 2 группы. Первая группа — прямые и объективные меры, такие как «терапия под прямым контролем», определение концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях пациента, определение биомаркеров заболевания

и использование электронных устройств, контролирующих прием препаратов. Вторая группа включает не прямые методы определения приверженности — записи о выдаче лекарственных препаратов, собственная оценка приверженности пациентом, в том числе с использованием специально разработанных опросников, подсчет принятых таблеток, визуальные аналоговые шкалы и оценка знаний пациентов касательно предписанного режима терапии [10]. Каждый из методов имеет свои достоинства и недостатки, однако на практике в условиях ограниченных ресурсов применяются более доступные не прямые методы оценки приверженности, многие из которых продемонстрировали высокий уровень корреляции, как с данными электронных учитывающих устройств, так и с достижением вирусологической супрессии ВИЧ [11]. Использование не прямых методов позволяет выявлять пациентов с низкой приверженностью АРВТ, что, в свою очередь, направляет на них внимание работников сферы здравоохранения и дает возможность соответствующим образом адаптировать для них режим приема терапии.

Во многих работах при описании «трудно доступных пациентов» и групп повышенного риска инфицирования и неприверженности лечению среди негативных факторов упоминается злоупотребление алкоголем [12]. Отсутствие у больного желания избавиться от алкогольной зависимости, непризнание наличия проблемы (алкогольная анозогнозия) являются факторами, влияющими на отношение больного к лечению, и опосредованно сказываются на уровне приверженности [13]. Степень выраженности алкогольной анозогнозии, равно как и готовность больного к началу АРВТ, являются предикторами успешного проведения лечения и поддаются оценке с помощью специально разработанных инструментов тестирования [14]. На сегодняшний день ограниченное количество исследований посвящено вопросам взаимосвязи приверженности и употребления алкоголя среди госпитализированных больных.

Цель исследования — изучить распространенность употребления алкоголя и оценить влияние злоупотребления алкоголем на приверженность антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных больных.

Материалы и методы

В исследование были включены пациенты, госпитализированные в специализированные отделения для больных ВИЧ-инфекцией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2017 г. с диагнозом «ВИЧ-инфекция» и подписавшие информированное согласие. Письменное анкетирование участников исследования носило

анонимный характер и осуществлялось в индивидуальном порядке. Основная анкета включала в себя 30 вопросов, отражающих социально-демографические характеристики, оценку поведенческих рисков, наличие наркологической патологии и опыта приема АРВТ.

Оценка употребления алкоголя проводилась на основании одобренного ВОЗ опросника «Тест для выявления расстройств, обусловленных употреблением алкоголя» (The Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) [15]. По результатам тестирования все пациенты были условно разделены на 3 группы: безопасное употребление алкоголя, опасное употребление алкоголя, высокий риск или наличие алкогольной зависимости.

Оценка алкогольной анозогнозии: у пациентов, набравших 8 и более баллов по шкале AUDIT (7 и более баллов для женщин), проводилась оценка степени алкогольной анозогнозии с использованием многокомпонентной квантифицированной системы, представляющей собой анкету из 46 вопросов. По результатам анкетирования больной квалифицировался как пациент с отсутствием, средним, повышенным и высоким уровнем анозогнозии [13].

Оценка готовности к приему терапии: среди ЛЖВ, не получавших АРВТ на момент проведения анкетирования, с помощью опросника «HIV medication readiness scale» (HMRS) проводилась оценка степени готовности пациента к лечению. В качестве значения, свидетельствующего в пользу высокой степени готовности к АРВТ, использовалось рекомендованное разработчиками значение 31,5 [14].

Оценка приверженности терапии: пациентам, которые принимали АРВТ на момент проведения анкетирования, предлагалось оценить собственную приверженность самостоятельно с использованием 2 методик самооценки (AIDS Clinical Trials Group — ACTG и Visual Analog Scale — VAS). Также врачом проводился тест идентификации таблеток (Pill identification test — PIT) для оценки знаний о дозе, времени и особенностях приема назначенных препаратов. Результаты, полученные при использовании каждой из шкал, интерпретировались согласно рекомендациям разработчиков и были представлены в трех категориях: высокий, средний и низкий уровень приверженности [10].

Методы анализа анкетных данных: базовый статистический анализ был проведен с помощью стандартных методов дескриптивной статистики. Зависимость между отдельными ответами в опросниках проверялась с помощью таблиц сопряженности и точного критерия Фишера (для таблиц, построенных по небольшим объемам данных) и критерия хи-квадрат (для таблиц, построенных по большим выборкам). Сравнение количественных

параметров групп проводилось с использованием непараметрического теста Манна — Уитни — Уилкоксона. Все расчеты проводились в системе компьютерной математики R (версия 3.4.1).

Результаты и обсуждение

Информированное согласие на участие в исследовании дали 190 пациентов, находящихся на стационарном лечении. От участников исследования получено 190 стандартных анкет, из них пригодными для анализа были 165 анкет. Возраст пациентов составил от 21 до 66 лет, медиана — 37 лет. В качестве предполагаемого пути инфицирования участники исследования указали употребление инъекционных психоактивных веществ (ПАВ) — 40,6%, половой путь передачи — 34,5%, возможность обоих путей передачи — 8,4%, не ответили на вопрос — 16,5%. Опыт парентерального использования ПАВ имели 95 (57,6%) пациентов, 33 человека ранее получали лечение в связи с наркотической зависимостью. Большинство респондентов сообщали близким о наличии у них ВИЧ-инфекции (144 человека, 87,3%). Впервые при настоящей госпитализации ВИЧ-инфекция была выявлена у 17 человек. Максимальная продолжительность инфицирования составила 25 лет, медиана — 8 лет, при этом более половины больных (60,7%) имели длительность инфицирования более 5 лет.

Несмотря на проведение опроса среди пациентов, находящихся на лечении в специализированных инфекционных отделениях для лечения больных ВИЧ-инфекцией, каждый четвертый пациент (44 человека, 26,6%) считал, что у него отсутствуют симптомы, связанные с ВИЧ-инфекцией, 103 пациента (62,4%) отмечали, что у них имеются некоторые симптомы, вызванные ВИЧ-инфекцией, и только 18 пациентов (10,9%) считали, что имеют симптомы серьезного заболевания, связанного с ВИЧ-инфекцией.

На основании опросника AUDIT выполнено ранжирование пациентов по отношению к употреблению алкоголя (табл. 1). По материалам нашего исследования, 80 человек (48,5%) употребляли алкоголь безопасно, у 41 человека (24,8%) выявлено опасное употребление, и, наконец, 44 человека (26,7%) имели высокий риск наличия или сформировавшуюся алкогольную зависимость.

Таким образом, более чем у половины опрошенных пациентов (85 больных, 51,5%) выявлены признаки небезопасного употребления алкоголя. При этом женщины алкогольную зависимость имели в 21,9% случаев, мужчины — в 1,4 раза чаще (30,4%). У 10 из 17 больных, у которых ВИЧ-инфекция была выявлена впервые, имелись признаки алкогольной зависимости, у 2 — опасного употребления и лишь у 5 — безопасного употребления алкоголя. Приведенные данные свидетель-

Таблица 1

Распределение пациентов исследуемой группы по степени алкоголизации n=165)

Группа	Безопасное употребление алкоголя	Опасное употребление алкоголя	Высокий риск или наличие алкогольной зависимости
Мужчины	37 (40,2%)	27 (29,3%)	28 (30,4%)
Женщины	43 (58,9%)	14 (19,2%)	16 (21,9%)
Общая группа	80 (48,5%)	41 (24,8%)	44 (26,7%)

ствуют о высоком риске ВИЧ-инфекции среди лиц, злоупотребляющих алкоголем. Широкое распространение употребления алкоголя среди госпитализированных ЛЖВ диктует необходимость мониторинга уровня потребления алкоголя среди всех ВИЧ-инфицированных больных и организации лечебно-профилактических мероприятий среди ВИЧ-позитивных пациентов, употребляющих алкоголь в опасных количествах.

За получением наркологической помощи в связи с употреблением алкоголя в прошлом обращались только 22 из 165 пациентов (13,3%). Больные сообщили о нескольких вариантах получения помощи по поводу употребления алкоголя: 6 больных обращались в частные наркологические клиники, 3 — в группы взаимопомощи, 13 человек — в государственные наркологические учреждения. Обращает на себя внимание, что из 44 больных, имеющих, по данным опросника AUDIT, высокий риск или сформировавшуюся алкогольную зависимость, за медицинской помощью обратились только 15 пациентов. Было установлено, что по сравнению с больными с умеренным уровнем употребления алкоголя они делают это достоверно чаще ($p=0,016$), отношение шансов 6,41527 (95% ДИ 1,60–37,80), $p<0,05$. Среди пациентов с алкогольной зависимостью достоверно чаще отмечалось употребление инъекционных ПАВ

($p=0,01651$), отношение шансов 3,005283 (95% ДИ 1,14–8,23), $p<0,05$.

Низкий уровень обращения больных за наркологической помощью определил необходимость оценки алкогольной анозогнозии, которая была выполнена у 15 пациентов. Среди них принимали АРВТ на момент проведения анкетирования 12 человек, при этом высокий уровень приверженности лечению отмечали только 5 больных. Приведенные данные свидетельствуют о наличии алкогольной анозогнозии различного уровня у абсолютного большинства обследованных (табл. 2).

Все пациенты, заполнившие опросник алкогольной анозогнозии, отрицали наличие серьезных симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией. В исследовании мы не выявили статистически значимых различий степени приверженности АРВТ и уровня анозогнозии, что, возможно, обусловлено малым размером выборки, однако приведенные данные могут свидетельствовать, что для хронической алкогольной зависимости, как и для ВИЧ-инфекции, характерны высокая степень неприятия заболевания и отрицания связанных с ней симптомов.

Оценка готовности больных к проведению АРВТ была проведена у 94 пациентов с помощью опросника «HMRS». По данным анкеты, высокая готовность к проведению лечения была выявлена

Таблица 2

Результаты оценки степени алкогольной анозогнозии среди пациентов, имевших опасное употребление алкоголя или алкогольную зависимость (n=15)

Название шкалы	Название субшкалы	Уровень анозогнозии			
		Высокий	Повышен	Средний	Отсутствует
Когнитивные шкалы	Неинформированность	2 (13%)	3 (20%)	10 (67%)	—
	Непризнание симптомов заболевания	7 (47%)	2 (13%)	6 (40%)	—
	Непризнание заболевания	—	—	12 (80%)	3 (20%)
	Непризнание последствий заболевания	—	4 (27%)	9 (60%)	2 (13%)
Эмоциональная шкала	Эмоциональное неприятие заболевания	3 (20%)	9 (60%)	3 (20%)	—
Мотивационные шкалы	Несогласие с лечением	3 (20%)	8 (53%)	4 (27%)	—
	Непринятие трезвости	1 (7%)	4 (27%)	10 (66%)	—

только у 54 человек (57,4%). Несмотря на исследование, свидетельствующие о возможности положительного влияния ближайшего окружения больного на степень приверженности терапии [10], нами было показано, что пациенты, которые не обсуждали возможность начала АРВТ с кем-либо, кроме врача, достоверно чаще имели баллы, подтверждающие высокий уровень готовности к терапии ($p = 0.005932$).

На момент проведения опроса АРВТ получали 71 человек (43,03%), из них опыт приема АРВТ в прошлом имели 69 больных. Практически все опрошенные сообщили о факте прерывания ранее назначенной терапии (64 больных, 92,8%). Среди пациентов, прерывавших прием АРВТ, 41 (64,03%) человек прерывали терапию хотя бы один раз, 13 (20,3%) пациентов — дважды и еще по 5 (7,8%) пациентов сообщили о 3 и 4 эпизодах прерывания терапии соответственно. Чаще всего в качестве основной причины прерывания АРВТ респонденты указывали побочное действие лекарственных средств (36,5%), при этом абсолютное большинство больных, испытывавших побочные эффекты терапии (85,4%), сообщали об этом своему лечащему врачу. Среди прочих наиболее частых причин прерывания терапии респонденты назвали трудности с записью на прием к врачу (9,6%), семейные проблемы (9,6%), употребление алкоголя (7,7%). Длительность приема АРВТ до момента прерывания терапии колебалась от 3 до 3650 дней и составила в среднем 741 ± 347 дней, медиана — 365 дней. Статистически значимых различий в длительности приема АРВТ в зависимости от степени алкоголизации выявлено не было. Несмотря на предположение о возможности позитивного влияния знаний и опыта, накапливаемого ЛЖВ в течение жизни с ВИЧ-инфекцией, следует отметить, что увеличение продолжительности течения ВИЧ-инфекции не ведет к снижению риска прерывания терапии. Число пациентов, имевших опыт прерывания АРВТ, увеличивается по мере увеличения продолжительности заболевания ($p = 0,00935$).

Согласно многочисленным исследованиям, оценка приверженности, данная самим пациен-

том, коррелирует с результатами электронных систем учета приема препаратов [10]. Несмотря на то, что 41,8% пациентов исследуемой группы имели опыт приема АРВТ, при выполнении теста РИТ было установлено, что пациенты, возобновившие АРВТ, были плохо информированы об особенностях применения назначенной им схемы терапии. При этом в большинстве случаев речь шла о возобновлении прежней схемы АРВТ. Из 54 больных, ответивших на все вопросы РИТ, только 23 человека (42,6%) сообщили название рекомендованных им препаратов, 48 человек (88,8%) указали, какое количество таблеток необходимо принять за один прием, 44 человека (81,4%) смогли назвать время приема препаратов и, наконец, только 16 человек (29,6%) знали дополнительные инструкции по приему препаратов АРВТ (прием до или после еды и т.д.). При этом женщины были лучше осведомлены о названии препаратов (57,9% и 34,3% соответственно), а мужчины — о дозах (60,4% и 39,6% соответственно), времени (59,1% и 40,9% соответственно) и условиях их приема (56,3% и 43,7% соответственно). Низкая вовлеченность пациентов в обсуждение плана лечения, плохой уровень информированности об особенностях приема каждого из назначенных препаратов являются факторами, потенциально негативно влияющими на приверженность АРВТ в будущем. Результаты применения различных методик по самооценке степени приверженности среди пациентов исследуемой группы представлены в таблице 3.

Согласно материалам нашего исследования, при использовании опросников АСТГ и VAS каждый второй пациент самостоятельно оценивал собственную приверженность как высокую (55,2% и 52,2%, соответственно), при этом методика РИТ продемонстрировала, что только каждый четвертый пациент (23,9%) был полностью проинформирован о схеме, дозе и особенностях приема назначенной схемы АРВТ. Согласованный результат по всем трем использованным инструментам, свидетельствующий о высоком уровне приверженности, выявлен только у 9 больных (13,4%). При сравнении результатов исследования приверженности

Таблица 3

Результаты самооценки степени приверженности АРВТ

Метод исследования	Уровень приверженности		
	Высокий уровень приверженности, абс. (%)	Средний уровень приверженности, абс. (%)	Низкий уровень приверженности, абс. (%)
Опросник АСТГ	37 (55,2%)	16 (23,9%)	14 (20,9%)
Визуальная шкала приверженности (VAS)	35 (52,2%)	19 (28,4%)	13 (19,4%)
Тест идентификации таблеток (РИТ)	16 (23,9%)	29 (43,3%)	22 (32,8%)
Совпадающие результаты по трем методам	9 (13,4%)	23 (34,3%)	9 (13,4%)

с помощью опросника АСТГ со шкалой алкогольной зависимости AUDIT было установлено, что уровень приверженности был достоверно выше среди пациентов, безопасно употребляющих алкоголь, по сравнению с пациентами с признаками опасного употребления ($p=0,00148$). В ходе сравнения результатов шкалы AUDIT и других методов оценки приверженности статистически значимых различий в уровне приверженности выявлено не было.

Заключение

Более чем у половины госпитализированных больных ВИЧ-инфекцией выявлены признаки небезопасного употребления алкоголя. Наряду с этим, каждый четвертый пациент имел зависимость от алкоголя. Алкогольная анозогнозия и отрицание наличия тяжелых симптомов, связанных с ВИЧ-инфекцией, выявлены у большинства больных, прошедших соответствующее анкетирование. Приверженность АРВТ была достоверно ниже среди пациентов, опасно употребляющих алкоголь, по сравнению с употребляющими умеренно. Употребление алкоголя являлось четвертой по частоте причиной прерывания приема АРВТ, однако за помощью к наркологу обращались в основном пациенты, имевшие сформированную алкогольную зависимость. Связь низкой приверженности АРВТ с употреблением алкоголя диктует необходимость внедрения комплексного подхода сопровождения данной группы больных, направленного на увеличение доступности эффективной наркологической помощи, применение методов психологической поддержки и мотивации к трезвому образу жизни и приему АРВТ. Перспективными с точки зрения применения в повседневной клинической практике представляются анкеты самооценки приверженности, которые позволяют определить группы высокого риска неприверженности, планировать и реализовывать программы по повышению приверженности АРВТ среди ВИЧ-позитивных больных.

Благодарность

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-56-30026.

Литература

1. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2016 г. / Н.Н. Ладная [и др.] // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ : материалы международной научно-практической конференции. — СПб., 2017. — С. 3—9.
2. Cohen, M.S. et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. The New England Journal of Medicine. 2011 Aug 11; 365(5):493-505
3. Antiretroviral treatment as prevention (TASP) of HIV and TB. WHO/HIV/2012.12 © World Health

Organization 2012 Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70904/1/WHO_HIV_2012.12_eng.pdf (дата обращения 11.12.2017).

4. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV ISBN 978-92-4-150956-5 © World Health Organization 2015 Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1 (дата обращения 11.12.2017).

5. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000 Jul 4;133(1):21-30.

6. Adherence to long-term therapies: evidence for action» ISBN 92-4-154599-2 © World Health Organization 2003 Режим доступа: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (дата обращения 11.12.2017).

7. Youn B, Shireman TI, Lee Y, Gal rraga O, Rana AI, Justice AC, Wilson IB. Ten-year trends in antiretroviral therapy persistence among US Medicaid beneficiaries. AIDS. 2017 Jul 31;31(12):1697-1707. doi: 10.1097/QAD.0000000000001541.

8. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. AIDS Behav. 2011 Nov;15(8):1888-94. doi: 10.1007/s10461-011-9924-z.

9. Mekuria LA, Prins JM, Yalew AW, Sprangers MA, Nieuwkerk PT. Which adherence measure — self-report, clinician recorded or pharmacy refill — is best able to predict detectable viral load in a public ART programme without routine plasma viral load monitoring? Trop Med Int Health. 2016 Jul;21(7):856-69. doi: 10.1111/tmi.12709. Epub 2016 May 18.

10. Steel G., Nwokike J., Joshi M. 2007. Development of a Multi-method Tool to Measure ART Adherence in Resource-Constrained Settings: The South Africa Experience. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

11. Thirumurthy H1, Siripong N, Vreeman RC, Pop-Eleches C, Habyarimana JP, Sidle JE, Siika AM, Bangsberg DR. Differences between self-reported and electronically monitored adherence among patients receiving antiretroviral therapy in a resource-limited setting. AIDS. 2012 Nov 28;26(18):2399-403. doi: 10.1097/QAD.0b013e328359aa68.

12. Kekwaletswe CT1, Morojele NK. Patterns and predictors of antiretroviral therapy use among alcohol drinkers at HIV clinics in Tshwane, South Africa. AIDS Care. 2014;26 Suppl 1:S78-82. doi: 10.1080/09540121.2014.906558. Epub 2014 Apr 14.

13. Рыбакова Ю.В., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Бочаров В.В., Вукс А.Я. Новый опросник «Алкогольная анозогнозия» для больных с алкогольной зависимостью, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Т. 111, номер 11-2, год: 2011, с. 30-38

14. Balfour L1, Tasca GA, Kowal J, Corace K, Cooper CL, Angel JB, Garber G, Macpherson PA, Cameron DW. Development and validation of the HIV Medication Readiness Scale. Assessment. 2007 Dec;14(4):408-16.

15. The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care WHO/MSD/MSB/01.6a © World Health Organization Режим доступа: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67205/1/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf (дата обращения 11.12.2017)

References

1. Ladnaya N.N., Pokrovskii V.V., Dement'eva L.A., Lipina E.S. Development of HIV-infection epidemic in Russian Federa-

tion in 2016 Materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii "Aktual'nye voprosy VICH-infektsii. Zhenshchiny i VICH", Sankt-Peterburg, 2017. pp. 3-9.

2. Cohen, M.S. et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. The New England Journal of Medicine. 2011 Aug 11; 365(5):493-505

3. Antiretroviral treatment as prevention (TASP) of HIV and TB. WHO/HIV/2012.12 © World Health Organization 2012 Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70904/1/WHO_HIV_2012.12_eng.pdf (Accessed 10.12.2017).

4. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV ISBN 978-92-4-150956-5 © World Health Organization 2015 Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186275/1/9789241509565_eng.pdf?ua=1 (Accessed 10.12.2017).

5. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM, Singh N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. Ann Intern Med. 2000 Jul 4;133(1):21-30.

6. Adherence to long-term therapies: evidence for action» ISBN 92-4-154599-2 © World Health Organization 2003 Available at: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf?ua=1 (Accessed 10.12.2017).

7. Youn B, Shireman TI, Lee Y, Gal rraga O, Rana AI, Justice AC, Wilson IB. Ten-year trends in antiretroviral therapy persistence among US Medicaid beneficiaries. AIDS. 2017 Jul 31;31(12):1697-1707. doi: 10.1097/QAD.0000000000001541.

8. Becker BW, Thames AD, Woo E, Castellon SA, Hinkin CH. Longitudinal change in cognitive function and medication adherence in HIV-infected adults. AIDS Behav. 2011 Nov;15(8):1888-94. doi: 10.1007/s10461-011-9924-z.

9. Mekuria LA, Prins JM, Yalew AW, Sprangers MA, Nieuwkerk PT. Which adherence measure — self-report, clinician recorded or pharmacy refill — is best able to predict detectable

viral load in a public ART programme without routine plasma viral load monitoring? Trop Med Int Health. 2016 Jul;21(7):856-69. doi: 10.1111/tmi.12709. Epub 2016 May 18.

10. Steel G., Nwokike J., Joshi M. 2007. Development of a Multi-method Tool to Measure ART Adherence in Resource-Constrained Settings: The South Africa Experience. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health.

11. Thirumurthy H1, Siripong N, Vreeman RC, Pop-Eleches C, Habyarimana JP, Sidle JE, Siika AM, Bangsberg DR. Differences between self-reported and electronically monitored adherence among patients receiving antiretroviral therapy in a resource-limited setting. AIDS. 2012 Nov 28;26(18):2399-403. doi: 10.1097/QAD.0b013e328359aa68.

12. Kekwaletswe CT1, Morojele NK. Patterns and predictors of antiretroviral therapy use among alcohol drinkers at HIV clinics in Tshwane, South Africa. AIDS Care. 2014;26 Suppl 1:S78-82. doi: 10.1080/09540121.2014.906558. Epub 2014 Apr 14.

13. Рыбакова Ю.В., Илюк Р.Д., Крупицкий Е.М., Бочаров В.В., Вукс А.А. Новый опросник «Алкогольная анозогнозия» для больных с алкогольной зависимостью, Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, Т. 111, номер 11-2, год: 2011, с. 30-38

14. Balfour LI, Tasca GA, Kowal J, Corace K, Cooper CL, Angel JB, Garber G, Macpherson PA, Cameron DW. Development and validation of the HIV Medication Readiness Scale. Assessment. 2007 Dec;14(4):408-16.

15. The Alcohol Use Disorders Identification Test Guidelines for Use in Primary Care WHO/MSD/MSB/01.6a © World Health Organization Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67205/1/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf (Accessed 10.12.2017).

Авторский коллектив:

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: aay28@yandex.ru

Дьячков Андрей Георгиевич — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-62, e-mail: cd4@inbox.ru

Мусатов Владимир Борисович — доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: doctormusatov@gmail.com

Айзсилниекс Оксана Владимировна — старший лаборант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: oksanaayzsilnieks@gmail.com

Стреляная Елена Викторовна — врач-нарколог Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: 8(812)409-79-62

Авдошина Дарья Дмитриевна — клинический ординатор кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)717-77-61, e-mail: darja_mikhailovich@mail.ru

ВОЗРАСТНЫЕ ОТЛИЧИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА ЭПШТЕЙНА – БАРР ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.А. Бондаренко¹, М.В. Савиных¹, Н.А. Савиных¹, Т.И. Калужских¹, Н.В. Хлебникова¹,
Л.В. Малкова², Н.В. Рябова²

¹Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

²Кировская инфекционная клиническая больница, Киров, Россия

Age differences of the Epstein – Barr virus infectious mononucleosis

A.L. Bondarenko¹, M.V. Savinykh¹, N.A. Savinykh¹, T.I. Kaluzhskikh¹, N.V. Khlebnikova¹, L.V. Malkova², N.V. Ryabova²

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia

²Kirov Infectious Diseases Hospital, Kirov, Russia

Резюме

При проведении динамического наблюдения обобщены клинические и лабораторные данные 194 больных инфекционным мононуклеозом Эпштейна – Барр этиологии различных возрастных групп. В сравнительном аспекте выявлена идентичность симптоматики. Наряду с этим, обнаружена зависимость некоторых клинико-лабораторных показателей от возраста пациентов. У больных дошкольного и школьного возраста чаще регистрировались фебрильная лихорадка, снижение аппетита, налеты на миндалинах, впервые появившийся храп во сне, гепатоспленомегалия. Для подростков и взрослых более характерны желтуха, выраженная мононуклеарная реакция и синдром цитоллиза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, вирус Эпштейна – Барр, клиника, лабораторные показатели.

Abstract

During the dynamic observation, clinical and laboratory results of 194 patients with infectious mononucleosis of Epstein-Barr etiology of different age groups were summarized. In the comparative aspect, the identity of the symptoms is revealed. Along with this, the dependence of some clinical and laboratory parameters on the age of patients was found. Patients with preschool and school age often registered febrile fever, decreased appetite, raids on tonsils, the first appeared «snoring in a dream», hepatosplenomegaly. For teenagers and adults, icterus, a pronounced mononuclear response and cytolysis syndrome are more common.

Key words: infectious mononucleosis, EBV, clinic, laboratories results.

Введение

Практически во всех регионах России, включая Кировскую область, отмечается рост заболеваемости инфекционным мононуклеозом. Антитела к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) выявляются у 85 – 95% населения земного шара [1]. Доля детей в структуре заболеваемости инфекционным мононуклеозом достигает 70 – 80% [2]. Материнские антитела защищают грудного ребенка только в первые месяцы жизни. В 2 – 3 месяца уже может произойти первичное инфицирование, а в 6 месяцев – развиться манифестная форма заболевания [3]. Максимальная заболеваемость приходится на возраст от 4 до 8 лет. У лиц старше 30 – 40 лет заболевание встречается не более чем в 1% случаев [4]. Установлено, что к реактивации инфекции более склонны дети раннего и дошкольного возраста [1]. Полиморфизм и постепенное развитие клинической симптоматики инфекционного мононуклеоза нередко вызывает диагностические трудности, особенно у детей раннего возраста [5]. Выраженность клинических проявлений инфекционного мононуклеоза, характер осложнений, гема-

тологических и биохимических изменений зависят от возрастных и гендерных особенностей [6].

Цель исследования – провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей инфекционного мононуклеоза у взрослых и детей разного возраста на современном этапе.

Материалы и методы

Проанализировано течение инфекционного мононуклеоза, вызванного ВЭБ, у 194 больных в возрасте от 4 месяцев до 45 лет, госпитализированных в Кировскую инфекционную клиническую больницу в 2006 – 2015 гг. В первую группу вошли 78 детей в возрасте от 4 месяцев до 3 лет, из них 56 мальчиков и 22 девочки. Во второй группе в возрасте с 4 до 7 лет было 56 детей, из них 33 мальчика и 23 девочки. Третья группа составила 23 человека в возрасте от 8 до 14 лет, из них 11 мальчиков и 12 девочек. В четвертую группу были включены 37 больных в возрасте от 15 до 45 лет, из них 21 мужчина, 16 женщин.

Диагноз инфекционного мононуклеоза ставился на основании характерных клинических симптомов, появления в общем анализе крови атипичных мононуклеаров, обнаружения IgM к капсидному (VCA) и IgG к раннему антигену (EA) ВЭБ.

Для оценки исследуемых показателей применялись методы вариационной статистики. Определяли следующие величины: среднюю арифметическую (M), относительный показатель в % (P), среднюю ошибку арифметического вариационного ряда и ошибку репрезентативности ($m_{M'}$ и m_p). Достоверность различий между средними величинами определялась с использованием параметрического критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

В Кировской области показатель заболеваемости инфекционным мононуклеозом с 5,2 на 100 000 населения в 2004 г. вырос до 35,5 в 2016 г. (рис.).

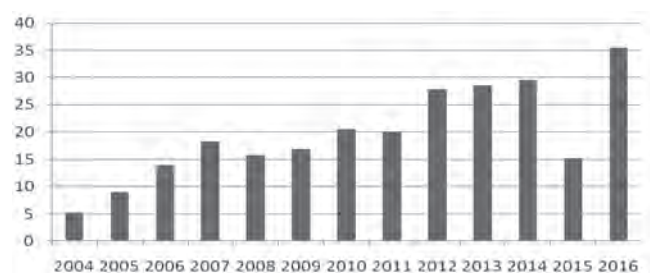


Рис. Заболеваемость (на 100 тыс. населения) инфекционным мононуклеозом ВЭБ-этиологии в Кировской области в 2004 – 2016 гг.

Среди пациентов, госпитализированных в Кировскую инфекционную клиническую больницу за последние 10 лет с диагнозом «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии», преобладали дети (62,4%), из них самой многочисленной оказалась группа в возрасте от 4 месяцев до 3 лет (табл. 1).

Лиц мужского пола как среди детей, так и среди взрослых госпитализировали чаще, чем лиц женского пола ($63,7 \pm 3,8\%$ и $56,8 \pm 8,1\%$).

Таблица 1

Возрастная структура госпитализированных больных ВЭБ-инфекцией

Группы больных	Число больных		Достоверность различий P
	абс.	%	
4 мес. – 3 года (1)	78	$40,2 \pm 3,5$	$1 - 2, 2 - 4, 3 - 4 < 0,05$
4 – 7 лет (2)	56	$28,9 \pm 3,3$	
8 – 14 лет (3)	23	$11,9 \pm 2,3$	$1 - 3, 1 - 4, 2 - 3 < 0,001$
Подростки и взрослые 15 – 45 лет (4)	37	$19,1 \pm 2,8$	
Всего	194	100	

Все больные инфекционным мононуклеозом поступали в стационар на первой неделе болезни ($5,2 \pm 0,4$ день болезни). Начало заболевания у преобладающей части пациентов было острым ($71,8 \pm 5,1\%$). У большинства больных диагностирована средняя степень тяжести заболевания, при этом наиболее часто тяжелая степень тяжести болезни зарегистрирована у детей в возрасте от 8 до 14 лет (табл. 2).

Самым частым симптомом инфекционного мононуклеоза было повышение температуры до фебрильных цифр, наблюдаемое у детей от 4 месяцев до 14 лет в два раза чаще по сравнению со взрослыми. Снижение аппетита также было более характерно для детей (табл. 3).

Поражение носоглотки проявлялось заложенностью носа при незначительной выраженности экссудативного компонента, хриплым дыханием открытым ртом, впервые появившимся храпом во сне. Последний симптом наблюдался у большинства детей и не зафиксирован у взрослых. Поражение ротоглотки сопровождалось болями в горле, которые были более выражены у больных старших возрастных групп. С первых дней заболевания выявлены налеты на миндалинах у большинства больных, достоверно чаще встречающиеся у детей, чем у взрослых. Увеличение лимфатических узлов было выявлено у всех детей, при

Таблица 2

Клинические особенности ВЭБ-мононуклеоза в зависимости от возраста

Признак	Группы больных				Достоверность различий P
	4 мес. – 3 года $n = 78$ (1)	4 – 7 лет $n = 56$ (2)	8 – 14 лет $n = 23$ (3)	15 – 45 лет $n = 37$ (4)	
Острое начало заболевания, %	$71,8 \pm 5,1$	$75,0 \pm 5,8$	$65,2 \pm 10,2$	$70,3 \pm 7,5$	$> 0,05$
Средняя степень тяжести, %	$100,0 \pm 0$	$89,3 \pm 4,1$	$78,3 \pm 8,8$	$97,3 \pm 2,7$	$1 - 2 < 0,01$ $1 - 3 < 0,05$
Тяжелая степень тяжести, %	0	$10,7 \pm 4,1$	$21,7 \pm 8,8$	$2,7 \pm 2,7$	$1 - 2 < 0,01$ $1 - 3, 3 - 4 < 0,05$

Таблица 3

Клинические признаки ВЭБ-инфекции в разных возрастных группах пациентов

Признак	Группы больных				Достоверность различий Р
	4 мес. — 3 года n = 78 (1)	4–7 лет n = 56 (2)	8–14 лет n = 23 (3)	15–45 лет n = 37 (4)	
Фебрильная температура, %	83,3±4,2	83,9±4,9	82,6±8,1	40,5±8,1	1–4, 2–4, 3–4 < 0,001
Снижение аппетита, %	70,5±5,2	71,4±6,0	56,5±10,6	10,8±5,1	1–4, 2–4, 3–4 < 0,001
Боли в горле, %	23,1±4,8	51,8±6,7	86,9±7,2	91,9±4,5	1–2, 1–3, 1–4, 2–3, 2,4 < 0,001
Впервые появившийся храп во сне, %	83,3±4,2	75,0±5,8	65,2±10,1	0	1–4, 2–4, 3–4 < 0,001
Налеты на миндалинах, %	76,9±4,8	75,0±5,8	78,3±8,8	45,9±8,2	1–4, 2–4, 3–4 < 0,01
Увеличение лимфатических узлов, %	100	100	100	77,8±9,9	1–4, 2–4, 3–4 < 0,05
Сыпь, %	19,2±4,5	21,4±5,8	21,7±8,8	10,8±5,1	>0,05

этом лимфаденопатия носила генерализованный характер. Более значительно увеличивались подчелюстные и заднешейные лимфатические узлы, достигая 2–4 см, иногда образуя конгломераты. Нередко увеличение лимфатических узлов шейной группы опережало появление изменений в ротоглотке. Реже полиаденопатия выявлялась у подростков и взрослых.

Умеренная желтуха выявлена только в группе у взрослых пациентов (8,1±4,5%).

Из более редких клинических симптомов, встречающихся при инфекционном мононуклеозе, отмечена пятнисто-папулезная сыпь, которая более характерна для детского возраста (см. табл. 3).

Выраженность гепатолиенального синдрома, наблюдавшегося с первых дней болезни и достигавшего максимума развития к 6–7-му дню, четко зависела от возраста больных. У детей увеличение печени отмечено в три раза чаще, чем у взрослых (табл. 4). Увеличение селезенки у детей от 4 до 14 лет отмечено втрое чаще, чем у взрослых (см. табл. 4).

Итак, в результате анализа клинической картины заболевания установлено, что для больных более раннего возраста характерны: фебрильная лихорадка, снижение аппетита, увеличение лимфатических узлов, налеты на миндалинах, затруднение носового дыхания, сыпь, возникновение

такого характерного симптома, как «впервые появившийся храп во сне», более выраженное увеличение печени и селезенки. В работе Р.В. Ремезковой с соавт. [7] также указывается на преобладание респираторного синдрома у детей раннего возраста. С увеличением возраста чаще встречались желтуха и гепатит.

Выявленные изменения в крови у больных разных возрастных групп были однотипны. Изменения общего анализа крови характеризовались лейкоцитозом и появлением атипичных мононуклеаров, которые достоверно чаще встречались у взрослых, чем у детей первых лет жизни. В работе Г.П. Мартыновой и др. [8] также указывается, что у детей дошкольного возраста в последние годы особенностью инфекционного мононуклеоза является умеренная выраженность общей мононуклеарной реакции. Показатели СОЭ достоверно более увеличены у детей раннего возраста по сравнению с другими группами больных (табл. 5).

У взрослых на фоне ВЭБ-инфекции возможны также существенные изменения в общем анализе крови с гетероиммунной тромбоцитопенической пурпурой, гипохромной анемией и геморрагическим синдромом [9].

Уровень общего билирубина был незначительно повышен у 4 больных первой (2,6±1,8%) и

Таблица 4

Частота гепатолиенального синдрома у больных ВЭБ-мононуклеозом в зависимости от возраста

Признак	Группы больных				Достоверность различий Р
	4 мес. — 3 года n = 78 (1)	4–7 лет n = 56 (2)	8–14 лет n = 23 (3)	15–45 лет n = 37 (4)	
Гепатомегалия, %	98,7±1,3	96,4±2,5	95,7±4,3	32,4±7,7	1–4, 2–4, 3–4 < 0,001
Спленомегалия, %	28,2±5,1	41,1±6,6	47,8±10,6	13,5±5,6	2–4, 3–4 < 0,01

Таблица 5

**Основные показатели гемограммы у больных инфекционным мононуклеозом
в различных возрастных группах**

Показатель	Группы больных				Достоверность различий Р
	4 мес. — 3 года n = 78 (1)	4 — 7 лет n = 56 (2)	8 — 14 лет n = 23 (3)	15 — 45 лет n = 37 (4)	
Лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$	10,6 $\pm$ 0,5	9,8 $\pm$ 0,5	10,3 $\pm$ 0,9	13,2 $\pm$ 1,2	1 — 4, 2 — 4 < 0,01
Лимфоциты, %	44,9 $\pm$ 1,8	40,1 $\pm$ 2,2	42,1 $\pm$ 3,2	45,9 $\pm$ 4,2	>0,05
Атипичные мононуклеары, %	6,6 $\pm$ 0,8	10,9 $\pm$ 1,4	10,4 $\pm$ 1,9	16,3 $\pm$ 1,9	2 — 4, 3 — 4 < 0,05 1 — 4 < 0,001
СОЭ, мм/ч	22,8 $\pm$ 1,4	20,4 $\pm$ 1,6	16,7 $\pm$ 1,6	15,1 $\pm$ 1,4	2 — 4 < 0,05 1 — 3 < 0,01 1 — 4 < 0,001

второй (3,6 $\pm$ 2,5%) групп, у 7 взрослых пациентов (18,9 $\pm$ 6,4%). У пациентов третьей группы показатели уровня общего билирубина не превышали норму. Функциональные пробы печени показали, что синдром цитолиза у взрослых, по сравнению с детьми, встречался достоверно чаще. Повышение значений тимоловой пробы более выражено в старших возрастных группах (табл. 6).

У больных с изменениями функциональных проб печени отмечался более выраженный синдром гепатомегалии. У пациентов более старшего возраста чаще наблюдалась желтуха, более выражены мононуклеарная реакция и синдром цитолиза, что согласуется с данными С.Л. Банновой [10].

Заслуживает внимания приведенный ниже клинический пример, демонстрирующий особенности инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии у пациента в возрасте до года.

Клинический случай

Больной М., 8 месяцев, поступил в Кировскую инфекционную клиническую больницу 30.09.2016 г. на 4-й день заболевания в состоянии средней степени тяжести с диагнозом «Острое респираторное заболевание». Контакт с инфекционными больными не установлен.

Из анамнеза болезни: заболел остро, повысилась температура до фебрильных цифр, после приема лекарств наблюдалась однократная рвота. Все дни температура 39,5°C. Получал флемоксин, генферон, зодак, жаропонижающие средства.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от II нормально протекавшей беременности, II срочных родов, вес при рождении 3770 г, длина тела 53 см. Грудное вскармливание до настоящего времени. Ранее не болел. Привит по возрасту. Аллергоанамнез спокоен.

При поступлении состояние больного средней степени тяжести. При осмотре активен, капризен. Appetit снижен, пьет охотно. Сознание ясное. Правильного телосложения. Удовлетворительного питания. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Яркая гиперемия миндалин, дужек, задней стенки глотки. Небные миндалины увеличены до 2 степени. Единичные налеты на миндалинах белого цвета, за пределы миндалин не выходят, отека нет, снимаются, поверхность миндалин после снятия налета не кровоточит. Язык чистый, влажный. Подчелюстные, заднешейные лимфатические узлы до 3 — 10 мм, множественные, безболезненные, кожа над ними не изменена. Большой родничок 3 $\times$ 3 см, на уровне костных

Таблица 6

Различия в лабораторных показателях функций печени в зависимости от возраста

Показатель	Группы больных				Достоверность различий Р
	4 мес. — 3 года n = 78 (1)	4 — 7 лет n = 56 (2)	8 — 14 лет n = 23 (3)	15 — 45 лет n = 37 (4)	
Общий билирубин, мкмоль/л	7,1 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 0,9	27,3 $\pm$ 2,9	1 — 4, 2 — 4, 3 — 4 < 0,001
АСТ, ЕД/л	33,7 $\pm$ 1,8	40,8 $\pm$ 6,6	42,9 $\pm$ 6,7	64,5 $\pm$ 12,7	1 — 4 < 0,05
АЛТ, ЕД/л	22,5 $\pm$ 2,2	42,6 $\pm$ 8,3	66,8 $\pm$ 16,9	96,7 $\pm$ 12,2	1 — 2 < 0,05 1 — 3 < 0,01 1 — 4, 2 — 4 < 0,001
Тимоловая проба, ЕД SH	4,4 $\pm$ 0,2	5,1 $\pm$ 0,4	5,4 $\pm$ 0,7	5,7 $\pm$ 0,5	1 — 4 < 0,05

краев. Тоны сердца ритмичные, ЧСС до 124 в мин, АД 100/60 мм рт. ст. Дыхание жестковатое, хрипов нет, ЧД 34 в мин. Живот мягкий, безболезненный. Печень на 1 см выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

При наблюдении в стационаре температура у ребенка сохранялась в течение 4 дней болезни, улучшение аппетита с 8-го дня болезни, налеты на миндалинах определялись до 6-го дня болезни, печень выступала на 1 см из-под края реберной дуги, затем определялся только край, стул был 2–3 раза в сутки до 7-го дня болезни, затем 1 раз. На 5-й день болезни отмечено появление мелкой розовой сыпи в области лица и туловища, которая на следующий день стала пятнисто-папулезной, не сопровождалась зудом и угасла без пигментации и шелушения на 9-й день болезни, однако на 10-й день болезни сыпь появилась вновь, яркая, пятнисто-папулезная и точечная, исчезла со слабо выраженной пигментацией на 13-й день болезни.

Общий анализ крови от 23.09.2016 г. (взят накануне заболевания): количество лейкоцитов $5,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $4,27 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 128 г/л, п/я — 2%, с/я — 36%, эозинофилы — 1%, лимфоциты — 53%, моноциты — 8%, СОЭ — 8 мм/ч.

Общий анализ крови от 01.10.2016 г. (5-й день болезни): количество лейкоцитов $7,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов $4,07 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин снижен до 108 г/л, тромбоциты $233 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 1%, с/я — 8%, эозинофилы — 1%, лимфоциты — 77%, моноциты — 13%, СОЭ — 8 мм/ч.

Общий анализ крови от 10.10.2016 г. (14-й день болезни): количество лейкоцитов $18,35 \times 10^9/\text{л}$, эритроцитов — $4,26 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 111 г/л, тромбоциты $798 \times 10^9/\text{л}$, п/я — 1%, с/я — 16%, лимфоциты — 69%, моноциты — 7%, плазматические клетки — 1%, атипичные мононуклеары — 6%, СОЭ — 8 мм/ч.

Биохимический анализ крови от 01.10.2016 г. (5-й день болезни): АЛТ — 30,1 ед/л, АСТ — 100,3 ед/л, тимоловая проба — 8,0, общий билирубин — 5,1 мкмоль/л, креатинин — 40,4 ммоль/л, мочевины — 3,04 ммоль/л, общий белок — 71,8 г/л, альбумины — 47,5 г/л, СРБ — 154,1 мг/л.

Биохимический анализ крови от 10.10.2016 г. (14-й день болезни): АЛТ — 32,5 ед/л, АСТ — 52,9 ед/л, КФК — 77,2 ед/л.

Результаты анализа крови методом ИФА на цитомегаловирусную инфекцию, токсоплазмоз, краснуху — отрицательные; анализ кала при применении ПЦР на энтеровирусы — антигены не обнаружены.

Результат анализа крови методом ИФА на анти-тела к вирусу Эпштейна — Барр от 03.10.2016 г. (7-й день болезни) — отрицательные; от 10.10.2016 г. (14-й день болезни): IgM-VCA (+), IgG-EA (-), IgG-NA (-).

При бактериологическом исследовании слизи из носа и ротоглотки дифтерийная палочка не обнаружена. Посев со слизистой полости рта на

флору 01.10.2016 г. — рост *Citrobacter freundii* ремолитической (чувствительной к гентамицину, цефалеперазону, имипенему, цефтазидиму, мофсифлоксацину).

Общий анализ мочи от 01.10.2016 г.: белок — 0,195 г/л, лейкоциты — 10–12 в поле зрения, цилиндры гиалиновые 0–3, лейкоцитарные до 3–5–7 в поле зрения. Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты $0,4 \times 10^6/\text{л}$, эритроциты не обнаружены. Бактериологическое исследование кала — патогенных микробов кишечной группы не обнаружено.

ЭКГ от 04.10.2016 г. — синусовый ритм, ЧСС 128 в минуту, горизонтальное положение электрической оси сердца. ЭКГ в пределах нормы.

Поставлен клинический диагноз:

Основной: «Инфекционный мононуклеоз, вызванный ВЭБ, средней степени тяжести».

Осложнения: «Острый тонзиллит, вызванный цитробактером. Анемия I степени».

Проведено лечение: режим 1. Стол — грудь матери. Антибактериальная терапия: цефатаксим 400 мг 2 раза в сутки 7 дней, виферон 150 тыс. ЕД 2 раза в день. Бицидубактерин 10 доз в день 4 дня, зодак 5 капль один раз в день 10 дней. Обработка ротоглотки раствором хлоргексидина. Неоосмектин 1 порошок в день.

Ребенок выписан с улучшением на 14-й день болезни в удовлетворительном состоянии. Аппетит, сон в норме.

ВЭБ-инфекция у данного пациента сопровождалась такими характерными для детей первого года проявлениями, как средняя степень тяжести, кратковременное и умеренно выраженное повышение температуры тела, затруднение носового дыхания, храп во сне, гиперемия задней стенки глотки, отсутствие сплошных налетов на миндалинах, незначительное увеличение периферических лимфатических узлов, пятнисто-папулезная сыпь, увеличение печени, диарея, умеренный лейкоцитоз, лимфоцитоз, незначительное количество атипичных мононуклеаров, анемия. Наличие экзантемы у ребенка спровоцировано применением в начале заболевания аминопенициллина — флемоксина. Манифестация ВЭБ-инфекции в данном случае происходила при отсутствии факторов риска по развитию иммунологической недостаточности.

Таким образом, знание многообразия клинических форм и особенностей ВЭБ-инфекции в различные возрастные периоды способствует своевременной диагностике заболевания и определению правильной тактики ведения больных.

Выводы

1. Клиника инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии имеет возрастные особенности.

2. У детей первых трех лет жизни ВЭБ-инфекция характеризуется менее отчетливой клинической

симптоматикой с преобладанием средней степени тяжести заболевания и незначительным количеством атипичных мононуклеаров. С другой стороны, чаще встречается храп во сне как признак развившегося аденоидита.

3. У детей, в отличие от подростков и взрослых, чаще регистрируются фебрильная лихорадка, снижение аппетита, налеты на миндалинах, лимфаденит, гепатомегалия, увеличение СОЭ.

4. У взрослых чаще наблюдаются изменения лабораторных показателей в виде лейкоцитоза, появления атипичных мононуклеаров, повышения общего билирубина. С увеличением возраста пациентов чаще регистрируются боли в горле и синдром цитолиза.

Литература

1. Хмилевская С.А. Клинико-эпидемиологические аспекты инфекционного мононуклеоза у детей / С.А. Хмилевская, И.А. Зайцева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2010. — Т.54, № 5. — С. 45—50.
2. Руководство по инфекционным болезням в 2 кн. / под ред. акад. РАМН проф. Ю.В. Лобзина, проф. К.В. Жданова. — 4-е изд., доп. и перераб. — СПб.: Фолиант, 2011. — Кн. 2. — 744 с.
3. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study / Imran Mahmud [et al.] // BMC Infect Dis. — 2011. — V/11/-P/51.
4. Шарипова, Е.В. Герпес-вирусные инфекции и инфекционный мононуклеоз (обзор литературы) / Е.В. Шарипова, И.В. Бабаченко // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 5.
5. Баранова, И.П. Клинико-патогенетическая диагностика инфекционного мононуклеоза / И.П. Баранова, Д.Ю. Кумраева // Инфекционные болезни. — 2016. — № 4. — С. 104—107.
6. Баранова, И.П. Клинические особенности инфекционного мононуклеоза в зависимости от возраста и этиологии заболевания / И.П. Баранова, Д.Ю. Кумраева, О.Н. Лесина // Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С. 25—28.
7. Ремезкова, Р.В. Клиника Эпштейн-Барр-инфекции у детей в возрастном аспекте / Р.В. Ремезкова [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — № 4. — С. 62—64.
8. Мартынова, Г.П. Клинико-лабораторная характеристика инфекционного мононуклеоза у детей / Г.П. Мартынова [и др.] // Лечение и профилактика. — 2015. — № 4(16). — С. 29—34.
9. Бондаренко, А.А. ВЭБ-инфекция у взрослых в Кировской области / А.А. Бондаренко [и др.] // Вятский медицинский вестник. — 2014. — № 3-4. — С. 8—11.
10. Баннова, С.А. Возрастные клиничко-иммунологические аспекты инфекционного мононуклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.А. Баннова. — СПб.: 2010. — 21 с.

References

1. Hmylevskaja S.A., Zajceva I.A. Clinical and epidemiological aspects of infectious mononucleosis in children. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2010; 54(5): 45-50. (In Russ.)
2. Lobzin Ju.V., Zhdanov K.V. Guidance to Infectious Diseases. St. Petersburg, Folio, 2011, 744 p. (In Russ.)
3. Imran Mahmud et al. Maternal and perinatal factors associated with hospitalised infectious mononucleosis in children, adolescents and young adults: record linkage study. *BMC Infect Dis*. 2011; 11;51.doi: 10.1186/1471-2334-11-51
4. Sharipova E.V., Babachenko I.V. Herpesvirus infection and infectious mononucleosis. *Journal Infectology*. 2013;5(2):5. (In Russ.)
5. Baranova I.P., Kurmaeva D.Ju. Clinical and pathogenetic diagnostics of infectious mononucleosis. *Infectious Diseases*. 2016;4:104-107. (In Russ.)
6. Baranova I.P., Kurmaeva D.Ju., Lesina O.N. Clinical features of infectious mononucleosis depending on the age and disease etiology. *Detskiye infektsii*. 2010;4:25-28. (In Russ.)
7. Remezko R.V., Savina O.G., Rybachenko L.I., Terpu-gova M.A. et al. Epstein-Barr infection at children in age aspect. *Pacific Medical Journal*. 2008; 4: 62-64 (In Russ.)
8. Martynova G.P., Bogvilene Ja.A., Iskra I.P., Stroganova M.A., Gura O.A., Sokolova O.A. The clinical laboratory characteristic of infectious mononucleosis in children. *Disease Treatment and Prevention*. 2015; 4(16): 29-34. (In Russ.)
9. Bondarenko A.L., Savinykh M.V., Baramzina S.V., Savinykh N.A., Kaluzhskich T.I., Khlebnikova N.V. EBV infection in adult residents of Kirov region. *Medical Newsletter of Vyatka*. 2014; 3-4: 8-11 (In Russ.)
10. Bannova S.L. Vozrastnye kliniko-immunologicheskie aspekty infekcionnogo mononukleozu Jepshtejna-Barr virusnoj etologii na sovremennom jetape. [Age-related clinical and immunological aspects of infectious mononucleosis of Epstein-Barr virus regulation in the modern world] [extended abstract of candidate's thesis] St.Petersburg, 2010, 21 p. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Бондаренко Алла Львовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: al.bond@mail.ru

Савиных Максим Валерьевич — доцент кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: savinykh.maks@mail.ru

Савиных Наталия Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: nat.savinih@yandex.ru.

Калужских Татьяна Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: tatianaigorevna@yandex.ru

Хлебникова Наталья Владимировна — ассистент кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8332)33-03-98, e-mail: natali.khlebnikova.75@mail.ru

Малкова Лариса Викторовна — заведующая 1-м отделением Кировской инфекционной клинической больницы; тел.: 8(8332) 35-68-39

Рябова Нина Владимировна — врач-ординатор 1-го отделения Кировской инфекционной клинической больницы; тел.: 8 (8332) 35-68-39.

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У ДЕТЕЙ ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

Т.С. Березовская, Н.А. Миromanova

Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

Diagnostic meaning of determination of homocystein in the blood serum in children with neuroinfections

T.S. Berezovskaya, N.A. Miromanova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

Резюме

Цель: определить уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях.

Материалы и методы: методом иммуноферментного анализа проведено исследование сыворотки крови 60 детей с вирусными и бактериальными нейроинфекциями для оценки гомоцистеинемии как маркера эндотелиальной дисфункции.

Результаты: при интерпретации результатов установлен средний уровень гипергомоцистеинемии у пациентов при бактериальных и вирусных нейроинфекциях. Наибольшие показатели гомоцистеина в сыворотке крови отмечены при бактериальных нейроинфекциях, особенно при наличии признаков менингоэнцефалита и пневмококковой этиологии заболевания. Зависимости изменения уровня гомоцистеинемии от пола больных детей не выявлено.

Заключение: нейроинфекции у детей, независимо от причины, сопровождаются гипергомоцистеинемией, свидетельствуя о наличии активации эндотелия при данной патологии, более выраженной в случае бактериальной этиологии инфекционного процесса и сочетанном поражении оболочек и вещества головного мозга.

Ключевые слова: гомоцистеин, дисфункция эндотелия, нейроинфекции, дети.

Abstract

The aim of the study was to determine the serum level of homocysteine in children with neuroinfections.

Materials and methods: A blood serum assay of 60 children with viral and bacterial neuroinfections was performed using the enzyme immunoassay to evaluate homocysteinemia as a marker of endothelial dysfunction.

Results: In interpreting the results, the average level of hyperhomocysteinemia in patients with bacterial and viral neuroinfections was established. The highest homocysteine levels in serum were observed in bacterial neuroinfections, especially in the presence of signs of meningoencephalitis and pneumococcal etiology of the disease. Dependence of changes in the level of homocysteinemia from the sex of sick children was not revealed.

Conclusion: Neuroinfections in children, regardless of the cause, are accompanied by hyperhomocysteinemia, indicating the presence of endothelial activation in this pathology, more pronounced in the case of a bacterial etiology of the infectious process and the combined lesion of the soft dura mater and the brain substance.

Key words: homocysteine, endothelial dysfunction, neuroinfections, children.

Введение

До настоящего времени сохраняется актуальность углубленного изучения нейроинфекций, что связано с высоким риском развития тяжелых и осложненных форм, большим процентом инвалидизации пациентов и возможным летальным исходом [1, 2]. Тяжесть нейроинфекций зависит как от этиологии заболевания, так и от возраста пациента. Наиболее тяжело нейроинфекции протекают у детей раннего возраста ввиду быстрого развития у них осложнений, таких как отек головного мозга и судорожный синдром. На течение и исход данного заболевания в детском возрасте существенное влияние оказывает выраженность интратекального воспаления, обуславливающего гемолитическую циркуляторные и ишемические нарушения мозга [3]. Состояние сосудов центральной нервной системы,

прежде всего сосудистого эндотелия, также играет ведущую роль в формировании защитных и патологических процессов при нейроинфекциях.

В настоящее время эндотелий рассматривается как активная метаболическая система, поддерживающая сосудистый гомеостаз путем осуществления разнообразных функций (модуляция сосудистого тонуса, регуляция хемотаксических, репаративных и воспалительных процессов в ответ на локальное повреждение, формирование внеклеточного матрикса) [4]. Принимая во внимание широкий спектр причин, приводящих к изменению нормального функционирования сосудистого эндотелия, на сегодняшний момент удалось установить, что эндотелиальная дисфункция является неизменным патогенетическим звеном широкого круга заболеваний и состояний [5–7].

Одним из маркеров дисфункции эндотелия является изменение уровня гомоцистеина, представляющий собой заменимую цитотоксичную и нейротоксичную аминокислоту, которая присутствует во всех клетках организма и плазме крови в незначительном количестве. Гомоцистеин — продукт реакции трансметилирования; в плазме крови приблизительно 80% его находится в связанном с альбумином состоянии, около 1% в свободной форме, остальная часть присутствует в виде дисульфидов с цистеином, гомоцистеином (гомоцистин) и другими соединениями. Все гомоцистеин-содержащие производные определяются понятием «общий гомоцистеин» плазмы крови [8]. Уровень содержания гомоцистеина в плазме крови человека зависит от возраста, пола, питания и наследственных факторов. Известно, что у мужчин показатели данной аминокислоты выше, чем у женщин; во время беременности уровень гомоцистеина снижается в два раза и восстанавливается до обычного уровня только после родов. У детей содержание гомоцистеина в плазме крови значительно ниже, чем у взрослых: так, у детей до 12 лет, независимо от пола, физиологической нормой считается уровень до 5 мкмоль/л. В период полового созревания уровень гомоцистеинемии составляет у девочек до 6 мкмоль/л, у мальчиков до 7 мкмоль/л.

Для оценки рисков развития патологических состояний принято выделять величины гомоцистеинемии: низкий уровень — содержание гомоцистеина в плазме крови ≤ 7 мкмоль/л, средний — от 8 до 11 мкмоль/л, высокий — от 12 до 16 мкмоль/л и очень высокий — более 17 мкмоль/л [8]. Нарушения утилизации данной аминокислоты при воздействии патологических факторов приводят к накоплению в организме продуктов окисления гомоцистеина и развитию патологических эффектов, прежде всего к быстрой травматизации клеток эндотелия с развитием их дисфункции [9]. Роль гомоцистеинемии доказана при гипертензии, атеросклерозе, патологии плода и плаценты [10], а также панкреатите и панкреонекрозе [11, 12]. Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что уровень гомоцистеинемии может служить самостоятельным маркером патогенетических изменений при некоторых нозологических едини-

цах. Однако исследование данного показателя при нейроинфекциях у детей остается изученным недостаточно.

Цель исследования — определить уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях.

Материалы и методы

Исследовано 60 образцов сыворотки крови детей с нейроинфекциями вирусной и бактериальной этиологии (по 30 человек в каждой группе), получавших лечение в Краевой клинической инфекционной больнице (г. Чита, Забайкальский край) в период с 2008 по 2014 г. Контрольную группу составили 20 здоровых детей аналогичного возраста (табл. 1).

Характеристика группы с бактериальными нейроинфекциями. Поражение нервной системы чаще протекало с изолированным воспалением оболочек головного мозга, признаки менингоэнцефалита наблюдались в 16,6% случаев (5 больных). Этиологические причины бактериальных нейроинфекций: *Neisseria meningitidis* (*N.meningitidis*) — 56,7% (17 пациентов), *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) — 6,7%, *Haemophilus influenzae b* (*Hib*) — 6,7%, сочетание *N. meningitidis* и *S. pneumoniae* — 3,3%. В 26,6% (8 случаев) этиологию бактериальной нейроинфекции установить не удалось. При менингококковой инфекции наблюдалось сочетание поражения нервной системы с септициемией (15 больных). При пневмококковой, гемофильной и в случае не верифицированных нейроинфекций наблюдалось только изолированное поражение оболочек головного мозга и/или вещества головного мозга. Изменения цереброспинальной жидкости характеризовались выраженным цитозом (1115 ± 693 клетки в мкл), нейтрофильного характера ($80 \pm 10,9\%$), уровень белка составил $0,29 \pm 0,06$ г/л.

Характеристика группы с вирусными нейроинфекциями. Этиологическими агентами вирусных нейроинфекций являлись неполиомиелитные энтеровирусы — (93,3%): Коксаки А9 — 7,1%, ЕСНО 6 — 21,4%, Коксаки В4 — 10,7%, Коксаки с комбинацией серотипов В2 и В4 — 3,6%, в остальных случаях типирования энтеровирусов не про-

Таблица 1

Клиническая характеристика групп исследуемых, $Me \pm SD$

Группа	Количество, n	Средний возраст, мес.	Распределение по полу (абс. ,%)	
			Девочки	Мальчики
Бактериальные нейроинфекции	30	$16 \pm 7,8$	17 (56,7%)	13 (43,3%)
Вирусные нейроинфекции	30	$72 \pm 17,9$	11 (36,7%)	19 (63,3%)
Контроль	20	$60 \pm 15,5$	10 (50%)	10 (50%)

водилось. Поражение нервной системы в этой группе протекало в виде поражения оболочек головного мозга. В половине случаев, помимо серозного менингита, у больных наблюдалось поражение слизистой оболочки ротоглотки (герпетическая ангина, фарингит). Изменения цереброспинальной жидкости характеризовались невысоким цитозом ($94,5 \pm 33,2$ клетки в 1 мкл), нейтрофильным характером ($68 \pm 18,9\%$) и нормальным содержанием белка $0,165 \pm 0,05$ г/л.

Для определения концентрации гомоцистеина (мкмоль/л) в крови пациентов проводилось исследование методом ИФА с использованием наборов фирмы «Axis-Shield» (Норвегия). Забор материала осуществлялся однократно в 1–2-е сут госпитализации. Исследования проводились в лаборатории экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии. Полученные результаты статистически обработаны в соответствии с рекомендациями по обработке данных медико-биологических исследований [13]. Количественные показатели выражены в виде среднего значения (Me) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между двумя независимыми совокупностями оценивалась с помощью критерия Манна – Уитни. Различия показателей считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови повышался относительно контроля во всех группах исследуемых (табл. 2).

Однако уровень гомоцистеина у пациентов при бактериальных нейроинфекциях регистриро-

вался на более высоких значениях по сравнению с группой больных при вирусных нейроинфекциях ($9,1 \pm 0,66$ мкмоль/л, $p = 0,01$).

Интересным фактом нашего исследования явилась констатация повышения уровня гомоцистеина и в группе здоровых детей, составив $5,14 \pm 0,71$ мкмоль/л. Данный показатель по общепринятой классификации гипергомоцистеинемии находится на пограничных значениях нормы и повышения, что требует дополнительных исследований для уточнения причин данного состояния у здоровых детей. При анализе показателей уровня гомоцистеина в сыворотке крови здоровых детей в зависимости от пола выявлено его повышение у мальчиков ($5,8 \pm 1,6$ мкмоль/л) относительно показателя девочек, который составил $4,2 \pm 1,14$ мкмоль/л, $p < 0,01$ (табл. 3).

Уровень гомоцистеинемии у мальчиков при бактериальных нейроинфекциях не отличался от показателей девочек (см. табл. 3).

Учитывая разнообразие этиологических причин бактериальных нейроинфекций, особый интерес представляло изучение содержания гомоцистеина в зависимости от вида возбудителя и клинических проявлений. Благодаря этому удалось выявить, что при изолированном менингококковом менингите содержание гомоцистеина составило $10,19 \pm 0,62$ мкмоль/л, что отличалось от аналогичных показателей у детей в случае развития комбинированных форм менингококковой инфекции ($8,91 \pm 0,64$ мкмоль/л, $p \leq 0,05$). При Hib-ассоциированном поражении центральной нервной системы гомоцистеинемия составила $9,34 \pm 1,3$ мкмоль/л, гнойных менингитах неуточненной этиологии – $8,31 \pm 0,98$ мкмоль/л. Более

Таблица 2

Содержание гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях, Me $\pm$ SD

Показатель	Бактериальные нейроинфекции, n = 30	Вирусные нейроинфекции, n = 30	Контроль, n = 20
Гомоцистеин, мкмоль/л	$9,1 \pm 0,66$	$8,42 \pm 0,53$	$5,14 \pm 0,71$
p	0,0001	0,0001	
p1		0,01	

p – статистическая значимость различий с группой контроля;

p1 – статистическая значимость различий между группами с вирусными и бактериальными нейроинфекциями.

Таблица 3

Уровень гомоцистеинемии в исследуемых группах в зависимости от пола, Me $\pm$ SD

Группа	Гомоцистеин, мкмоль/л		Статистическая значимость, p
	Девочки	Мальчики	
Бактериальные нейроинфекции, n = 30	$9,04 \pm 1,42$	$8,99 \pm 0,54$	0,05
Вирусные нейроинфекции, n = 30	$8,5 \pm 0,52$	$8,42 \pm 0,96$	0,05
Контроль, n = 20	$4,2 \pm 1,14$	$5,8 \pm 1,6$	0,01

высокие показатели гомоцистеина наблюдались при пневмококковой инфекции: так, его уровень в среднем составил $16,05 \pm 6,7$ мкмоль/л, значительно отличаясь не только от группы контроля, но и от показателей пациентов с иной этиологией нейроинфекции ($p < 0,001$). Максимальные значения гипергомоцистеинемии выявлены у пациента с клиникой менингоэнцефалита пневмококковой этиологии ($22,79$ мкмоль/л). Кроме того, содержание гомоцистеина в случае развития бактериального менингоэнцефалита ($17,2 \pm 3,9$ мкмоль/л) превышало аналогичные показатели пациентов с признаками изолированного бактериального менингита в 2 раза ($p < 0,001$), что может свидетельствовать о более интенсивном вовлечении в патологический процесс церебральных сосудов.

Уровень гомоцистеинемии у пациентов с изолированным поражением оболочек головного мозга, ассоциированного с вирусными агентами, составил $8,44 \pm 0,56$ мкмоль/л и не отличался от такового при комбинации серозного менингита с другими проявлениями энтеровирусной инфекции ($8,32 \pm 0,36$ мкмоль/л, $p \geq 0,05$). Известно, что повреждение сосудистого русла при нейроинфекционных заболеваниях является обязательным патогенетическим звеном в связи с преимущественно гематологическим путем распространения возбудителей [14]. Однако проникновение микроорганизмов через гематоэнцефалический барьер и их гематогенная интратекальная циркуляция могут обуславливать прямое или опосредованное поражение церебральных вен и артерий, приводя к развитию васкулопатий или васкулитов с признаками сосудистой дисфункции, играющей ключевую роль в характере течения и исходов патологического процесса. Выявленное нами повышение уровня гомоцистеина у детей при нейроинфекциях, даже при изолированном поражении вещества и оболочек головного мозга, подтверждают имеющиеся данные об активации эндотелия, вероятно, как результат развития церебральных васкулитов или васкулопатий [15]. Особую роль при этом играют агенты бактериального происхождения, так как имеют значительные факторы агрессии, благодаря которым они реализуют свои патогенные свойства и вызывают бурную ответную реакцию организма, в том числе и активацию эндотелия. В результате этого нарушается утилизация гомоцистеина и его производных, которые накапливаются в сосудистом русле и способствуют еще большему поражению сосудистого эндотелия. Поврежденные эндотелиальные клетки начинают потенцировать процессы тромбообразования, возникает тромбогенная активация всех компонентов системы гемостаза (сосудистой стенки, тромбоцитов, плазменно-коагуляционных звеньев), усугубляющие в конечном итоге ишемию тканей.

Полученные результаты свидетельствуют, что уровень гомоцистеина в сыворотке крови детей при нейроинфекциях может служить одним из диагностических критериев развития эндотелиальной дисфункции, в том числе для оценки тяжести течения инфекционного процесса.

Выводы

1. При бактериальных и вирусных нейроинфекциях повышенный уровень гомоцистеина в сыворотке крови у детей свидетельствует об активации эндотелия.
2. Наибольший уровень гомоцистеинемии регистрировался у детей при бактериальных нейроинфекциях, особенно ассоциированных с *Streptococcus pneumoniae*, а также в случае сочетанного поражения оболочек и вещества головного мозга.
3. Гипергомоцистеинемия у детей при бактериальных и вирусных нейроинфекциях не зависит от пола.

Литература:

1. Нейроинфекции у детей / под ред. Н. В. Скрипченко. — СПб.: Тактик-Студио, 2015. — 856 с.
2. Скрипченко, Н.В. Нейроинфекции у детей: тенденции и перспективы / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии. — 2016. — 4. — С. 9-22.
3. Сорокина, М.Н. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей / М.Н. Сорокина, Н.В. Скрипченко. — М.: Медицина, 2004. — 346 с.
4. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х.М. Марков // Кардиология. — 2005. — Т. 45, № 12. — С. 62–72.
5. Малеев, В.В. Система гемостаза и состояние эндотелия при инфекционной патологии / В.В. Малеев [и др.] // Инфекционные болезни. — 2009. — Т. 7, № 1. — С. 11–15.
6. Азаренок, А.А. Роль вируса гриппа и его поверхностных белков в развитии дисфункции эндотелия : автореф. дис. канд. биол. Наук / А.А. Азаренок. — СПб., 2014. — 29 с.
7. Миromanова, Н.А. Маркеры дисфункции эндотелия при осложненных и неосложненных формах гриппа у детей / Н.А. Миromanова, А.М. Миromanов // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 4 — С. 66–71.
8. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы: монография / А.В. Наумов. — Минск: Профес-сиональные издания, 2013. — 311 с.
9. Наумов, А.В. Гомоцистеин в патогенезе микроциркуляторных и тромботических осложнений / А.В. Наумов, Т.Н. Гриневич, В.М. Найдина // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2012. — Т. 49, № 4 — С. 9–19.
10. Клинические аспекты гиперцистеинемии: монография / под ред. В.А. Снежицкого, В.М. Пырочкина [и др.]. — ГрГМУ, 2011. — 292 с.
11. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink [et al.] // Pancreatology. — 2013. — 13. — Р. 1-15
12. Дунаевская, С.С. Значение гомоцистеинемии в оценке тяжести острого панкреатита / С.С. Дунаевская, Ю.С. Винник, Д.А. Антюфьева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник. — 2015. — №3. — С. 13–16.
13. Юнкеров, В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.

14. Скрипченко, Н.В. Клинико-лучевая диагностика церебральных васкулитов при нейроинфекциях у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2010. — №1. — С.101–106.

15. Скрипченко, Н.В. Инфекционные васкулиты: их роль в органной патологии / Н.В. Скрипченко, Т.Н. Трофимова, Е.С. Егорова // Журнал инфектологии. — 2010. — Т. 2, № 1. — С. 7–17.

References

1. Neuroinfections in children / Ed. N. V. Skripchenko. — SPb.: Tactic-Studio, 2015. — 856 p (in Russian).
2. Skripchenko, N.V. Neuroinfections in children: trends and perspectives. N.V. Skripchenko, M.V. Ivanova, A.A. Vilnitz, E.Yu. Skripchenko // Russian herald of perinatology. — 2016. — 4. — С.9-22 (in Russian).
3. Sorokina, M.N. Viral encephalitis and meningitis in children / M.N. Sorokina, N.V. Skripchenko. — Moscow: Medicine, 2004. — 346 p (in Russian).
4. Markov, H.M. Molecular mechanisms of vascular endothelial dysfunction / Kh.M. Markov // Cardiology. — 2005. — Т. 45, №12. — P. 62 — 72 (in Russian).
5. Maleev, V.V. The system of hemostasis and the state of the endothelium in infectious pathology / V.V. Maleev [and others] // Infectious diseases. — 2009. — Т.7, No. 1. — P. 11-15 (in Russian).
6. Azarenok, A.A. The role of the influenza virus and its surface proteins in the development of endothelial dysfunction: author's abstract. dis. Cand. Biol. Sciences / A.A. Azarenok. — St. Petersburg, 2014. — 29 p (in Russian).
7. Miromanova, N.A. Markers of endothelial dysfunction in complicated and uncomplicated forms of influenza in children

/ N.A. Miromanova, A.M. Mironov // Journal of Infectology. — 2016. — Т. 8, №4 — P. 66 — 71 (in Russian).

8. Homocysteine. Medico — biological problems: monograph / A.V. Naumov. — Minsk: Professional publications, 2013. — 311 s (in Russian).

9. Naumov, A.V. Homocysteine in the pathogenesis of microcirculatory and thrombotic complications / A.V. Naumov, TN Grinevich, V.M. Naidina // Thrombosis, hemostasis and rheology. — 2012. — Vol. 49, No. 4 — P. 9-19 (in Russian).

10. Clinical aspects of hypercysteinemia: monograph / ed. V.A. Snezhitsky, V.M. Pyrochkina [and others] — GrGMU, 2011. — 292p (in Russian).

11. Working Group IAP / APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP / APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis / M. Besselink [et al.] // Pancreatology. — 2013. — 13. — R. 1-15

12. Dunaevskaya, S.S. The importance of homocysteinemia in assessing the severity of acute pancreatitis / SS. Dunaevskaya, Yu.S. Vinnik, D.A. Antyufrieva // ENI Transbaikalian Medical Herald. — 2015. — № 3. — P. 13 — 16 (in Russian).

13. Yunkero, V.I. Mathematico — statistical processing of medical research data. Yunkero, S.G. Grigoryev. — SPb.: VM-EDA, 2005. — 292 p (in Russian).

14. Skripchenko, N.V. Clinical and radiation diagnosis of cerebral vasculitis in neuroinfections in children / N.V. Skripchenko, TN. Trofimova, E.S. Egorova, N.V. Morgatsky, E.A. Kosmacheva // Russian herald of perinatology and pediatrics. — 2010. — №1. — P.101-106 (in Russian).

15. Skripchenko, N.V. Infectious vasculitis: their role in organ pathogens / N.V. Skripchenko, TN. Trofimova, E.S. Egorova // Journal of Infectology. — 2010. — Т.2, №1. — P. 7 — 17 (in Russian).

Авторский коллектив:

Березовская Татьяна Сергеевна — ассистент кафедры детских инфекций Читинской государственной медицинской академии; тел.: 8(3022)35-43-24, факс 8(3022)32-30-58, e-mail: baranchygovats@mail.ru

Миromanova Наталья Анатольевна — заведующая кафедрой детских инфекций Читинской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3022)35-43-24, факс 8(3022)32-30-58, e-mail: detinf-chita@mail.ru

ОЦЕНКА КОНЦЕНТРАЦИИ РАСТВОРИМОГО РЕЦЕПТОРА CD14 В ПЛАЗМЕ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ ОПИАТОВ

А.Н. Холодная¹, Д.А. Лиознов^{1,2}, Е.А. Блохина¹, Т.С. Ярославцева¹, Е.М. Крупицкий³

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

²Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

³Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Россия

Levels of Plasma Soluble CD14 in HIV-infected opiate users

A.N. Kholodnaya¹, D.A. Lioznov¹, E.A. Blokhina¹, T.S. Yaroslavtseva¹, E.M. Krupitskiy³

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

²Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

³National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named after V.M. Bekhterev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Хроническая активация иммунной системы является одним из основных факторов патогенеза ВИЧ-инфекции. Значительная роль в хронической иммунной активации принадлежит транслокации бактериальных компонентов из кишечника в кровоток, в первую очередь липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Растворимая форма рецептора CD14 (sCD14) является маркером моноцитарной активации, индуцированной ЛПС. Гипотеза исследования: у больных ВИЧ-инфекцией потребление опиатов способствует усилению микробной транслокации из кишечника, проявляющейся более высокой концентрацией sCD14 в плазме крови.

Цель исследования: оценить влияние употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: у 351 больного ВИЧ-инфекцией определена концентрация растворимого рецептора CD14 в плазме в трёх временных точках: при включении в исследование, через 12 и 24 мес. Сопоставлены значения концентрации sCD14 в группах: 1) активных потребителей опиатов; 2) наркопотребителей, отрицающих употребление опиатов за последние 30 дней; 3) пациентов, отрицающих факт употребления опиатов в анамнезе.

Результаты: у активных опиатных наркопотребителей выявлено более высокое среднее значение концентрации sCD14 в плазме крови (2213 ± 596 нг/мл) в сравнении с пациентами, не употреблявшими опиаты за последние 30 дней (1930 ± 597 нг/мл), и лицами, отрицающими употребление опиатов (1915 ± 577 нг/мл) ($p < 0,001$).

Закключение: полученные результаты указывают, что у больных ВИЧ-инфекцией употребление опиатов приводит к усилению ЛПС-индуцированной моноцитарной активации, что, в свою очередь, свидетельствует о более интенсивной транслокации бактериальных компонентов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, микробная транслокация, sCD14, потребители инъекционных наркотиков, опиаты.

Abstract

Chronic immune activation is one of the main causes of HIV disease progression. Bacterial components passed to the bloodstream from the gut as a result of microbial translocation, are known to induce immune activation. Component of Gram-negative bacteria's cell walls, the lipopolysaccharide (LPS), is considered to be the major marker of microbial translocation. Through the activation of myeloid cells (predominantly monocytes) LPS causes the secretion of soluble CD14, thus making it a marker of LPS bioactivity. Besides sCD14 was shown to correlate with immune status in HIV-infected patients and to be an independent predictor of disease progression.

Hypothesis: opiates increase microbial translocation from the gut in HIV-infected patients that is manifested by a higher concentration of sCD14 in plasma.

Aim: to estimate the influence of opiate use on the level of sCD14 in plasma of HIV-infected patients.

Materials and methods. Longitudinal study of 351 HIV positive individuals. Concentration of sCD14, was evaluated at 3 time points: baseline, after 12 and 24 months. Following groups were studied: 1) current opiate users — opiate use within past 30 days; 2) opiate users, who denied consumption of opiates within past 30 days; 3) people claiming to never have used opiates.

Results. In dynamic assessment sCD14 mean was significantly higher in current opiate users ($2222,46 \pm 39,02$ ng/ml) against patients who denied opiates within past 30 days (1930 ± 597 ng/ml) and those, claiming to never have used opiates (1915 ± 577 ng/ml) ($p < 0,001$).

Conclusion. Opiate use in the course of HIV disease leads to increase in LPS induced monocyte activation which therefore signifies more intensive microbial translocation.

Key words: HIV, microbial translocation, sCD14, drug users, opiates.

Введение

Один из базовых патогенетических механизмов прогрессии ВИЧ-инфекции — хроническая активация иммунной системы, природа которой мультифакториальна. Весомый вклад в поддержание хронической иммунной активации вносит нарушение кишечного гомеостаза и, как следствие, транслокация бактериальных компонентов через повреждённый интестинальный барьер, в первую очередь липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов [1–3].

ВИЧ-ассоциированные факторы, способствующие микробной транслокации, включают нарушение эпителиальных межклеточных соединений, снижение числа CD4-лимфоцитов слизистой кишечника, специфический дисбиоз [4–7]. Одновременно с этим в ряде исследований на животных показано, что опиаты также способны индуцировать транслокацию представителей кишечной микробиоты, ослабляя местные механизмы иммунной защиты [8–10]. Кроме того, на модели ВИЧ-инфекции у грызунов продемонстрировано, что, усугубляя ВИЧ-опосредованное повреждение кишечного барьера, опиаты приводили к устойчивому системному воспалению с увеличением концентрации IL-6 и TNF- α [11].

До сих пор инъекционное употребление опиатов остается важным эпидемиологическим фактором распространения ВИЧ и частым сопутствующим заболеванием, способствующим прогрессированию ВИЧ-инфекции [12, 13]. Однако механизмы, приводящие к более агрессивному течению болезни у данной категории пациентов, в полной мере не изучены.

Взаимодействие ЛПС с эффекторными клетками миелоидного ряда ведёт в том числе к секреции моноцитами растворимой формы рецептора CD14 (sCD14). Доказана высокая прогностическая значимость данного маркера ЛПС-индуцированной моноцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией в качестве предиктора прогрессии заболевания, смертности, а также ответа на антиретровирусную терапию (АРВТ) [14–16]. Научный и клинический интерес представляет определение концентрации растворимого CD14 в плазме у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих опиаты.

Гипотеза исследования: у больных ВИЧ-инфекцией потребление опиатов способствует усилению микробной транслокации из кишечника, проявляющейся более высокой концентрацией sCD14 в плазме крови.

Цель исследования — оценить влияние употребления опиатов на концентрацию sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы

В лонгитюдное исследование включен 351 больной ВИЧ-инфекцией (стадия 3) в Перовом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова с 2014 по 2017 г. На момент включения в исследование ни один из пациентов не получал АРВТ. Участники исследования были распределены в 3 группы:

А. Активные потребители инъекционных опиатов — пациенты, сообщившие о хотя бы однократном употреблении опиатов в течение 30 дней перед включением в исследование и продолжавшие употреблять в динамике наблюдения (121 человек).

В. Пациенты, указавшие на инъекционное употребление опиатов в анамнезе, но отрицающие их прием за последние 30 дней, предшествовавших включению, — 186 человек (далее — «неактивные» наркопотребители).

С. Пациенты, отрицающие факт употребления опиатов в анамнезе, — 44 человека.

У активных потребителей оценивали частоту введения опиатов в течение месяца, сформированы подгруппы: 1) 0–20 инъекций в месяц; 2) 21–40 инъекций в месяц; 3) 41–60 инъекций в месяц; 4) 61–80 инъекций в месяц.

Лабораторное обследование пациентов проводили: при включении в исследование, через 12 и 24 мес. Уровень CD4-лимфоцитов в крови определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для количественного определения РНК ВИЧ типа 1 в плазме крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией применяли набор реагентов «АмплиСенс® ВИЧ-Монитор-FRT». Определение концентрации sCD14 в плазме крови проводили с помощью диагностических коммерческих наборов фирмы R&D Systems Inc (Human CD14 Quantikine ELISA Kit).

Статистический анализ данных, включавший методы описательной и сравнительной статистики, осуществлён в программе SAS. Для описания данных использовали: $M \pm m$ — среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение (при нормальном распределении данных); Me (25%; 75%) — медиана (25-й; 75-й процентиля) для распределений, отличных от нормального. Для межгрупповых сравнений в отношении нормально распределённых количественных признаков применяли дисперсионный анализ, если сравниваемые совокупности не подчинялись закону нормального распределения — критерий Краскела — Уоллиса. Качественные признаки сравнивали при помощи критерия независимости Хи-квадрат. С целью оценки влияния потенциальных вмешивающихся факторов (конфаундеров) на распределение значений концентрации sCD14 плазмы в исследуе-

мых группах был применён многофакторный дисперсионный анализ. Для вычисления взвешенного среднего использовали метод TYPE III SS. За группу сравнения приняты пациенты, не употреблявшие опиаты. Построены две модели на основе последовательного включения блоков конфаундеров: основных (возраст, индекс массы тела (ИМТ), вирусная нагрузка ВИЧ, известная продолжительность ВИЧ-инфекции, характеристики употребления алкоголя) и дополнительных (пол, острая симптоматика поражения желудочно-кишечного тракта, употребление лекарственных средств, способных повышать микробную транслокацию). Критический уровень значимости p при проведении всех разделов исследования считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Средний возраст всех обследованных составил $33,7 \pm 5,6$ лет и не различался между группами больных. Преобладали мужчины (70,7%), в основном за счёт групп наркопотребителей, группа не употреблявших опиаты по полу распределилась практически равномерно (мужчины — 54,5%; женщины — 45,5%). Не обнаружено статистически значимых различий по индексу массы тела участников ($22,9 \pm 3,1$), который соответствовал нормальному весу (по классификации ВОЗ).

На момент включения в исследование стаж употребления опиатов у активных потребителей составил $14,6 \pm 5,4$ лет, медиана — 16 (12,75; 17,25) лет. «Неактивные» наркопотребители указали на ремиссию положительностью $3,26 \pm 1,97$ года, медиана — 3 (1,5;

4,6) года. Наркопотреблению статистически значимо сопутствовал факт установленной зависимости от алкоголя: у 73,6% активных и 60,2% «неактивных» опиатных потребителей. Однако употребление алкоголя за последние 30 дней было высоким во всех трех группах обследованных. Выявлена статистически значимая связь между фактом употребления опиатов и наличием сопутствующего хронического вирусного гепатита (98,3% пациентов в группе активных потребителей и 94,1% в группе «неактивных» имели указание на ХГС в анамнезе).

Более длительное течение ВИЧ-инфекции (с момента регистрации диагноза) отмечено в группах наркопотребителей (у активных и «неактивных» потребителей — 7,5 (4,5; 11,9) и 7,2 (3,7; 12,2) лет соответственно) по сравнению с больными, не употребляющими опиаты 1,2 (0,2; 4,7) лет ($p < 0,05$). Однако показатели вирусной нагрузки и число CD4 лимфоцитов в крови значимо не различались в группах при включении в исследование. Таким образом, выборку следует считать однородной по данным параметрам (табл. 1).

По результатам повторных измерений средний показатель концентрации sCD14 в плазме крови был значимо выше у активных опиатных наркопотребителей в сравнении с пациентами других групп (2213 ± 596 нг/мл, $p < 0,001$) (табл. 2).

В том числе статистически значимое различие концентрации sCD14 сохранилось после включения в модели основных и дополнительных конфаундеров ($p = 0,039$ и $p = 0,008$ соответственно) (табл. 3, 4).

Таблица 1

Сравнение клинико-демографических характеристик у больных ВИЧ-инфекцией

Характеристики	Группы			p
	А. Пациенты, активно употреблявшие опиаты	В. Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	С. Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
N — число участников	n = 121	n = 186	n = 44	
Пол				
Женский	86 (71,1%)	138 (74,2%)	24 (54,5%)	0,0361
Мужской	35 (28,9%)	48 (25,8%)	20 (45,5%)	
Возраст				
M $\pm$ m	33,3 (4,6)	33,6 (5,0)	35,2 (9,1)	0,1475
Me (25%; 75%)	33,0 (30,0; 36,0)	33,5 (30,0; 37,0)	34,5 (29,0; 41,5)	
ИМТ				
M $\pm$ m,	22,5 (3,1)	23,0 (3,1)	23,5 (3,2)	0,2128
Me (25%; 75%)	22,0 (20,5; 23,9)	22,6 (20,9; 24,5)	23,7 (21,4; 25,4)	
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет				<0,05*
M $\pm$ m	7,8 (4,2)	7,7 (4,8)	2,7 (3,5)	
Me (25%; 75%)	7,5 (4,5; 11,9)	7,2 (3,7; 12,2)	1,2 (0,2; 4,7)	

Окончание таблицы 1

Характеристики		Группы			p
		А. Пациенты, активно употреблявшие опиаты	В. Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	С. Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	
Число CD4-лимфоцитов, кл/мкл M ±m Me (25%; 75%)		507 (298) 444 (299; 675)	540 (306) 493 (328; 711)	571 (262) 514 (411; 722)	0,4968
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10) M ±m Me (25%; 75%)		4,3 (1,2) 4,3 (3,6; 5,3)	4,2 (1,1) 4,3 (3,4; 5,0)	4,4 (0,9) 4,5 (3,8; 4,9)	0,5169
Сопутствующий ХГС	Нет	2 (1,7%)	11 (5,9%)	33 (75,0%)	<0,0001
	Да	119 (98,3%)	175 (94,1%)	11 (25,0%)	
Сопутствующий ХГВ	Нет	56 (46,3%)	124 (66,7%)	40 (90,9%)	<0,0001
	Да	65 (53,7%)	62 (33,3%)	4 (9,1%)	
Употребление алкоголя	Зависимость (+)	89 (73,6%)	112 (60,2%)	24 (39,5%)	<0,004
	Зависимость (-)	32(26,4%)	74 (40,4%)	26 (60,5%)	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней**	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	95 (78,5%)	119 (64,0%)	36 (81,8%)	0,0002
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	18 (14,9%)	22 (11,8%)	6 (13,6%)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	8 (6,6%)	45 (24,2%)	2 (4,5%)	

* — между группами А и С, а также В и С;

** — чрезмерное употребление: для женщин — более 3 стандартных доз алкоголя в день или 7 в неделю; для мужчин — более 4 стандартных доз в день или 14 в неделю;

— умеренное употребление — не более 1 стандартной дозы в день для женщин и 2 для мужчин;

— стандартная доза алкоголя: 355 мл 5% напитка, или 150 мл 12,5% напитка, или 45 мл 40% напитка.

Таблица 2

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией

Группа	sCD14 нг/мл M±m	sCD14 нг/мл взвешенное M±m	Разность средних (95% ДИ)	p
Пациенты, активно употреблявшие опиаты	2213±596	2222,46±39,02	342,1 (190,3; 493.9)	p<0,001* 0,029*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	1930±597	2041,20±31,14	160,8 (16,5; 305,2)	
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1915±577	1880,38±66,26	Референтная группа	

* — по сравнению с референтной группой.

Таблица 3

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией, скорректированные с учётом влияния основных вмешивающихся факторов

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное ($M \pm m$)	Разность средних (95% ДИ)	P
Пациенты, активно употреблявшие опиаты	2157,62±49,60	197,8 (11,4; 384,2)	0,039*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	2007,16±41,13	47,3 (-127,1; 221,8)	0,579*
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1959,82±81,29	Референтная группа	
Факторы		Разность средних (95% ДИ)	p
Возраст		7,4 (-1,9; 16,8)	0,112
ИМТ		-23,5 (-38,9; -8,1)	0,005
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10)		71,9 (32,3; 111,6)	0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		11,2 (-0,7; 23,2)	0,065
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	-4,7 (-117,3; 107,9)	0,996
	Злоупотребление (-) Зависимость (-)	-0,2 (-187,6; 187,1)	
	Злоупотребление (-) Зависимость (-)	Референтная группа	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	135,6 (14,6; 256,5)	0,086
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	98,8 (-42,5; 240,1)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Референтная группа	

* — по сравнению с референтной группой.

Таблица 4

Средние значения показателя концентрации sCD14 в плазме крови у больных ВИЧ-инфекцией, скорректированные с учётом влияния основных и дополнительных вмешивающихся факторов

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное $M \pm m$	Разность средних (95% ДИ)	p
Активные потребители опиатов	2213,55± 50,03	259,5 (77,0; 441,9)	0,008*
Пациенты, не употреблявшие опиаты 30 дней, но употреблявшие в анамнезе	2070,73 ± 42,66	116,7 (-54,4; 287,7)	0,170*
Пациенты, отрицавшие употребление опиатов	1954,07 ± 78,60	Референтная группа	
Факторы		Разность средних (95% ДИ)	p
Возраст		10,6 (1,5; 19,8)	0,025
ИМТ		-18,5 (-33,5; -3,5)	0,018
Вирусная нагрузка ВИЧ (log10)		78,7 (39,5; 117,8)	<0,001
Известная продолжительность ВИЧ-инфекции, лет		10,0 (-1,6; 21,5)	0,088

Окончание таблицы 4

Группа	sCD14 нг/мл, взвешенное $M \pm m$	Разность средних (95% ДИ)	p
Характер употребления алкоголя	Злоупотребление (+) Зависимость (+)	25,9 (-86,4; 138,2)	0,875
	Злоупотребление (+) Зависимость (-)	33,8 (-152,6; 220,2)	
	Злоупотребление (-) Зависимость (-)	Референтная группа	
Употребление алкоголя в течение последних 30 дней	Пациенты, чрезмерно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	139,1 (19,2; 259,1)	0,075
	Пациенты, умеренно употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	96,5 (-42,9; 235,9)	
	Пациенты, не употреблявшие алкоголь в течение 30 дней накануне обследования	Референтная группа	
Пол	Женщины	260,8 (145,2; 376,4)	<0,001
	Мужчины	Референтная группа	
Диарейный синдром на момент обследования	Да/нет	84,5 (-17,9; 186,9)	0,100
Приём НПВС (ибупрофен) за 24 ч до обследования	Да/нет	224,1 (-334,7; 782,9)	0,413
Приём НПВС (аспирин) за 24 ч до обследования	Да/нет	84,6 (-149,7; 318,9)	0,460

* — по сравнению с референтной группой.

Значимых различий концентрации sCD14 в плазме крови в подгруппах, сформированных на основании частоты инъекций, не обнаружено (рис.). При этом 78% участников распределились в подгруппу «до 20 инъекций в месяц».

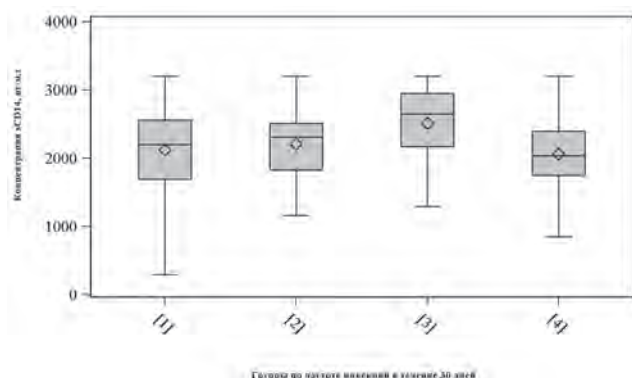


Рис. Распределение значений концентрации sCD14 плазмы активных потребителей опиатов в подгруппах по частоте инъекций в месяц; подгруппы 1: 1 – 20 инъекций в месяц; 2: 21 – 40 инъекций в месяц; 3: 41 – 60 инъекций в месяц; 4: 61 – 80 инъекций в месяц

Хотя средние значения концентрации sCD14 в плазме «неактивных» наркопотребителей ($2041,20 \pm 31,14$ нг/мл) превышали показатели группы сравнения ($p = 0,0292$) (см. табл. 2), при включении в анализ так называемых вмешивающихся факторов (ИМТ, вирусная нагрузка, и др.) различие утратило статистическую значимость (см. табл. 3, 4). В рассмотренных моделях в качестве кофакторов значимость показали ИМТ, вирусная нагрузка и пол, а также возраст в окончательной модели с включением дополнительных факторов (см. табл. 3, 4).

Заключение

Патогенетическая связь между активацией моноцитов и бактериальной транслокацией у больных ВИЧ-инфекцией подробно изучена, в том числе в ряде отечественных исследований [1, 3, 17, 18]. Следует отметить, что у потребителей опиатов, в частности, была показана ассоциация между повышенным значением концентрации sCD14 плазмы и высокими плазменными уровнями ЛПС [18].

Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженной ЛПС-индуцированной моноцитарной активации у больных ВИЧ-инфекцией, упо-

требляющих опиаты. Следует подчеркнуть, что в статистические модели был включен широкий спектр потенциальных вмешивающихся факторов, несмотря на которые эффект употребления опиатов сохранил значимость. Отсутствие связи между концентрацией sCD14 в плазме крови и частотой введения опиатов даёт основания предполагать, что повреждающее воздействие наркотического вещества (опиатов) приводит к стойким структурным и функциональным нарушениям кишечного барьера. Однако отсутствие значимых различий уровня sCD14 в группах «неактивных» наркопотребителей и пациентов, не употреблявших опиаты, свидетельствует в пользу того, что данные изменения обратимы. Остаётся открытым вопрос о сроках восстановления кишечного барьера.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных ВИЧ-инфекцией употребление опиатов приводит к более интенсивной микробной транслокации из кишечника.

Литература

1. Brenchley, J.M. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV/ J.M. Brenchley [et al.] // *Nat. Med.* — 2006. — V. 12. — P.1365 — 1371.
2. Marchetti, G. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count / G. Marchetti [et al.] // *AIDS.* — 2011. V. 25 (11). — P. 1385 — 1394.
3. Klatt, N.R. Microbial translocation, immune activation and HIV disease / N.R. Klatt [et al.] // *Trends Microbiol.* — 2013. — V. 21(1). — P. 6 — 13.
4. Nowroozalizadeh, S. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections / S. Nowroozalizadeh [et al.] // *J Infect Dis.* — 2010. — V. 201(8). — P. 1150 — 1154.
5. Brenchley, J.M. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract / J.M. Brenchley [et al.] // *J. Exp. Med.* — 2004. — V. 200(6). — P. 749 — 759.
6. Epplé, H.J. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients / H.J. Epplé [et al.] // *Gut.* — 2009. — V. 58. — P. 220 — 227.
7. Dillon, S.M. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia / S.M. Dillon [et al.] // *Mucosal Immunol.* — 2014. — V.7. — P. 983 — 994.
8. Meng, J. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner / J. Meng [et al.] // *PLoS ONE.* — 2013. — V. 8(1). — e54040. DOI: 10.1371.
9. Babrowski, T. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration / T. Babrowski [et al.] // *Ann. Surg.* — 2012. — V.255(2). — P.386 — 393.
10. Hilburger, M. E. Morphine induces sepsis in mice / M. E. Hilburger [et al.] // *J. Infect. Dis.* — 1997. — V.176. — P.183 — 188.
11. Sindberg, G. M. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut / G. Sindberg [et al.] // *J. Neuroimmune Pharmacol.* — 2014. — V.10. — P.74 — 87.
12. Donahoe, R.M. Opiates as potential cofactors in progression of HIV-1 infections to AIDS / R.M. Donahoe [et al.] // *J. Neuroimmunol.* — 1998. — V.83. — P. 77 — 87.
13. Noel, R.J. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model / R.J. Noel [et al.] // *Journal of neurovirology.* — 2008. — V. 14(4). — P. 279 — 285.
14. Krastinova, E. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression / E. Krastinova [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2015. — V. 212. — P.909 — 913.
15. Sandler, N.G. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection/ N.G. Sandler [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases.* — 2011. — V.203(6). — P. 780 — 790.
16. Karris, M.Y. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection / M.Y. Karris [et al.] // *AIDS.* — 2014. — V.28(6). — P.841 — 849.
17. Хасанова, Г.Р. Микробная транслокация и системный воспалительный ответ при ВИЧ-инфекции / Г.Р. Хасанова [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал.* — 2013. — Т. 9, № 3. — С. 508 — 512.
18. Ancuta, P. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients / P. Ancuta [et al.] // *PLoS ONE.* — 2008. — V.3. — e2516.

References

1. Brenchley JM et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV. *Nat. Med.* 2006;12:1365-1371.
2. Marchetti G et al. Microbial translocation predicts disease progression of HIV-infected antiretroviral-naïve patients with high CD4+ cell count. *AIDS.* 2011; 25(11):1385-94.
3. Klatt NR et al. Microbial translocation, immune activation and HIV disease. *Trends Microbiol.* 2013; 21(1): 6-13.
4. Nowroozalizadeh S. Microbial translocation correlates with the severity of both HIV-1 and HIV-2 infections. *J Infect Dis.* 2010; 201(8):1150 — 1154.
5. Brenchley JM et al. CD4+ T cell depletion during all stages of HIV disease occurs predominantly in the gastrointestinal tract. *J. Exp. Med.* 2004; 200(6):749-759.
6. Epplé HJ et al. Impairment of the intestinal barrier is evident in untreated but absent in suppressively treated HIV-infected patients. *Gut.* 2009; 58:220 — 227.
7. Dillon SM et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia. *Mucosal Immunol.* 2014; 7:983 — 994.
8. Meng J, Yu H, Ma J, Wang J, Banerjee S, Charboneau R et al. Morphine induces bacterial translocation in mice by compromising intestinal barrier function in a TLR-Dependent manner. *PLoS ONE.* 2013; 8:e54040.
9. Babrowski T, Holbrook C, Moss J, Gottlieb L, Valuckaite V, Zaborin A et al. *Pseudomonas aeruginosa* virulence expression is directly activated by morphine and is capable of causing lethal gut-derived sepsis in mice during chronic morphine administration. *Ann. Surg.* 2012; 255: 386 — 393.
10. Hilburger ME, Adler MW, Truant AL, Meissler JJ, Satishchandran V, Rogers T J, et al. Morphine induces sepsis in mice. *J. Infect. Dis.* 1997; 176: 183 — 188.
11. Sindberg GM, Sharma U, Banerjee S, Anand V, Dutta R, Gu CJ, et al. An infectious murine model for studying the systemic effects of opioids on early HIV pathogenesis in the gut. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2014; 10: 74 — 87.
12. Donahoe RM, Vlahov D. Opiates as potential cofactors in progression of HIV-1 infections to AIDS. *J Neuroimmunol.* 1998;83(1-2):77-87.

13. Richard J, Noel Jr, et al. Opiates, immune system, acquired immunodeficiency syndrome, and nonhuman primate model. *J Neurovirol.* 2008; 14(4): 279 – 285.
14. Krastinova E, Lecroux C, Leroy C, Seng R, Cabie A et al. High Soluble CD14 Levels at Primary HIV-1 Infection Predict More Rapid Disease Progression. *The Journal of Infectious Diseases.* 2015; 212(6): 909 – 913.
15. Sandler NG, Wand H, Roque A, et al. Plasma Levels of Soluble CD14 Independently Predict Mortality in HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases.* 2011;203(6):780-790.
16. Karris MY, Kao Y, Patel D, et al. Predictors of virologic response in persons who start antiretroviral therapy during recent HIV infection. *AIDS (London, England).* 2014;28(6):841-849.
17. Khasanova GR, Bikkinina OI, Anokhin VA. Mikrob-naya translokatsiya i sistemnyy vospalitel'nyy otvet pri VICH-infektsii. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal.* 2013; 9(3): 508 – 512 (in Russian).
18. Ancuta P, Kamat A, Kunstman KJ, Kim EY, Autissier P, Wurcel A et al. Microbial translocation is associated with increased monocyte activation and dementia in AIDS patients. *PLoS ONE.* 2008; 3:e2516.

Авторский коллектив:

Холодная Анастасия Николаевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: ancold@inbox.ru

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: dlioznov@yandex.ru

Блохина Елена Андреевна — к.м.н., заместитель директора, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний отдела психофармакологии Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812) 338-60-73; e-mail: blokhinaelena@gmail.com

Ярославцева Татьяна Сергеевна — ученый секретарь Института фармакологии им. А.В. Вальдмана Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-60-73, e-mail: tatianayaroslavtseva@gmail.com

Крупицкий Евгений Михайлович — заместитель директора по научной работе, руководитель отдела наркологии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)365-22-17; e-mail: krueator@gmail.com

РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ С ПОРАЖЕНИЕМ НИЖНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

А.В. Богданова¹, О.В. Самодова¹, Н.Л. Рогушина¹, О.С. Бугаева²

¹ Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² Архангельская областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова, Архангельск, Россия

Respiratory syncytial virus infection of lower respiratory tract in hospitalized children under 1 year of life

A.V. Bogdanova¹, O.V. Samodova¹, N.L. Rogushina¹, O.S. Bugaeva²

¹ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

² Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsova, Arkhangelsk, Russia

Резюме

Цель: оценить значимость респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в структуре респираторных вирусных инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни, и особенности ее течения.

Материалы и методы: исследование проведено в период с марта 2015 г. по октябрь 2016 г. В исследование были включены все дети в возрасте до 11 мес. 29 дней, госпитализированные в стационар с инфекциями нижних дыхательных путей. Детекцию респираторных вирусов в мазках из носоглотки выполняли методом ПЦР в реальном времени. Определяли СРБ, прокальцитонин.

Результаты: в исследование было включено 356 детей с инфекциями нижних дыхательных путей, нуклеиновые кислоты РС-вируса выявлены у 129 пациентов (36,2 %). Моноинфекция определялась в 79,9 % случаев. Медиана возраста пациентов составила 4 (1; 7) месяца. У 14,7 % детей с РС-инфекцией имелся отягощенный преморбидный фон, 16,7 % детей были недоношенными. У 26,4 % пациентов состояние при поступлении было оценено как тяжелое. Это были дети первых месяцев жизни, медиана возраста составила 2 (1; 4) месяца. В структуре нозологических форм преобладали бронхиолиты (62 %). Уровни лейкоцитов при пневмониях и бронхиолитах, ассоциированных с РСВ, значимо различались ($10,6$ против $9,2 \times 10^9/\text{л}$, $p 0,028$). Уровень С-реактивного белка в среднем составлял $1,8$ ($0,5$; $6,8$) мг/л, прокальцитонина $0,075$ ($0,059$; $0,104$) нг/мл, не было различий при бронхиолитах и пневмониях.

Выводы: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — ведущая причина поражения нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни. В большинстве случаев не отмечено повышения С-реактивного белка и прокальцитонина. Фактором риска тяжелого течения РС-инфекции является ранний возраст (менее 6 месяцев).

Ключевые слова: РС-вирус, инфекции нижних дыхательных путей, дети, пневмония, бронхиолит, СРБ, прокальцитонин.

Abstract

Objective: to evaluate the significance of respiratory syncytial viral infection in lower respiratory tract infections in hospitalized children 1 year of life and its features.

Materials and methods: the research was carried out from march 2015 till october 2016. We enrolled all children under 1 year with acute lower respiratory tract infections. A real-time PCR method was used to detect viruses in nasopharyngeal swabs. The levels of CRP and procalcitonin were estimated.

Results: We enrolled in our research 356 children with acute lower respiratory tract infections. RS-virus was detected in 129 patients (36,2 %). Single viral infection was detected in 79.9 % of cases. The median age of the patients was 4 (1; 7) months. 14,7 % of children with RS-infection had burdened premorbid background, 16.7 % of children were premature. Severe forms of RS-infection have been detected in 26.4 % children. These were the children of the first months of life, the median age was 2 (1; 4) months. RS-infection proceeded mostly in the form of bronchiolitis (62 %). WBC count in pneumonia and bronchiolitis associated with RSV significantly differed ($10,6$ against $9,2 \times 10^9/\text{l}$, $p 0,028$). The level of CRP was $1,8$ ($0,5$; $6,8$) mg/l, procalcitonin $0,075$ ($0,059$; $0,104$) ng/ml, there was no difference in bronchiolitis and pneumonia.

Conclusions: Respiratory syncytial virus infection is the leading cause of lower respiratory tract infections in hospitalized children 1 year of life. There was no increase of CRP and procalcitonin. The risk factor of severe RS-infection is early age (less than 6 months).

Key words: RS-virus, lower respiratory tract infections, children, community-acquired pneumonia, bronchiolitis, CRP, procalcitonin.

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция) является значимой медико-социальной проблемой, обуславливая высокую заболеваемость, потребность в госпитализации и летальность детей раннего возраста [1]. Около 70% детей переносят РС-инфекцию в возрасте до 1 года, и практически каждый инфицируется в течение первых 2 лет жизни [2]. Самые высокие показатели заболеваемости отмечаются у детей в возрасте от 1 до 6 мес., при этом пик заболеваемости приходится на возраст 3–4 мес. [3].

Тяжесть РС-инфекции зависит от ряда факторов и варьирует от легкой до тяжелой. Чем младше ребенок, тем тяжелее она протекает. Кроме того, у детей с РС-инфекцией выше риск присоединения пневмококковой инфекции [4]. Недоношенные, дети с хроническими заболеваниями легких, пороками сердца, иммунодефицитами имеют более высокий риск развития тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции [5–7]. Смертность от РС-инфекции исходно здоровых младенцев не превышает 0,3–1%, но она в 10 раз выше у детей с пороками сердца, в 20 раз выше у недоношенных, родившихся в сроке менее 32 недель гестации, в 35 раз выше у пациентов с бронхолегочной дисплазией [8].

В зависимости от возраста меняется структура клинических проявлений РС-инфекции. У пациентов первых лет жизни клиническая картина представлена в основном поражением нижних дыхательных путей. РС-инфекция является причиной 50–90% бронхолитов, 5–40% пневмоний, 10–30% трахеобронхитов [8, 9]. Ежегодно в мире регистрируется около 33,1 млн эпизодов инфекций нижних дыхательных путей, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом. Из этих случаев по меньшей мере у 3,2 млн детей отмечается тяжелое течение, требующее госпитализации. Летальность от инфекций нижних дыхательных путей, вызванных РС вирусом, колеблется от 94 000 до 150 000 случаев в год, из них порядка 74,5 тыс случаев среди детей до 5 лет [1].

Кроме того, РС-вирус может выступать в качестве триггерного фактора в развитии или обострении у детей соматических заболеваний. Проведенные в ряде стран исследования показали, что дети (особенно из групп риска), перенесшие РС-вирусную инфекцию на первом году жизни, имеют более высокий риск развития хронической аллергической патологии (бронхиальная астма, аллергический ринит) в последующем [9, 10].

Несмотря на то, что РС-вирусной инфекции посвящено значительное количество исследований, большая часть из них выполнена за рубежом. В РФ обследование на наличие РС-вируса обычно прово-

дится в рамках традиционного надзора за гриппом и ОРВИ во время сезонного подъема заболеваемости. Отсутствие государственного санитарно-эпидемиологического надзора за этой инфекцией в нашей стране не позволяет в полной мере оценить ее бремя и значимость в структуре респираторных заболеваний. По мнению некоторых исследователей, в реальности диагностируется лишь 20–25% случаев этого заболевания [5]. В основном, комплексные и масштабные исследования, посвященные РС-инфекции в РФ, выполнены в крупных городах (Москва, Санкт-Петербург) [8, 11, 12]. С учетом того, что наша страна имеет огромную территорию и различные климатические условия, то сопоставлять результаты, полученные в крупных городах, с регионами некорректно. Работа, выполненная в г. Архангельске в рамках многоцентрового исследования, направлена на расширение представлений о роли этой инфекции в патологии детей раннего возраста в климатической зоне Северо-Западного региона РФ.

Цель исследования — оценить значимость РС-вирусной инфекции в структуре респираторных вирусных инфекций, протекающих с поражением нижних дыхательных путей, у госпитализированных пациентов первого года жизни и особенности ее течения.

Материалы и методы

Исследование проведено в период с марта 2015 г. по октябрь 2016 г. на базе инфекционных отделений Архангельской детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова. Работа выполнена в рамках многоцентрового исследования «Сигнальный клиничко-лабораторный эпидемиологический надзор за РС-вирусной инфекцией у госпитализированных детей младшего возраста». В исследование были включены все дети в возрасте до 11 мес. 29 дней, госпитализированные в стационар с симптомами поражения нижних дыхательных путей. Всего было обследовано 356 детей. Наличие респираторно-синцитиальной вирусной инфекции подтверждалось в полимеразной цепной реакции с использованием тест-системы «Ампли-Сенс® ОРВИ-скрин-FL». Материалом для анализа служили мазки из носоглотки, забор материала проводился в первые сутки поступления пациента в стационар. Кроме РС-вируса, также определяли нуклеиновые кислоты метапневмовируса, вирусы парагриппа, коронавируса, риновирусов, аденовирусов и бокавируса. Нуклеиновые кислоты РС-вируса были выявлены у 129 детей.

Оценка изменений общего анализа крови проводилась в соответствии с нормативными показателями для данной возрастной группы. На основании лейкоцитарной формулы рассчитан лейкоци-

тарный индекс интоксикации (ЛИИ) по формуле, предложенной Кальф-Калифом и модифицированной В.К. Островским, в норме показатель находится в пределах 0,5 – 1,6 [13].

$$\text{ЛИИ} = \frac{\text{сегментоядерные} + \text{палочкоядерные} + \text{юные} + \text{миелоциты} + \text{плазматические клетки}}{\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}$$

В течение 72 ч от момента поступления ребенка в стационар проводился забор крови для определения С-реактивного белка и прокальцитонина.

С-реактивный белок определяли количественно иммунотурбидиметрическим методом на анализаторе OLYMPUS AU400 (Япония). Прокальцитонин исследовали электрохемилюминесцентным количественным методом с помощью набора реактивов Elecsys BRAHMS PCT на анализаторе cobas e411 Roche (диапазон измерения 0,02 – 100 нг/мл).

При представлении результатов качественные признаки выражены в абсолютных числах с указанием частот (%). Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей. Хи-квадрат Пирсона использовался для сравнения частот. Для сравнения количественных данных в двух группах применяли критерий Манна – Уитни. С целью выявления факторов риска тяжелого течения респираторно-синцициальной вирусной инфекции использовался множественный логистический регрессионный анализ. Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS версия 17.0.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (протокол № 02/04-15 от 08.04.15).

Результаты и обсуждение

За период с марта 2015 г. по октябрь 2016 г. в инфекционные отделения Архангельской детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова было госпитализировано 356 детей с инфекциями нижних дыхательных путей. При проведении ПЦР-исследования нуклеиновые кислоты РС-вируса были выявлены у 129 пациентов (36,2%, 129/356), а в структуре подтвержденных вирусных инфекций доля РС-вирусной инфекции достигла 52% (129/248).

Изучение помесечного распределения поступивших пациентов с РС-инфекцией показало, что существенное увеличение частоты выделения данного вируса в течение года наблюдалось в виде двух пиковых подъемов — с марта по июнь 2015 г. и с декабря по февраль 2016 г. с максимальными уровнями в апреле (20 человек; 15,5%) и декабре (21 человек; 16,3%) (рис.).

Госпитализация детей с РС-вирусной инфек-

цией в стационар происходила на 3-е (3; 5) сутки болезни. Медиана возраста пациентов составила 4 (1; 7) месяца, 56,6% (73 человека) были мальчики. У 14,7% детей с РС-инфекцией имелся отягощенный преморбидный фон, наиболее часто встречались врожденные пороки сердца (10,8%, 14 человек) и поражения нервной системы (3,9%, 5 человек). 16,7% детей (21 человек) были недоношенные. При уточнении эпидемиологического анамнеза оказалось, что 67,4% госпитализированных с РС-инфекцией детей имели контакт в семье со старшими детьми, посещающими детские учреждения. Среди детей старше 2 месяцев только 40% были привиты от пневмококковой инфекции. При этом в группе детей с тяжелым течением РС-инфекции доля привитых была ниже, чем в группе со среднетяжелым течением (21% против 45%, $\chi^2 = 3,603$, $p 0,058$).

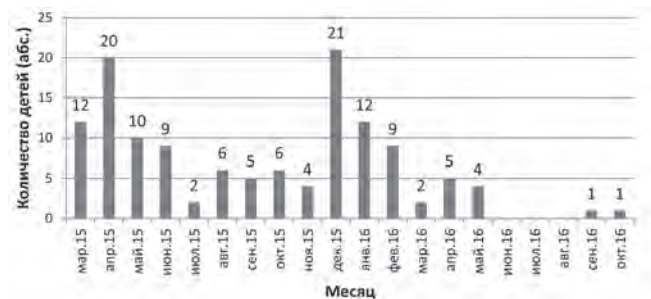


Рис. Динамика госпитализации детей с РСВИ (абс.)

При поступлении у 26,4% пациентов (34 человека) состояние было оценено как тяжелое за счет выраженной дыхательной недостаточности. Интоксикационный синдром был выражен умеренно. 6,2% детей (8 человек) были госпитализированы в отделение анестезиологии и реанимации. Как правило, это были дети первых месяцев жизни, медиана возраста составила 2 (1; 4) месяца. Это статистически значимо отличается от возраста детей со среднетяжелым течением (5 (1,7; 8) месяцев, $U 1008$, $p 0,001$).

В структуре нозологических форм преобладали бронхолиты (62%, 80 человек). Рентгенологически подтвержденные пневмонии были зарегистрированы у 34,1% детей (44 человека), у остальных пациентов РС-вирусная инфекция протекала в виде простого бронхита.

Мы провели сравнение клинико-лабораторных данных пациентов с бронхолитами и пневмониями, у которых были выявлены нуклеиновые кислоты РС-вируса. Статистически значимые различия мы получили по высоте лихорадки, изменениям в общем анализе крови (абсолютное количество лейкоцитов и нейтрофилов). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов с бронхолитами и пневмониями, ассоциированными с РС-вирусом

Признак	Пневмонии (n = 44)	Бронхолиты (n = 80)	Значение p
Пол			
мужской	54,5%	57,6%	0,736*
женский	45,5%	42,4%	
Средний возраст	5 (2;8) мес	3 (1; 7) мес	0,162**
Сутки госпитализации	4 (3; 6)	3 (3; 4,5)	0,052**
Отягощенный преморбидный фон	18,2%	12,9%	0,426*
Недоношенность	20,5%	14,5%	0,355*
Лихорадка			
наличие	77,3%	71,7%	0,501*
длительность	4 (2,5; 6) дня	4 (2,2;5,7) дня	0,627**
максимальный подъем	38,6 (38; 39)°C	38,0 (37,5; 38,5)°C	0,009**
Тяжелое состояние при поступлении	27,3%	25,9%	0,865*
Госпитализация в ОАРИТ	11,4%	3,5%	0,08*
Уровень лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	10,6 (8,9; 13,9)	9,2 (7,0; 11,9)	0,028 **
Частота лейкоцитоза	18,2%	9,4%	0,152*
Нейтрофилы, $\times 10^9/\text{л}$	3,2 (2,0; 4,9)	2,4 (1,49; 3,78)	0,031**
Уровень СРБ, мг/л	1,7 (0,5; 6,1)	2,3 (0,5; 7,9)	0,644**
Уровень РСТ, нг/мл	0,084 (0,069; 0,157)	0,073 (0,058; 0,095)	0,096**
Длительность госпитализации	11 (9; 12)	7 (5; 10)	< 0,001**

* — использовался тест χ^2 ;

** — использовался тест Манна — Уитни.

В большинстве случаев была зарегистрирована моноинфекция, обусловленная РС-вирусом (79,9%, 103 человека). При микст-инфекциях обнаруживали нуклеиновые кислоты риновируса (7,8%) или бокавируса (7,0%). У одного ребенка наблюдалась комбинация из трех вирусов. В единичных случаях в комбинации с РС-вирусом выявлялись аденовирусы, метапневмовирус, вирусы парагриппа, коронавирус.

Мы не получили различий по частоте тяжелого течения между моно- и микст-инфекциями (χ^2 0,188, p 0,664).

С целью выявления факторов риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции был проведен множественный логистический регрессионный анализ. В качестве потенциальных факторов риска, с учетом литературных данных [7], использовали пол, возраст, гестационный возраст, наличие отягощенного преморбидного фона, низкий вес при рождении (менее 2500). Результаты представлены в виде грубого и скорректированного отношения шансов, 95% доверительного интервала, статистически значимым оказался лишь фактор возраста на момент заболевания ребенка (табл. 2).

Таблица 2

Факторы риска тяжелого течения РС-вирусной инфекции с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных детей первого года жизни

Факторы риска	Грубое отношение шансов (95% доверительный интервал), значение p	Скорректированное отношение шансов (95% доверительный интервал), значение p
Пол		
мужской	0,962 (0,437 – 2,118), p 0,923 Группа сравнения	1,38 (0,578 – 3,294), p 0,468 Группа сравнения
женский		
Возраст		
0 – 6 мес.	4,25 (1,38 – 13,09), p 0,012 Группа сравнения	4,826 (1,504 – 15,485), p 0,008 Группа сравнения
старше 6 мес.		

Окончание таблицы 2

Факторы риска	Грубое отношение шансов (95% доверительный интервал), значение p	Скорректированное отношение шансов (95% доверительный интервал), значение p
Гестационный возраст < 37 недель > 37 недель	1,44 (0,528 – 3,955), p 0,474 Группа сравнения	0,842 (0,183 – 3,867), p 0,825 Группа сравнения
Отягощенный преморбидный фон Да Нет	2,35 (0,855 – 6,46), p 0,098 Группа сравнения	2,69 (0,817 – 8,858), p 0,104 Группа сравнения
Масса при рождении Менее 2500 Более 2500	1,352 (0,469 – 3,894), p 0,577 Группа сравнения	1,235 (0,258 – 5,912), p 0,792 Группа сравнения

Проведенное нами исследование показало высокую частоту выявления респираторно-синцитиального вируса у детей первого года жизни, госпитализированных по поводу инфекций нижних дыхательных путей (36,2%). Это согласуется с данными большинства исследователей [1, 11, 12]. Несмотря на круглогодичное сохранение регистрации респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, в том числе и в летние месяцы, мы наблюдали зимне-весеннюю сезонность с максимальной частотой выделения респираторно-синцитиального вируса в декабре и апреле, что совпадает с данными других исследований, проведенных в похожей климатической зоне [11, 12].

Наши результаты подтверждают данные других авторов [2, 11] о наибольшей подверженности РС-инфекции детей раннего возраста, 70% госпитализированных — дети первых 6 месяцев жизни.

Самой частой нозологической формой были бронхолиты, они составили 62% всех случаев. Однако в других исследованиях доля бронхолитов варьировала от 12 до 67% [11, 14, 15]. Вероятно, это связано с включением детей более старшего возраста, которые переносят РС-вирусную инфекцию в более легкой форме.

При сравнении бронхолитов и пневмоний, которые сопровождалась выявлением нуклеиновых кислот РС-вируса, мы получили статистически значимые различия по ряду факторов. Так, при пневмониях отмечалась более поздняя госпитализация в стационар, более выраженное повышение температуры и изменения в общем анализе крови (уровень лейкоцитов, абсолютное количество нейтрофилов, СОЭ были выше, чем при бронхолитах). Это указывает на смешанную этиологию пневмоний (вирусно-бактериальную), особенно с учетом низкого охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции.

Что касается частоты микст-вирусных инфекций, наши данные совпадают с данными других исследователей [16, 17]. Но существуют различные

взгляды относительно влияния микст-инфекций на тяжесть заболевания [17, 18]. Мы не получили статистически значимых различий по частоте микст-вирусных инфекций среди пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением заболевания. Это совпадает с рядом исследований [17]. Вероятно, это связано с тем, какие вирусы определялись у пациентов. В нашем исследовании наиболее часто определялись комбинации РС-вируса и риновируса либо бокавируса, тогда как, по данным Rodriguez et al. [18], сочетание РС-вируса и аденовируса способствует более тяжелому течению заболевания.

В большинстве случаев мы не отметили повышения СРБ и прокальцитонина, что соответствует изменениям при вирусных инфекциях и совпадает с данными литературы [19, 20].

Во многих исследованиях описано влияние на тяжесть РС-инфекции таких факторов, как пол, наличие отягощенного преморбидного фона, недоношенность [6, 7, 20, 21]. Однако ни один из этих факторов, за исключением возраста, не оказывал значимого влияния на тяжесть РС-инфекции при включении их в регрессионную модель (возможно, по причине различных подходов к определению данных понятий). Так, понятие отягощенного преморбидного фона в некоторых исследованиях включает в себя только поражение сердечно-сосудистой и дыхательной системы [7]. В наше исследование были включены все хронические заболевания, которые имелись у детей. В некоторые исследования были включены дети с онкологическими заболеваниями [18] и ВИЧ-инфекцией [22], в нашем исследовании таких детей не было.

Что касается недоношенных, к таковым мы относили детей, рожденных до 37-й недели гестации. В других исследованиях в качестве фактора риска использовали сроки от 30 до 38 недель гестации [6, 21].

Выводы.

1. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция — ведущая причина поражения нижних

дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни, доля ее в структуре установленных вирусных респираторных патогенов составила 52%.

2. При круглогодичном выделении РС-вирусов максимальная частота выделения отмечена в декабре и апреле.

3. Основной формой РС-вирусной инфекции был бронхит, пневмонии наблюдались в 34,1% случаев.

3. В большинстве случаев при РС-инфекции с поражением нижних дыхательных путей у детей первого года жизни не отмечено повышения маркеров воспаления (С-реактивного белка и прокальцитонина).

4. Фактором риска тяжелого течения РС-инфекции является ранний возраст (менее 6 месяцев).

Литература

1. Ting Shi, David A McAllister, Katherine L O'Brien, Eric A F Simoes, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sept; 390: 946–5.
2. Arthur I. Eidelman, Orli Megged, Roselyn Feldman, Ori Toker. The burden of respiratory syncytial virus bronchiolitis on a pediatric inpatient service. *IMAJ*. 2009, Sept. Vol. 11: 533-536.
3. Куличенко, Т.В. Паливизумаб: новые возможности профилактики тяжелых форм РС-вирусной инфекции у детей / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. — 2010. — Т. 7, № 4. — С. 40–47.
4. Daniel M. Weinberger, Keith P. Klugman, Claudia A. Steiner et al. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. *PLOS Medicine*. 2015, January; Vol. 12, Issue 1: e1001776.
5. Harish Nair, James Nokes, Bradford Gessner, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May; 375: 1545–55.
6. Ting Shi, Evelyn Balsells, Elizabeth Wastnedge, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *Journal of global health* 2015 Dec. Vol. 5 No. 2: 1-13.
7. Carla G. García, Rafia Bhore, Alejandra Soriano-Fallas, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010 December ; 126(6): e1453–e1460.
8. Баранов, А.А. Факторы, определяющие длительность госпитализации детей с тяжелой респираторной синцитиальной вирусной инфекцией в России / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2011. — Т. 8, № 6. — С. 61–66.
9. Куличенко, Т.В. Респираторная синцитиальная вирусная инфекция у детей: новые исследования / Т.В. Куличенко // Педиатрическая фармакология. — 2009. — Т. 6, № 6. — С. 70–76.
10. Leonard B. Bacharier, Rebecca Cohen, Toni Schweiger, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, Jul; Vol 130, № 1: 91-100.
11. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 76–81.
12. Кожевникова, Е.Н. Клинико-эпидемиологические особенности и лечение РС-вирусной инфекции у детей / Е.Н. Кожевникова, А.В. Горелов // Инфекционные болезни. — 2007. — Т. 5, № 4. — С. 15–21.
13. Алексеева, Л.А. Значение гематологических показателей при острых респираторных вирусных инфекциях у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 3. — С. 43–49.
14. Juan Gabriel Pineros, Hernando Baquero, Jaime Bastidas, Jorge Garcha, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89 (6): 544–548.
15. Caroline Breese Hall, Geoffrey A. Weinberg, Marika K. Iwane, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.
16. Lay-Myint Yoshida, Motoi Suzuki, Hien Anh Nguyen, Minh Nhat Le, et al. Respiratory syncytial virus: co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2013; 42: 461–469.
17. Sandra A. Asner, Michelle E. Science, Dat Tran et al. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* June, 2014; Volume 9, Issue 6: e99392
18. Diego A. Rodriguez, Carlos E. Rodriguez-Martinez, Ivonne Emilce Quilagay et al. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*. 2014, March; 49(3): 269–276.
19. Olli Ruuskanen, Elina Lahti, Lance C Jennings, David R Murdoch. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377: 1264–75.
20. Lianghua Lu, Yongdong Yan, Bin Yang, Zhihui Xiao, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15: 431-438.
21. Caroline Breese Hall, Geoffrey A. Weinberg, Aaron K. Blumkin, et al. Respiratory syncytial virus—associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013, Aug; Vol.132, № 2: e341-e348.
22. Abigail Doucette, Xiaohui Jiang, Jon Fryzek et al. Trends in respiratory syncytial virus and bronchiolitis hospitalization rates in high-risk infants in a United States nationally representative database, 1997–2012. *PLOS ONE* April 6, 2016: 1-13

References

1. Ting Shi, David A McAllister, Katherine L O'Brien, Eric A F Simoes, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017 Sept; 390: 946–5.
2. Arthur I. Eidelman, Orli Megged, Roselyn Feldman, Ori Toker. The burden of respiratory syncytial virus bronchiolitis on a pediatric inpatient service. *IMAJ*. 2009, Sept. Vol. 11: 533-536.
3. Kulichenko T.V. *Pediatricskaya farmakologiya*. 2010; Vol. 7 (4): 40-7 (in Russian)
4. Daniel M. Weinberger, Keith P. Klugman, Claudia A. Steiner et al. Association between respiratory syncytial virus activity and pneumococcal disease in infants: a time series analysis of US hospitalization data. *PLOS Medicine*. 2015, January; Vol. 12, Issue 1: e1001776.
5. Harish Nair, James Nokes, Bradford Gessner, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory

syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010 May; 375: 1545–55.

6. Ting Shi, Evelyn Balsells, Elizabeth Wastnedge, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta – analysis. *Journal of global health* 2015 Dec. Vol. 5 No. 2: 1-13.

7. Carla G. García, Rafia Bhore, Alejandra Soriano-Fallas, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non – RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010 December ; 126(6): e1453 – e1460.

8. Baranov, A.A., Namazova-Baranova L.S., Kulichenko T.V. et al. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011; Vol.8 (6): 61-6. (in Russian)

9. Kulichenko T.V. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2009; Vol. 6 (6):70-6. (in Russian)

10. Leonard B. Bacharier, Rebecca Cohen, Toni Schweiger, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012, Jul; Vol 130, № 1: 91-100.

11. Rovnyj V.B. Lobzin YU.V., Babachenko I.V., et al. *Zhurnal infektologii*. 2013; Vol. 5 (2): 76 – 81. (in Russian)

12. Kozhevnikova E.N., Gorelov A.V. *Infektsionnye bolezni*. 2007; Vol. 5 (4): 15 – 21. (in Russian)

13. Alekseeva L.A., Ibragimova O.M., Babachenko I.V. et al. *Zhurnal infektologii*. 2013; Vol. 5 (3): 43 – 9. (in Russian)

14. Juan Gabriel Pineros, Hernando Baquero, Jaime Bastidas, Jorge Garsna, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013; 89(6): 544 -548.

15. Caroline Breese Hall, Geoffrey A. Weinberg, Marika K. Iwane, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med* 2009;360:588-98.

16. Lay-Myint Yoshida, Motoi Suzuki, Hien Anh Nguyen, Minh Nhat Le, et al. Respiratory syncytial virus: co-infection and paediatric lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2013; 42: 461 – 469.

17. Sandra A. Asner, Michelle E. Science, Dat Tran et al. Clinical disease severity of respiratory viral co-infection versus single viral infection: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* June, 2014; Volume 9, Issue 6, e99392

18. Diego A. Rodriguez, Carlos E. Rodriguez-Martinez, Ivonne Emilce Quilaguy et al. Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*. 2014, March ; 49(3): 269 – 276.

19. Olli Ruuskanen, Elina Lahti, Lance C Jennings, David R Murdoch. Viral pneumonia. *Lancet* 2011; 377: 1264 – 75.

20. Lianghua Lu, Yongdong Yan, Bin Yang, Zhihui Xiao, et al. Epidemiological and clinical profiles of respiratory syncytial virus infection in hospitalized neonates in Suzhou, China. *BMC Infectious Diseases*. 2015; 15:431-438.

21. Caroline Breese Hall, Geoffrey A. Weinberg, Aaron K. Blumkin, et al. Respiratory syncytial virus – associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013, Aug; Vol. 132, № 2: e341-e348.

22. Abigail Doucette, Xiaohui Jiang, Jon Fryzek et al. Trends in respiratory syncytial virus and bronchiolitis hospitalization rates in high-risk infants in a United States nationally representative database, 1997 – 2012. *PLOS ONE* April 6, 2016: 1-13

Авторский коллектив:

Богданова Александра Васильевна — аспирант кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Рогущина Наталья Леонидовна — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8182)28-57-91, e-mail: shishovanl@mail.ru

Бугаева Ольга Сергеевна — врач инфекционного отделения Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова; тел.: 8(8182)66-08-01, e-mail: ol7b7s91@yandex.ru

СОВРЕМЕННЫЙ ПАЦИЕНТ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЫБОР АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ (ПО МАТЕРИАЛАМ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОГО ЦЕНТРА СПИД)

Д.А. Гусев, Н.В. Сизова, С.О. Майорова, В.В. Браткова, А.Л. Сотникова, Т.В. Малькова
Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия

A typical patient with HIV today: comprehensive characterization and antiretroviral treatment options (based on data of the St. Petersburg AIDS center)

D.A. Gusev, N.V. Sizova, S.O. Mayorova, V.V. Bratkova, A.L. Sotnikova, T.V. Malkova
Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью настоящего исследования послужила комплексная характеристика больных ВИЧ-инфекцией, вставших на учет в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2016 г., включая выбор антиретровирусной терапии (АРТ).

Проведен ретроспективный анализ 521 медицинской карты пациентов. Отбор проводился методом случайной выборки, при которой единственным критерием был год постановки на учет.

Преобладали молодые люди (средний возраст $38 \pm 0,5$ лет), социально адаптированные, с высшим или средним специальным образованием (70 %), заразившиеся преимущественно половым путем (68 %). 44 % пациентов имели уровень CD4-лимфоцитов менее 350 кл/мкл, что свидетельствует о позднем выявлении ВИЧ и продвинутой стадии болезни при постановке на диспансерный учет. В группе пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл у 25 % больных выявлялись клинические симптомы заболевания, и они также нуждались в назначении АРТ.

41 % пациентов с ВИЧ-инфекцией имели различные сопутствующие неинфекционные заболевания, из них треть (29 %) получали терапию по поводу этих заболеваний. Данная ситуация диктует необходимость тщательного подбора схем АРТ с учетом клинических особенностей пациентов, сопутствующей терапии и межлекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, сопутствующие заболевания, межлекарственные взаимодействия.

Введение

В настоящее время, несмотря на колоссальные успехи АРТ, способствующие значимому увеличению продолжительности жизни больных, проблема ВИЧ-инфекции остается одной из самых важных и сложных в мировом здравоохранении. Данная ситуация определяется прежде всего поздним выявлением ВИЧ и обращением пациентов за медицинской помощью уже на продвинутых стадиях

Abstract

The objective of the study was to describe patients with HIV infection, who were diagnosed in 2016 in St Petersburg AIDS Center, including provided antiretroviral therapy (ART).

A retrospective review of 521 patients' case histories was performed. The case history selection was done by random sampling, in which the only criterion was the year of HIV-infection registration.

The majority of patient were young people (middle age -), socially adapted, with higher or secondary special education (%), acquired HIV by sexual rout (%). 44 % of patients had a CD4-lymphocyte count less than 350 cells / mm³, indicating a late detection of HIV and advanced stage of the disease at the moment of HIV registration. 25 % of patients with a CD4 counts more than 350 cells / mm³ also had clinical symptoms of HIV-infection and needed ART.

41 % of patients with HIV had different concomitant non-communicable diseases, of which one third (29 %) received therapy for these diseases. This situation dictates the need for careful choice of ART regimens taking into account the clinical features of patients, concomitant therapy and drug-drug interactions.

Key words: HIV infection, ART, comorbidities, drug-drug interactions.

заболевания, когда терапевтические возможности довольно ограничены.

В последние годы в эпидемическом процессе распространения ВИЧ-инфекции в РФ наметились определенные характерные особенности. Так, по данным Федерального управления Роспотребнадзора, отмечается изменение возрастной структуры среди впервые выявленных больных в РФ. В 2016 г. преимущественно выявлялись росси-

яне в возрасте 30 – 40 лет (46,9%), 40 – 50 лет (19,9%), доля молодежи 20 – 30 лет снизилась до 23,3%. Кроме того, отмечается существенное возрастание роли полового пути передачи ВИЧ (в 2016 г. 48,7% при гетеросексуальных контактах и 1,5% при гомосексуальных) [1].

Поскольку Санкт-Петербург является одним из первых городов в нашей стране, столкнувшихся с ВИЧ-инфекцией, именно здесь указанные эпидемиологические изменения представлены наиболее ярко. Суть этих процессов заключается в отчетливой системной тенденции к снижению общей заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди постоянных жителей города, нарастании регистрации ВИЧ-инфекции у лиц, временно находящихся в городе (мигрантов), при одновременном утяжелении заболевания у вновь выявленных пациентов. В ядре эпидемического процесса в основном находится поколение людей, родившихся в конце 1970-х – начале 1980-х гг., которое в свое время и формировало ключевые группы риска инфицирования ВИЧ. Это поколение с преобладающим инъекционным путем заражения понесло серьезные потери в количестве более 10 тысяч человек за весь период наблюдения. При этом очевидно, что люди с ВИЧ-инфекцией, не знающие о своем ВИЧ-инфицировании, а также знающие, но не принявшие свой ВИЧ-статус, в основном, и обращаются за медицинской помощью уже в тяжелом состоянии с множественными оппортунистическими заболеваниями. В то же время постепенно общество пополняется более молодым поколением, имеющим другие жизненные ориентиры, воспитание и более информированным в вопросах ВИЧ-инфекции, что приводит к уменьшению случаев инфицирования в молодежной среде.

В последние годы регистрируется рост заболеваемости в старших возрастных группах (30 – 39 и 40 – 49) по сравнению с предыдущими годами наблюдения. Сохраняют свое значение традиционные группы риска: потребители инъекционных наркотиков, мужчины, вступающие в сексуальные отношения с мужчинами, коммерческие секс-работники. Вместе с тем, прослеживается отчетливый выход эпидемического процесса в общее население города.

Одной из важнейших задач ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией является индивидуальный подход к каждому пациенту, рациональный подбор схемы лечения, обладающей высокой терапевтической (вирусологической и иммунологической) эффективностью и долгосрочной безопасностью, не оказывающей влияния на качество жизни пациента. Старение популяции пациентов, повышение сердечно-сосудистых рисков, в том числе и ВИЧ-специфических факторов, выводят на первый план проблему кардиоваскулярной патологии,

которая уже сегодня является наиболее частой причиной смерти данной категории больных. Таким образом, особое внимание следует обращать на наличие у пациента с ВИЧ-инфекцией сопутствующей неинфекционной патологии и принимаемой в связи с ней терапии с обязательным анализом межлекарственных взаимодействий.

Цель исследования — на основании комплексного клинико-лабораторного обследования охарактеризовать современного пациента с ВИЧ-инфекцией, включая его диспансерное наблюдение и выбор антиретровирусной терапии.

Задачи исследования:

1. Дать комплексную клинико-лабораторную характеристику пациентов с ВИЧ, вставших на диспансерный учет в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2016 г.

2. Проанализировать пациентов, нуждающихся в АРТ, в том числе в альтернативных схемах. Оценить динамику течения заболевания, а также эффективность и безопасность назначенной АРТ в течение 48 недель.

3. Провести сравнительный анализ полученных данных с клинико-лабораторными показателями пациентов, наблюдавшихся и получавших лечение в 2000 – 2013 гг.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 521 медицинской карты пациентов с ВИЧ-инфекцией. Отбор проводился методом случайной выборки, при которой единственным критерием был год постановки на учет — 2016 г.

В исследуемой группе соотношение мужчин и женщин составило 1,8:1, преобладали мужчины — 339 (65%), женщин было 182 (35%). Большинство пациентов (85%) находились в возрасте до 40 лет. Средний возраст больных варьировал от 18 до 75 лет и в среднем составил $38 \pm 0,5$ года. 66% пациентов, вставших на учет в 2016 г., имели работу. В официальном браке состояли 63% человек. Треть пациентов (30,3%) сообщили о наличии у них высшего образования.

При проведении эпидемиологического исследования было установлено, что половым путем инфицировались 68% пациентов (56% гетеросексуальным и 12% гомосексуальным). Со слов больных, никогда не употребляли наркотики 69% пациентов, наркопотребление в анамнезе отмечалось у 23% пациентов и лишь 8% были активными наркопотребителями на момент постановки на диспансерный учет. 14% пациентов (73 человека) сообщили о пребывании в местах лишения свободы (МЛС) в прошлом. Из них 84% (61 пациент) заразились

парентеральным путем, тогда как в группе людей, не побывавших в МЛС, парентеральный путь заражения был только у 38% пациентов.

Среди включенных в исследование пациентов, вставших на диспансерный учет в 2016 г., были как впервые выявленные, так и уже знавшие о своем ВИЧ-статусе пациенты. В 2016 г. 64% пациентов обратились в Центр сразу после выявления у них ВИЧ-инфекции. 7% пациентов встали на диспансерный учет лишь через 10 лет после выявления у них положительного анализа на ВИЧ-инфекцию. Более чем у трети пациентов (34,5%) причиной обследования на ВИЧ-инфекцию явились клинические показания. У второй трети пациентов (30,2%) ВИЧ-инфекция была выявлена случайно при обследовании для плановых госпитализаций, операций, при профилактических осмотрах. Более 20 (21,3%) человек обратились для обследования на ВИЧ-инфекцию самостоятельно (рис. 1).

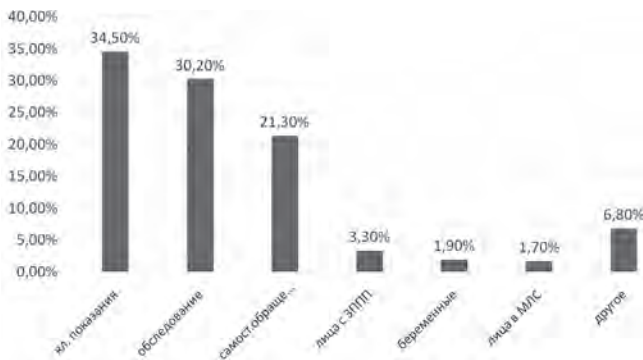


Рис. 1. Причины обследования на ВИЧ-инфекцию (n = 521)

Лишь 17% (89 человек) были выявлены при эпидемиологическом обследовании.

Почти треть пациентов (27%) была выявлена при обследовании в Центре по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, 24% — в городских поликлиниках, 18% — в соматических стационарах, 16% пациентов — в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина (рис. 2).

Хронические вирусные гепатиты В и С были выявлены почти у половины больных ВИЧ-инфекцией. Хронический вирусный гепатит С (ХГС) зарегистрирован у 42% пациентов, хронический вирусный гепатит В — у 4%.

Группу сравнения составили 1133 пациента с ВИЧ-инфекцией, вставших на учет в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2000 — 2001 гг. (115 человек), в 2006 г. (115 человек), в 2010 — 2013 гг. (718 человек).

Результаты и обсуждение

В Санкт-Петербурге по мере развития эпидемии существенно увеличился средний возраст ВИЧ-

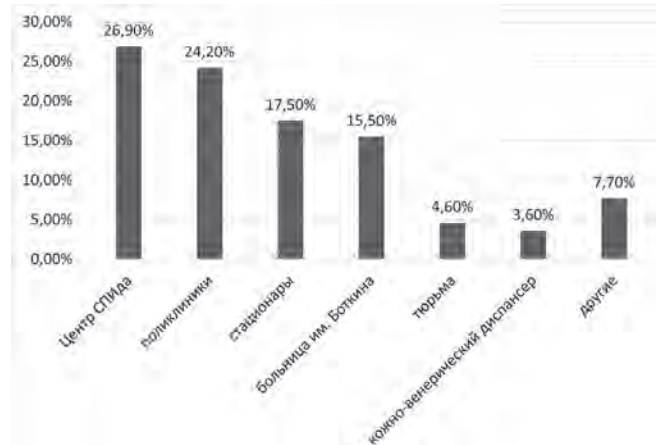


Рис. 2. Лечебные учреждения, в которых были выявлены пациенты с ВИЧ-инфекцией, вставшие на диспансерный учет в 2016 г. (другие учреждения, где выявлялись наши пациенты, — наркологическая больница, коммерческие лаборатории, психиатрические больницы, туберкулезные больницы, а также учреждения в других городах, откуда прибыли пациенты, при этом они и не смогли уточнить, где именно была выявлена ВИЧ-инфекция)

инфицированного пациента, обратившегося за медицинской помощью в Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями. Если в начале 2000-х гг. это были в основном молодые люди (средний возраст $24,9 \pm 0,8$ года), то на сегодняшнем этапе средний возраст обратившихся составляет $38 \pm 0,5$ года. За этот период времени средний возраст увеличился на 13 лет. Значительно изменилась и образовательная структура ВИЧ-инфицированных пациентов. Уровень образования — одна из важнейших качественных характеристик населения. За последние 16 лет доля пациентов с высшим образованием среди пациентов, вставших на учет в Центр СПИД, увеличилась более чем в 2 раза (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика некоторых показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией в разные годы наблюдения

Показатель	2001 г.	2006 г.	2013 г.	2016 г.
Возраст (лет)	15 — 60	15 — 66	15 — 74	18 — 75
Средний возраст (лет)	$24,9 \pm 0,8$	$28 \pm 0,5$	$33,7 \pm 0,4$	$38 \pm 0,5$
Медиана возраста	22	26	32	36
Половой путь передачи (%)	29,6	47,8	59,5	68
Гетеросексуальный путь передачи (%)	25,2	44,8	58,6	56
Гомосексуальный путь передачи (%)	4,4	3,0	0,9	12
Парентеральный путь передачи (%)	70,4	52,2	46,6	32
Высшее образование (%)	14,8	19,6	27,6	30,3

В Санкт-Петербурге продолжает увеличиваться доля полового пути инфицирования. Если в РФ, по официальным данным, он составляет 45%, то среди нашей группы исследуемых пациентов он составил 68% (56% гетеросексуальный и 12% гомосексуальный). Значительное увеличение гомосексуального пути передачи в нашем исследовании, вероятно, связано с двумя моментами. Во-первых, появились молодые люди, имеющие другие жизненные ориентиры, воспитание и открыто заявляющие о своей сексуальной ориентации. Во-вторых, лица с нетрадиционной ориентацией предпочитают проживать в больших городах, где население более толерантно к их ориентации, где существуют большие сообщества гомосексуалистов. Динамику эпидемиологического процесса ярко отражает тот факт, что среди пациентов, вставших на учет сразу после выявления ВИЧ-инфекции, половым путем заразились 77%, тогда как среди пришедших в Центр более чем через 10 лет после заражения — только 7%.

С годами при накоплении кумулятивного количества ВИЧ-инфицированных пациентов в регионе все больше увеличивается доля пациентов, находящихся на стадии вторичных проявлений и нуждающихся в лечении. В первую очередь это связано с поздней диагностикой ВИЧ-инфекции у лиц, которые инфицировались в первое десятилетие нынешнего века. В начале эпидемии ВИЧ-инфекция в стадии вторичных проявлений при постановке на диспансерный учет встречалась лишь у 11,6% пациентов, в 2006 г. — у 17,4%, в 2011–2013 гг. — у 53,5%, в 2016 г. — у 55%. Таким образом, доля пациентов со вторичными проявлениями за 16 лет увеличилась в 4,7 раза. Если в начале 2000-х гг. доля пациентов на стадии СПИД составляла 0,9%, то в 2016 г. — уже 9% (10-кратное увеличение!). В 2010–2013 гг. группа пациентов, вставших на диспансерный учет через 10 лет после лабораторного выявления ВИЧ-инфекции, также составляла 6%. Однако среди пациентов, не появлявшихся долгое время в поле зрения врача, в 2016 г. процент продвинутых стадий ВИЧ-инфекции был значительно большим, а количество пациентов на стадии СПИД увеличилось более чем в 2 раза.

О позднем выявлении ВИЧ-инфекции говорит тот факт, что среди пациентов с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией у 83% заболевание было диагностировано уже на стадии вторичных проявлений (табл. 2).

Среди пациентов исследуемой группы были выявлены такие тяжелые осложнения ВИЧ-инфекции, как туберкулез, в том числе генерализованный (10 человек), пневмоцистная пневмония (8 человек), токсоплазмоз головного мозга (6 человек), цитомегаловирусная инфекция (4 человека). Почти у половины пациентов (48%), вставших на учет, был диагностирован клинически орофарингеальный кандидоз. Положительным моментом в развитии эпидемии является уменьшение доли пациентов, находящихся на острой стадии ВИЧ-инфекции. В 2016 г. доля таких пациентов составила 5%, тогда как в 2000–2002 — 16,2%, в 2006 г. — 32,6%, в 2013 г. — 12,4%.

Уровень CD4-лимфоцитов закономерно коррелировал со стадиями ВИЧ-инфекции. У 45% пациентов, вставших на учет в 2016 г., CD4-лимфоциты были менее 350 кл/мкл, в начале 2000-х гг. доля таких пациентов была 20%. Четверть пациентов исследуемой группы находились в глубоком иммунодефиците (CD4-лимфоциты менее 200 кл/мкл). Таким образом, 45% из вставших на диспансерный учет в 2016 г. нуждались как в быстром назначении АРТ, так и в первичной профилактике туберкулеза, и почти половина из них — в первичной профилактике других оппортунистических инфекций (рис. 3).

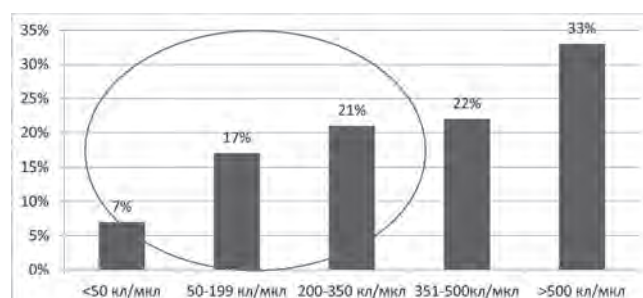


Рис. 3. Распределение пациентов с ВИЧ по уровню CD4-лимфоцитов при постановке на учет в 2016 г.

Таблица 2

Динамика по стадиям ВИЧ-инфекции при постановке на учет в 2000–2016 гг.

Стадия	2000–2002 гг.	2006 г.	2010–2013 гг.	2016 г.
2 А, Б, В	16,2%	32,6%	12,4%	5%
3	72,4%	57,6%	44,4%	40%
4 А, Б	10,5%	9,8%	38,1%	46%
4 В	0,9%	0	5,1%	9%
Всего	100%	100%	100%	100%

У четверти пациентов, имеющих уровень CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл, были зарегистрированы какие-либо клинические симптомы, поэтому они также нуждались в назначении АРТ. Кроме того, 32% пациентов имели высокую вирусемию (более 100 000 коп/мл). Таким образом, более 60% пациентов, вставших на учет в 2016 г., нуждались в быстром назначении АРТ. Назначена АРТ была 96% нуждающихся на момент постановки на учет.

По Российским клиническим рекомендациям существуют предпочтительные и альтернативные схемы АРТ. Альтернативные схемы назначаются лицам, имеющим сопутствующие заболевания и требующим особого подхода. В протоколах диспансерного наблюдения выделены особые группы пациентов, нуждающихся в назначении альтернативных схем. Парадокс заключается в том, что 90% наших пациентов принадлежат к той или иной альтернативной группе (табл. 3).

Таблица 3

Особые группы пациентов с ВИЧ-инфекцией

Женщины детородного возраста, не исключающие рождение ребенка на фоне АРВТ	27,3%
Пациенты с низким (<50 клеток/мкл) уровнем CD4+ лимфоцитов.	7,3%
Пациенты старше 50 лет	10,7%
Пациенты с дислипидемией	11,6%
Пациенты с нарушением углеводного обмена	11,3%
Пациенты, имеющие повышенный уровень аминотрансфераз	10,6%
Пациенты с ХВГВ	4,0%
Пациенты, страдающие хроническими заболеваниями почек	4,2%
Пациенты с туберкулезом	4,9%

Обращает на себя внимание, что более 10% пациентов имели риск развития сердечно-сосудистых осложнений (старше 50 лет, с дислипидемией и нарушением углеводного обмена), большое количество пациентов с анемией, а также женщин детородного возраста. Более 7% вставших на учет имели выраженный иммунодефицит (CD4+ лимфоциты менее 50 кл/мкл).

На момент постановки на диспансерный учет треть пациентов (30%) сообщили о наличии у них сопутствующих заболеваний, из них каждый четвертый пациент уже имел сердечно-сосудистые проблемы (рис. 4).

Среди сердечно-сосудистых заболеваний преобладала артериальная гипертензия (табл. 4).

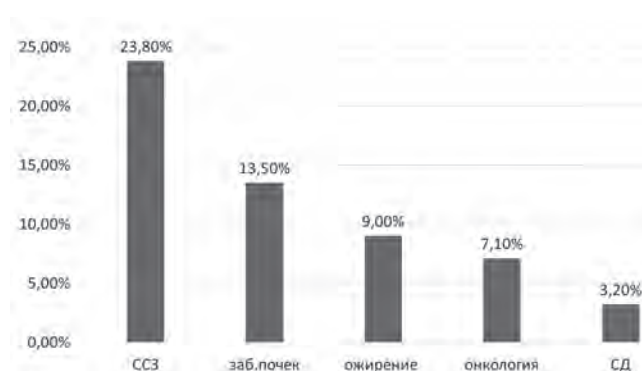


Рис. 4. Сопутствующие заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет в 2016 г. (n = 154)

Таблица 4

Группа пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями (n=36)

Артериальная гипертензия	69%
Инфаркт миокарда	14%
Инсульт	9%
ИБС у родственников	9%
Ангиопластика	6%

Доля сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом: так, в группе пациентов до 45 лет сопутствующие заболевания были в 25% случаев, в группе пациентов старше 45 лет — в 52% случаев. Среди пациентов старшей возрастной группы с имеющимися сопутствующими заболеваниями преобладали сердечно-сосудистые проблемы. Остальные сопутствующие неинфекционные заболевания в одинаковом количестве случаев встречались как у молодых, так и у пациентов старшего возраста. 8 человек с новообразованиями были в возрасте от 25 до 44 лет и двое в возрасте старше 45 лет, 4В стадия была выставлена 7 больным, 3, 4А и 4Б стадии — по одному человеку.

По мере прогрессирования ВИЧ-инфекции чаще диагностируется сопутствующая патология. У пациентов на стадии ВИЧ-инфекции 4Б и 4В сопутствующие заболевания встречались в 62% пациентов, тогда как на ранних стадиях (2А+2Б+3+4А) — только у 24%. Также подтвердился факт, что снижение CD4+ лимфоцитов прямо коррелирует с частотой присоединения сопутствующих болезней (рис. 5).

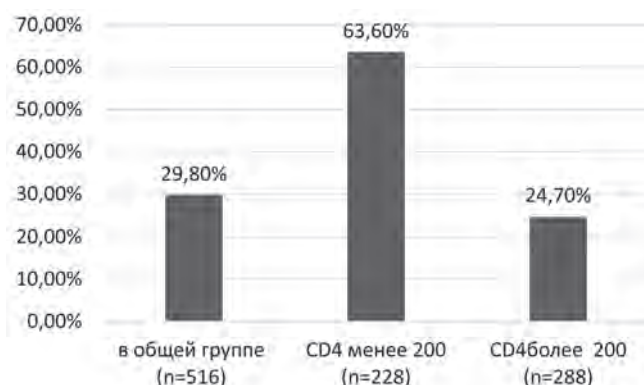


Рис. 5. Сопутствующая патология в зависимости от уровня CD4+ лимфоцитов

Регулярно наблюдались в течение года 72% исследуемых пациентов (373 человека). 148 человек (28%) оказались абсолютно не приверженным к дальнейшему диспансерному наблюдению, 128 пациентов (88%) исчезли из поля зрения врача-инфекциониста после первого или второго визита. 86% пациентов, сошедших с диспансерного наблюдения, были в возрасте от 25 до 44 лет. Среди потерянных для наблюдения лиц было 70% мужчин и 30% женщин. Работающих пациентов было на 12% больше в группе оставшихся под наблюдением. Среди переставших наблюдаться активные наркопотребители и имеющие опыт потребления наркотиков в анамнезе составили 43%, тогда как среди оставшихся под наблюдением — только 24%.

73% пациентов, оставшихся под наблюдением и не получивших АРТ, через 48 недель в связи с прогрессированием ВИЧ-инфекции стали нуждаться в назначении АРТ, что косвенным образом говорит о необходимости быстрого старта АРТ у всех пациентов при выявлении ВИЧ-инфекции (табл. 5).

Таблица 5

Стадии заболевания на момент постановки на диспансерный учет и через 48 недель наблюдения

Стадия	2016 г. (n = 521)	2017 г. (n = 365)
2А	1%	0
2Б	4%	0
3	40%	34%
4А	40%	50%
4Б	6%	6%
4В	9%	10%

Количество сопутствующих неинфекционных заболеваний через 1 год наблюдения увеличилось в два раза и составило более 60% (149 человек при постановке на учет и 220 человек через 48 недель наблюдения) (рис. 6).

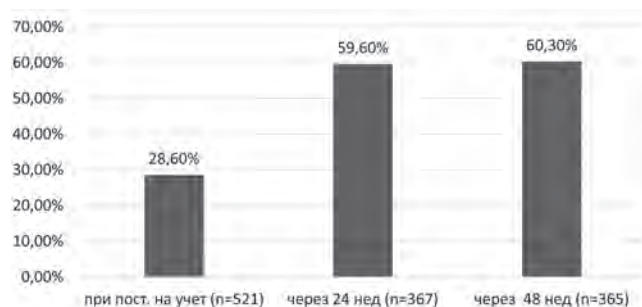


Рис. 6. Сопутствующие неинфекционные заболевания у пациентов с ВИЧ в динамике за 48 недель наблюдения

Через 48 недель наблюдения среди пациентов с сопутствующими заболеваниями 14% имели сердечно-сосудистую патологию, 10% — заболевание почек, 6% — ожирение, 3% — сахарный диабет. Следствием этого явилось увеличение количества пациентов, получающих сопутствующую терапию. Так, 15% пациентов получали необходимую терапию в связи с двумя соматическими заболеваниями (18 человек), а 8% — с тремя (9 человек) (рис. 7). В связи с этим значительно возросло количество пациентов с полипрагмазией (получающих более 5 препаратов с учетом АРТ). Пациенты с полипрагмазией требуют особого подхода к наблюдению.



Рис. 7. Распределение ВИЧ-инфицированных пациентов, вставших на диспансерный учет в 2016 г., по наличию сопутствующей терапии

Полипрагмазия приводит к межлекарственным взаимодействиям, возможным ошибкам в приеме препаратов, снижению приверженности. В связи с этим необходимо очень тщательно подбирать схему АРТ. При постановке на учет у 12% больных было зафиксировано повышение уровня общего холестерина, в 63% случаев это были молодые люди до 45 лет. Через год наблюдения количество пациентов с гиперхолестеринемией увеличилось до 18%, в данную группу были включены как получавшие, так и не получавшие АРТ пациенты (рис. 8).

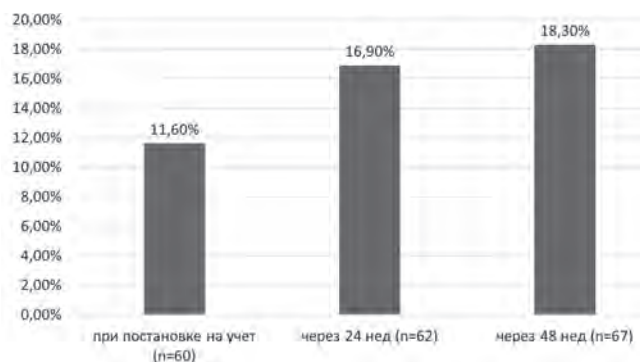


Рис. 8. Количество пациентов с ВИЧ-инфекцией и уровнем общего холестерина более 5,5 ммоль/л

За 48 недель наблюдения увеличилось количество пациентов с сопутствующими заболеваниями, изменились их клинико-лабораторные характеристики, изменилась сопутствующая терапия, в некоторых случаях изменилась стадия заболевания. Соответственно, с 13% до 19% увеличилось количество случаев, требующих коррекции АРТ в процессе лечения.

Смену АРТ пришлось провести у 126 человек (36%) по разным причинам. Основной причиной смены терапии явились нежелательные явления. Достаточно часто (16%) причиной смены АРТ являлись сопутствующие заболевания. Другими причинами были вирусологическая неэффективность, отказ пациента, изменение схемы в связи с наступившей беременностью, упрощение схемы, предотвращение долгосрочной токсичности (рис. 9).

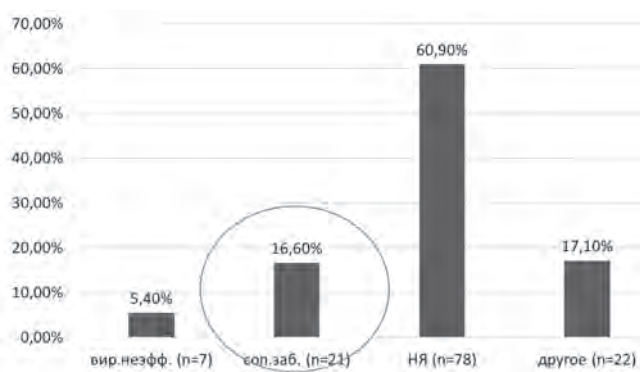


Рис. 9. Причины смены АРТ (n = 126)

Сопутствующими заболеваниями, требующими коррекции АРТ, являлись: сердечно-сосудистые заболевания (25%), панкреатит (15%), цирроз печени (15%), онкология (15%), туберкулез (10%), хроническая почечная недостаточность (10%), психические болезни (5%).

Среди пациентов, вставших на диспансерный учет в 2016 г., в течение года умерло 12 человек

(2,3%). Продолжительность жизни от момента постановки на учет составляла от 1 до 11 мес. (табл. 6).

Таблица 6

Характеристика умерших пациентов в 2016 г.

Пол	11 мужчин и 1 женщина
Возраст	От 30 до 49 лет
Употребление ПАВ	10 человек
Пребывание в МЛС	5 человек
ВИЧ-инфекция была выявлена впервые	6 человек
Обследованы по клиническим показаниям	6 человек
АРВТ в анамнезе	1 человек
АРВТ назначено в период наблюдения	10 человек
4 В стадия	10 человек
4 А стадия	2 человека

У 10 человек причина смерти была связана с прогрессией ВИЧ-инфекции (туберкулез, цитомегаловирусная инфекция, генерализованная саркома Капоши), у 2 — не связана (травма).

Заключение

За последние 10 лет значительно изменился портрет пациента с ВИЧ-инфекцией. Увеличился возраст больных, как уже состоящих на диспансерном учете, так и вновь выявленных, что привело к росту числа сопутствующей патологии. Для достижения долгосрочного контроля над ВИЧ необходима индивидуализированная АРТ с учётом сопутствующих заболеваний, образа жизни и различных особенностей пациента. На выбор исходного и последующих режимов влияют такие факторы, как возраст, сопутствующие болезни и сопутствующая терапия, взаимодействие лекарственных средств между собой, токсичность противовирусных препаратов. Если первая схема зачастую назначается исключительно по экономическим соображениям без учета всех вышеперечисленных факторов, то это приводит к выраженным токсическим действиям препаратов и нередко — к самостоятельному прекращению лечения больными, что, в свою очередь, ведет к дальнейшему прогрессированию заболевания, появлению новых случаев ВИЧ-инфекции в связи с многократно возросшей контагиозностью пациентов, а также распространению первичной резистентности ВИЧ в регионе.

Литература

1. Справка. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 декабря 2016 года. Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора.

2. Беляков, Н.А. Эволюция ВИЧ-инфекции в Санкт-Петербурге — снижение заболеваемости, старение и утяжеление болезни / Н.А. Беляков [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2015. — № 2, Т. 7. — С. 7–17.

3. Сизова, Н.В. Особенности антиретровирусной терапии и эволюция лекарственной устойчивости в условиях мегаполиса : автореф. ...дис. д-ра мед. наук / Н.В. Сизова. — СПб., 2014. — 44с.

4. Лиознов, Д.А. Характеристика эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Северно-Западном Федеральном округе Российской Федерации / Д.А. Лиознов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии — 2015. — № 2, Т. 7 — С. 93–100.

5. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией 2016 / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 6, приложение 1. — 112 с.

6. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>).

7. ВИЧ 2014/15 г. / под ред. К. Хоффман, Ю. К. Рокштро. — М., 2014. — 924 с. — www.hivbuch.de

References

1. Spravka. VICH-infekciya v Rossijskoj Federacii na 31 dekabrya 2016 goda. Federal'nyj nauchno-metodicheskij centr

po profilaktike i bor'be so SPIDom FBUN Central'nogo NII ehpidemiologii Rospotrebnadzora.

2. Belyakov N.A. Ehvoljuciya VICH-infekcii v Sankt-Peterburge — snizhenie zabolevaemosti, starenie i utyazhelenie bolezni / N.A. Belyakov, T.N.Vinogradova, V.V.Rozental', N.V.Sizova, V.V.Rassohin, Z.N.Lisicina, O.V.Panteleeva, S.I.Dvorak // VICH-infekciya i immunosupressii, 2015. — № 2. — Т. 7. — С. 7–17.

3. Sizova N.V. Osobennosti antiretrovirusnoj terapii i ehvoljuciya lekarstvennoj ustojchivosti v usloviyah megapolisa: Avtoref. ...dis. d-ra med. nauk. SPb., 2014.-44s.

4. Lioznov D.A. Harakteristika ehpidimiologicheskoy situacii po VICH-infekcii v Severno-Zapadnom Federal'nom okruge Rossijskoj Federacii / Lioznov D.A, N.V.Kononova, S.V .Ogurcova, M.R.Asadulaev i dr., // VICH-infekciya i immunosupressii — 2015. — №2. — Т. 7 — С.93–100.

5. Pokrovskij V.V. Protokoly dispansernogo nablyudeniya i lecheniya bol'nyh VICH-infekciej 2016 / V.V. Pokrovskij, O.G.Yurin, A.V.Kravchenko, V.V.Belyakva i dr. // EHpidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy — 2016 — № 6, prilozhenie 1. — 112s

6. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.1; October, 2016). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org>).

7. VICH 2014/15 g. /pod red. K. Hoffman, YU. K. Rokshtro. — М. 2014. — 924 s. www.hivbuch.de

Авторский коллектив:

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н. профессор; тел: 8(812)251-08-53, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Сизова Наталья Владимировна — заместитель главного врача по амбулаторно-поликлинической помощи Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел: 8(812)407-83-35, e-mail: natalia_v_sizova@mail.ru

Майорова Светлана Олеговна — заведующая поликлиническим инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел: 8(812)407-83-25, e-mail: svetlana.majorova11@jandex.ru

Браткова Василиса Васильевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-904-615-59-59, e-mail: vasiliska_3@mail.ru

Сотникова Александра Леонидовна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-921-355-45-92, e-mail: sasha.yakubenko@gmail.com

Малькова Татьяна Валерьевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-931-971-14-28, e-mail: jenavi76@mail.ru

ВЛИЯНИЕ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ НА СОСТОЯНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА У БЕРЕМЕННЫХ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ И ИХ ДЕТЕЙ

М.А. Овчинникова, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Ю.В. Тезиков

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

The impact of the method of prevention of intrauterine infection on the state of nonspecific immunity in pregnant women with relapsing herpetic infection and their children

M.A. Ovchinnikova, I.S. Lipatov, G.V. Santalova, Yu.V. Tezikov

Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель: оценить состояние неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции, планирующих беременность, в период гестации, у новорожденных и детей первого полугодия жизни в зависимости от метода профилактики рецидивов инфекции и внутриутробного инфицирования.

Материалы и методы: под динамическим наблюдением находились 342 беременные женщины с рецидивирующим течением герпетической инфекции и их дети. Обследование на наличие герпетической инфекции проводилось с применением методов ПЦР и ИФА. У женщин и их детей исследовались: интерфероновый статус, показатели фенотипирования лимфоцитов, уровни фактора некроза опухоли, фактора роста плаценты, плацентарной щелочной фосфатазы, плацентарного альфа-1 микροглобулина, интерлейкина 10, иммуноглобулинов классов А, М, G; для оценки состояния фетоплацентарного комплекса использовались ультразвуковые методы. Состояние здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни оценивалось с учетом диагностики внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса и реализации соматической патологии.

Результаты: обоснован метод профилактики внутриутробного инфицирования плода с применением препарата Аллоферон на догестационном этапе и человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b в антенатальном периоде. Доказана ассоциативная связь между эффективностью этапной превентивной терапии и частотой осложнений гестации, внутриутробного инфицирования вирусом простого герпеса, состоянием неспецифического иммунитета у беременных, новорожденных и детей первого полугодия жизни.

Заключение: рецидивирующее течение герпетической инфекции во время беременности, дисбаланс в системе неспецифического иммунитета, развитие плацентарной недостаточности приводят к напряжению противoinфекционного иммунитета в период новорожденности как у детей с внутриутробным инфицированием, так и у неинфицированных детей. У новорожденных детей с реализацией герпетической инфекции наблюдается угнетение неспецифического иммуните-

Abstract

Purpose of the study: to assess the state of nonspecific immunity in women with relapsing herpetic infection, planning pregnancy, period of gestation, from infants and children in the first six months of life, depending on the method of prophylaxis of relapses of infection and intrauterine infection.

Patients and methods: under observation were 342 pregnant women with relapsing herpetic infection and their children. Testing for the presence of HSV infection was performed using methods of PCR and ELISA. Women and their children were studied: interferon status, indicators of phenotyping of lymphocytes, the levels of tumor necrosis factor, growth factor of the placenta, placental alkaline phosphatase, placental alpha-1 microglobulin, interleukin 10, immunoglobulin classes A, M, G; for the assessment of fetoplacental complex was used ultrasonic methods. The health status of infants and children in the first six months of life was estimated taking into account the diagnosis of intrauterine infection with herpes simplex virus and realization of somatic pathology.

Results of the study: validated method of prevention of intrauterine infection of the fetus with the use of the drug Alloferon on degustation stage and human recombinant interferon Alfa-2b in the antenatal period. A proven Association between the efficiency of consequent preventive therapy and frequency of complications of gestation, intrauterine infection with herpes simplex virus, the state of nonspecific immunity in pregnant women, newborns and children in the first six months of life.

Conclusion: for recurrent herpes infection during pregnancy, an imbalance in the system of nonspecific immunity, development of placental failure lead to tensions of anti-infectious immunity in the neonatal period in children with intrauterine infection, and in uninfected children. Newborn children with the implementation of the herpes infection observed inhibition of nonspecific immunity. Milestone method of prevention of intrauterine infection of the fetus with the use of drugs Alloferon and human recombinant interferon Alfa-2b meets the modern requirements of perinatal pharmacology, accessible and safe.

та. Метод этапной профилактики внутриутробного инфицирования плода с применением препаратов Аллоферон и человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b отвечает современным требованиям перинатальной фармакологии, доступен и безопасен.

Ключевые слова: рецидивирующая герпетическая инфекция, неспецифический иммунитет, беременность, внутриутробное инфицирование, Аллоферон, человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b.

Введение

Герпетическая инфекция (ГИ) является одной из самых распространенных вирусных инфекций, передающихся половым путем, которая характеризуется затяжным течением, пожизненной персистенцией, частым рецидивированием, прямым влиянием на состояние иммунной системы [1, 2].

Система интерферонов (ИФН) как фактор неспецифической защиты играет важную роль в регуляции иммунного ответа и осуществлении противовирусного иммунитета. ИФН вырабатываются сразу после инфицирования клеток, модулируют деятельность макрофагов при формировании иммунного ответа [3, 4]. Макрофаги под влиянием вируса секретируют провоспалительные цитокины (ФНО α , интерлейкины – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- α), которые играют важную роль в первичной защите. Ранний неспецифический ответ напрямую влияет на последующий специфический иммунный ответ. Следовательно, система ИФН осуществляет первую линию защиты организма от вируса, когда иммунная система еще не успевает отреагировать специфическим ответом и участвует в иммунных процессах уничтожения чужеродных объектов [5]. Для ГИ характерно выраженное подавление интерфероногенеза. Вирус простого герпеса (ВПГ) персистирует и репродуцируется в клетках иммунной системы, тем самым способствуя гибели или снижению функциональной активности этих клеток, что приводит к развитию вторичных иммунодефицитных состояний и поддержанию длительной персистенции [6].

Во время беременности отмечается угнетение функциональной активности лимфоцитов, формируется относительный иммунодефицит. Угнетение специфических иммунных реакций у беременных частично компенсируется усилением факторов неспецифической защиты организма [7]. Однако при снижении активности неспецифического иммунитета до беременности на гравидарном этапе наблюдается усиление дисбаланса между различными звеньями иммунитета, что способствует частому рецидивированию ГИ и длительной клинико-лабораторной активности процесса. Возникает своеобразный «порочный круг» [8, 9].

Key words: recurrent herpes infection, innate immunity, pregnancy, intrauterine infection, Alloferon, human recombinant interferon alfa-2b.

Иммунный статус у новорожденных и детей в первые годы жизни напрямую связан с особенностями течения беременности у их матерей. Существует тесная взаимосвязь между состоянием организма беременной и основными показателями клеточного и гуморального иммунитета плода к моменту родов, новорожденного и ребенка первых лет жизни [10]. Иммунной системе новорожденного принадлежит ведущая роль в реализации инфекционного процесса. Система ИФН у новорожденного определяет его иммунологическую зрелость и степень противoinфекционной защиты [11].

Учитывая доказанную связь между рецидивирующим течением ГИ во время беременности и внутриутробным инфицированием плода (ВУИ), в последние годы наиболее широко применяется комплексный подход к профилактике ВУИ плода ВПГ в период рецидива заболевания: местная и эпизодическая системная противогерпетическая терапия, неспецифическая иммунотерапия [12, 13].

Недостатком данного способа является невозможность полноценной иммунокоррекции дефектных звеньев иммунитета у герпес-инфицированных беременных женщин, так как при ГИ иммунный ответ носит незавершенный характер и запоздалое применение противогерпетических препаратов на фоне высокой репликации ВПГ вследствие начала лечения при уже реализовавшихся клинических проявлениях заболевания не приводит к снижению риска ВУИ плода [14].

Препарат Аллоферон оказывает стимулирующее воздействие на систему Т-клеточного иммунитета, естественных киллеров и интерфероновый статус и является важным звеном в повышении эффективности терапии герпеса. Аллоферон фокусирует свой эффект в месте размножения вируса, за счет своей способности выступать в качестве кофактора, позволяя продуцирующим интерферон- α лейкоцитам эффективно реагировать на вирусный антиген. Это дает возможность избежать избыточной реакции лейкоцитов за пределами очага инфекции [15, 16]. Человеческий рекомбинантный альфа-2b интерферон способствует активации механизмов адаптивного имму-

нитета при контакте с вирусом за счет активации провоспалительных цитокинов и врожденного иммунитета. Эффекты реализуются через когнитивные рецепторные комплексы (интерфероновый альфа-рецептор (IFNAR) и интерфероновый гамма-рецептор (IFNGR)). Применение во время беременности не оказывает отрицательного действия на развитие плода [17, 18].

Разработка и обоснование эффективности методов профилактики рецидивов ГИ в период гестации и ВУИ плода ВПГ является актуальной и важной задачей современного этапа.

Цель исследования — оценить состояние неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением герпетической инфекции, планирующих беременность, в период гестации, у новорожденных и детей первого полугодия жизни в зависимости от метода профилактики рецидивов инфекции и внутриутробного инфицирования.

Материалы и методы

Женщин, планирующих беременность, обследовали на наличие ГИ с применением методов ПЦР (кровь, мазок из цервикального канала) и ИФА (кровь) с использованием наборов реактивов Вектор ВПГ-IgG, -IgM, выпускаемых ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), и наборов для ПЦР-диагностики АО «Литекс» (Москва). При выявлении факта инфицирования ВПГ-1,2 оценивали клиническое течение ГИ: латентное, рецидивирующее.

Женщин с рецидивирующим течением ГИ выделяли в группу высокого риска по ВУИ плода. Далее в группе высокого риска для профилактики рецидивов ГИ проводили догестационную подготовку по схеме:

- на прегравидарном этапе за 3–6 мес. до предполагаемой беременности в период рецидива назначался препарат Аллоферон (Аллокин-альфа, ООО «Аллоферон», Россия, рег. № Р N002829/01 от 16.01.2009) п/к 1 мг, 1 раз в 48 ч, № 6 и препарат Ацикловир (ООО «Кировская Фармацевтическая Компания», Россия, рег. № ЛС-002612 от 23.03.2012) по 200 мг, 5 раз в день, рег os, 10 дней; за 1–2 мес. до планируемой беременности проводился анализ показателей неспецифического и специфического иммунитета — при наличии изменений лабораторных показателей, характерных для рецидивирующего течения ГИ, препарат Аллоферон назначался повторно (с 1-го дня цикла) п/к 1 мг, 1 раз в 48 ч, № 6, при нормализации лабораторных показателей — лечение не проводилось;

- на антенатальном этапе в 24–26 нед. беременности применялся препарат человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b (Виферон, ООО «Ферон», Россия, рег. № Р N000017/01 от

06.10.2010) по 1 свече — 500 000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 ч, рег rectum, курс 5 дней; в 32–34 нед. беременности проводился контроль показателей неспецифического и специфического иммунитета — при изменении лабораторных показателей назначался повторный курс препаратом человеческого рекомбинантный интерферон альфа-2b по 1 свече — 500 000 МЕ, 2 раза в день каждые 12 ч, рег rectum, 5 дней; при рецидиве ГИ проводилась системная эпизодическая терапия препаратом Ацикловир по 200 мг, 5 раз в день, рег os, 10 дней и/или местная терапия препаратом Ацикловир.

Эффективность противорецидивной терапии оценивалась путем контроля течения беременности, состояния фетоплацентарного комплекса (ФПК), оценки неспецифической иммунной защиты женщины, иммунного статуса и соматического здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни.

Оценка состояния ФПК проводилась с применением ультразвукового исследования и ультразвуковой доплерографии (ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия)), кардиотокографии (автоматизированный компьютерный кардиотокограф АУСП «УНИКОС-02» (Россия)), путем определения содержания маркеров апоптоза и провоспалительного статуса (лимфоциты с фенотипом CD95+ (Л CD95+), фактора некроза опухоли α (ФНО α)), клеточной пролиферации и энергообеспечения (фактор роста плаценты (ФРП), плацентарная щелочная фосфатаза (ПЩФ)) и маркера децидуализации (плацентарный α -1 мигроглобулин (ПАМГ)) в крови беременных женщин. Идентификацию Л CD95+ осуществляли методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностным антигенам лимфоцитов человека, меченных FITS fragment antigen binding (Fab-фрагментами) антимышиных иммуноглобулинов (НПЦ «МедБиоСпектор», Россия). Относительное количество Л CD95+ определяли на проточном цитофлуориметре FACSCALIBUR (BD Biosciences, США). Уровни ФНО α , ФРП и ПАМГ в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур» (Россия); «Диатех-ЭМ» (Россия); «P/D systems» (Великобритания)). ПЩФ в сыворотке крови определялась с использованием биохимического анализатора «ULTRA» и реагентов, выпускаемых фирмой «Kohe» (Финляндия) [19, 20]. Неспецифический иммунитет у женщин оценивали по показателям содержания ИФН- α и ИФН- γ , циркулирующих в цельной крови (сывороточный ИФН (сыв.ИФН)), и их продукции (спонтанной (спон. ИФН) и индуцированной (ИФН- α , ИФН- γ)) in vitro, ИЛ-10 и ФНО α трехкратно — до начала проведения превентивной терапии, через

3 мес. превентивной терапии, в III триместре беременности — методом ИФА с использованием тест-систем производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург).

Состояние здоровья новорожденных и детей первого полугодия жизни оценивалось путем анализа историй развития новорожденного (форма N 097/у), амбулаторной карты ребенка (форма N 112/у).

ВУИ плода и реализация ГИ у новорожденных диагностировались методами ПЦР и ИФА. Диагноз ВУИ ВПГ ставился на основании отсутствия клинической картины ГИ, отрицательных результатов ПЦР, отсутствия в крови новорожденного специфических IgM, наличия специфических IgG, превышающих материнские и не нарастающих при повторном исследовании через 14 дней. Критерии реализации врожденной ГИ: наличие клинической картины ГИ в раннем неонатальном периоде, положительные результаты ПЦР и наличие специфических IgM, высокие титры IgG, превышающие материнские, с последующим нарастанием при повторном обследовании через 14 дней, что указывает на наличие активного инфекционного процесса.

Для оценки иммунного статуса детей определяли содержание общих иммуноглобулинов классов А, М, G методом ИФА с помощью наборов реагентов Иммуноскрин-Г,М,А-ИФА-Бест фирмы ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск). С помощью иммуноферментных тест-систем для количественного определения цитокинов определяли уровни ИФН. У новорожденных в 1-е и на 3–5-е сутки жизни в крови определяли содержание лимфоцитов с фенотипом CD 95+, CD 25+ и уровень ФНО α .

У всех женщин было получено информированное согласие на обработку данных и публикацию полученных результатов.

Под наблюдением находились 342 женщины с рецидивирующим течением ГИ: I группу (основную) составили 112 женщин, которым профилактика рецидивов осуществлялась предлагаемым методом; II группу (сравнения) составили 126 женщин, которым во время беременности проводилась только местная и/или эпизодическая системная химиотерапия Ацикловиром в период рецидива ГИ; III группу (сравнения) составили 104 женщины, которые отказались от проведения каких-либо лечебно-профилактических мероприятий. Для получения референсных значений обследованы 30 здоровых женщин с физиологическим течением беременности.

Все находившиеся под наблюдением беременные женщины были благополучно родоразрешены без перинатальных потерь. По результатам серологического исследования все дети, рожденные от матерей с ГИ, были распределены на группы:

I группу составили 111 новорожденных без ВУИ от матерей, получавших этапную противорецидивную терапию по разработанному методу; II группу — 101 новорожденный без ВУИ от матерей, получавших местную и эпизодическую системную терапию Ацикловиром; III группу — 67 новорожденных без ВУИ от матерей, отказавшихся от проведения профилактических мероприятий; IV группу — 46 новорожденных с ВУИ (от матерей I, II, III групп); V группу — 17 новорожденных с внутриутробной реализацией ГИ (от матерей I, II, III групп). Контрольную группу составили 30 детей от здоровых матерей с физиологическим течением гестации.

Обработка результатов исследования проводилась на персональном компьютере Acer (Тайвань) в среде Windows 7 с использованием статистической программы SPSS Statistica версия 21 (лицензия № 20130626-3). Для расчета статистической значимости качественных различий применялся хи-квадрат (χ^2) для четырехпольной таблицы. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05. Если значение χ^2 больше критического (критическое значение $\chi^2 = 3,8$ при $p < 0,05$), то распределение полученных результатов считали неслучайным при 5% уровне значимости. Значения показателей представлены медианой (Me) и межквартильным интервалом (25 квартиль (Q1) — 75 квартиль (Q3)), статистические различия рассчитывались с применением критерия U Манна — Уитни, корреляционный анализ проводился по методу Спирмена. Эффективность разработанного метода профилактики оценивалась стандартами доказательной медицины (ЧБНЛ — число больных, которым необходимо проводить превентивное лечение, чтобы предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента (1/CAR); ОШ — отношение шансов (A/B)/(C/D)) [21].

Дизайн исследования, проводимые превентивные мероприятия, статистическая обработка данных одобрены биоэтическим комитетом и центром доказательной медицины при Самарском государственном медицинском университете: протокол № 126 от 21.11.2012 г.

Результаты и обсуждение

По данным первичного обследования, характеристика акушерского анамнеза, экстрагенитальной и гинекологической патологии, возраста женщин групп сравнения сходна ($p > 0,05$). В этом отношении группы сопоставимы. Клиническое течение ГИ во всех группах сравнения было идентичным. Количество рецидивов ГИ в период гестации в I, II, III группах беременных составило (Me [Q1 — Q3]): 0 [0 — 1], 3 [2 — 5], 4 [3 — 7] соответственно.

Результаты исследования показателей неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ на фоне профилактической терапии на догестационном этапе (I группа) и в группах сравнения представлены в таблице 1.

Анализ данных таблицы 1 показал положительную динамику изменений показателей неспецифического иммунитета в I группе после применения препарата Аллоферон в качестве догестационной подготовки. Показатели ИФН- α , ИФН- γ , сыв. ИФН увеличились и соответствовали группе контроля ($p > 0,05$), показатели про- (ФНО α) и противовоспалительных (ИЛ-10) цитокинов снизились и приближались к значениям контрольной группы ($p > 0,05$), что свидетельствует о нормализации состояния неспецифического иммунитета. Во II и III группах отмечалось снижение ИФН- α , ИФН- γ и сыв. ИФН на фоне обнаружения в крови спон. ИФН (в норме не определяется), что свидетельствует о дефектности системы ИФН и наличии персистирующей инфекции. Высокие показатели (относительно группы контроля) про- и противовоспалительных цитокинов во II и III группах свидетельствуют о напряженности противоинфекционного иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ.

Клинический анализ гестационных осложнений в I, II, III группах показал следующее: частота (%) раннего токсикоза составила 4,5, 70,6*, 71,2*; угрозы прерывания беременности — 9,8, 61,9*, 64,4*; плацентарной недостаточности — 11,6, 80,9*, 98,1*; задержки роста плода — 1,8, 31,7*, 43,3*; хронической гипоксии плода — 0, 45,2*, 67,0*; преждевременных родов — 1,8, 30,9*, 34,6*; преэклампсии — 0,9, 14,3*, 21,1* соответственно группам (* — разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$)).

Данные о содержании в крови беременных маркеров апоптоза, ангиогенеза и децидуализации в 28–38 нед. гестации в I, II, III клинических группах и группе контроля представлены в таблице 2.

Полученные данные во II и III группах беременных свидетельствуют о выраженном дисбалансе показателей, характеризующих индуцированную трофобластом готовность лимфоцитов к запрограммированной клеточной гибели, ангиогенез плодовой и децидуализацию материнской частей плаценты, плацентарный энергообмен. В то же время в I (основной) группе данные показатели достоверно не отличались от физиологического течения беременности, что, с учетом клинических данных, подтверждает позитивные лечебные эф-

Таблица 1

Показатели неспецифического иммунитета у женщин с рецидивирующим течением ГИ до беременности (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа до лечения (n = 112)	I группа после лечения (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Сыв.ИФН (Ед/л)	1,3*,** [0,8–1,7]	3,9 [3,1–5,9]	1,2*,** [0,6–2,1]	1,5*,** [0,8–1,9]	5,5 [2,5–7,4]
Спон.ИФН (Ед/л)	1,0*,** [0,4–1,2]	0 [0]	0,8*,** [0,4–1,1]	1,1*,** [0,8–1,7]	0 [0]
ИФН- α (Ед/л)	489*,** [317–587]	92 [741–1182]	460*,** [312–580]	522*,** [394–637]	983 [743–1125]
ИФН- γ (Ед/л)	74*,** [46–92]	158 [104–268]	87*,** [62–114]	83*,** [58–108]	196 [116–237]
ФНО α (пг/мл)	29,1*,** [21,8–44,6]	7,2 [4,7–9,1]	25,7*,** [18,3–39,4]	27,3*,** [19,5–41,1]	5,4 [2,1–12,6]
ИЛ-10 (пг/мл)	28,7*,** [19,4–42,9]	6,2 [4,7–9,8]	32,1*,** [21,8–47,3]	34,6*,** [25,4–51,9]	4,3 [1,2–9,6]

* — разница статистически значима по сравнению с I группой после лечения ($p < 0,05$);

** — разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2

Содержание в крови беременных групп сравнения маркеров апоптоза, ангиогенеза и децидуализации в 28–38 нед. гестации (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Л CD95+ (%)	23,8 [14,2–32,1]	58,6*,** [44,6–72,3]	65,7*,** [49,4–83,9]	21,9 [12,1–36,5]
ФНО α (пг/мл)	94 [79–131]	852*,** [776–834]	1248*,** [1055–1437]	92 [76–118]
ФРП (пг/мл)	357 [329–382]	179*,** [136–204]	149,6*,** [132,1–163,8]	353 [332–374]
ПАМГ (пг/мл)	28,1 [22,6–41,3]	134,7*,** [121,4–148,3]	171,3*,** [157,1–194,6]	23,7 [18,4–36,7]
ПЩФ (Ед/л)	135 [121–157]	98*,** [84–106]	91*,** [76–101]	140 [126–162]

* — разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$);

** — разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

фекты от прегравидарной и антенатальной профилактической терапии.

Состояние неспецифического иммунитета у беременных групп сравнения в III триместре гестации представлено в таблице 3.

Анализ представленных в таблице 3 данных свидетельствует о сохранении баланса показателей неспецифического иммунитета в I группе беременных на фоне применения человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b. Во II группе у беременных отмечалось незначительное ($p>0,05$) повышение показателей (по сравнению с показателями до беременности) ИФН- α и ИФН- γ , что, возможно, связано с положительным эффектом от местной и эпизодической системной противогерпетической терапии препаратом Ацикловир во время рецидива ГИ. Однако данные показатели достоверно ниже значений контрольной группы ($p<0,05$), что, как известно, способствует рецидивирующему течению ГИ. В III группе наблюдалось угнетение выработки ИФН, что свидетельствовало о прогрессирующем иммунодефиците. Дисбаланс показателей про- и противовоспалительных цитокинов во II и III группах свидетельствовал об активности инфекционного процесса, патологическом воздействии цитокинов на ФПК, угрозе ВУИ и способствовал преждевременным родам у беременных данной группы.

Обследование новорожденных на предмет ВУИ ВПГ и реализации ГИ показало, что в I группе ВУИ без реализации ГИ имело место в 1 наблюдении (0,9%), во II группе — в 19 (15,1%), в III группе — в 26 (25%). Реализация ГИ отмечалась во II группе в 6 (4,8%) наблюдениях, в III группе — в 11 (10,6%), в I группе — ни в одном из наблюдений.

Стандарты эффективности доказательной медицины в отношении внутриутробного инфицирования плода вирусом простого герпеса при сравнении I и III групп составили: ЧБНЛ 2,7 (95% ДИ 1,6–3,9); ОШ 61,9 (95% ДИ 34,6–81,2); при сравнении II и III групп составили: ЧБНЛ 6,3 (95% ДИ 3,2–9,7); ОШ 2,2 (95% ДИ 1,4–3,8). Следовательно, эффект в I группе по сравнению со II группой по показателю ЧБНЛ выше в 2,3 раза, по показателю ОШ — в 28 раз.

Доказано, что догестационная и антенатальная превентивная терапия по разработанному методу в I группе способствовала снижению риска ВУИ плода и реализации ГИ в 22,2 раза по сравнению с группой, где применялась только эпизодическая системная химиотерапия, и в 39,8 по сравнению с группой, где профилактика рецидивов ГИ не проводилась. Высокая частота инфицирования плода во II и III группах связана с частыми рецидивами ГИ во время беременности (в среднем 4 эпизода на 1 женщину) и повреждающим плаценту действием ВПГ, что способствует снижению её защитных свойств, а следовательно — ВУИ плода (19,6%) и в ряде наблюдений — внутриутробной реализации ГИ (7,4%).

Данные о содержании в крови новорожденных групп сравнения проапоптотических (Δ CD95+, ФНО α) и антиапоптотических (Δ CD25+) факторов в 1-е и на 3–5-е сутки представлены в таблице 4.

Изменения показателей про- и антиапоптотических факторов во II, III, IV и V клинических группах сравнения свидетельствовали о формировании у детей иммунодефицитных состояний и возможном срыве компенсаторно-приспособитель-

Таблица 3

Показатели неспецифического иммунитета у беременных групп сравнения в III триместре гестации (Me [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n = 112)	II группа (n = 126)	III группа (n = 104)	Контроль (n = 30)
Сыв. ИФН (Ед/л)	16,8 [8,4–19,7]	1,2** [0,7–2,1]	1,3** [0,9–2,4]	13,7 [6,2–17,9]
Спон. ИФН (Ед/л)	0 [0]	0,6** [0,2–0,9]	0,9** [0,4–1,6]	0 [0]
ИФН- α (Ед/л)	722 [654–948]	541** [443–638]	597** [478–682]	746 [654–1016]
ИФН- γ (Ед/л)	124 [92–215]	92** [76–128]	98** [79–124]	116 [98–201]
ФНО α (пг/мл)	94 [79–113]	852** [776–834]	1248** [1055–1437]	92 [76–118]
ИЛ-10 (пг/мл)	8,6 [4,3–12,1]	2,1** [1,2–3,6]	1,4** [0,9–2,4]	9,2 [6,1–14,4]

* — разница статистически значима по сравнению с I группой ($p<0,05$);

** — разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p<0,05$).

Таблица 4

Содержание в крови новорожденных групп сравнения про- и антиапоптотических факторов в 1-е и на 3–5-е сутки (Ме [Q1–Q3])

Группы	Динамика	Показатели		
		Л CD25+ (%)	Л CD95+ (%)	ФНО (пг/мл)
I группа (n = 111)	1-е сутки	6,5 [4,7–9,2]	7,9 [5,4–9,7]	20,3 [17,6–24,2]
	3–5-е сутки	9,6 [6,8–11,9]	10,8 [9,1–11,6]	14,1 [11,9–16,3]
II группа (n = 101)	1-е сутки	2,5*,** [1,1–3,8]	12,6*,** [10,8–15,3]	153,2*,** [124,9–195,2]
	3–5-е сутки	6,4*,** [4,8–9,3]	14,2*,** [12,9–16,3]	84,7*,** [69,7–104,5]
III группа (n = 67)	1-е сутки	2,1*,** [1,5–3,4]	13,4*,** [11,7–16,8]	168,2*,** [134,1–188,5]
	3–5-е сутки	6,3*,** [4,2–9,1]	14,3*,** [12,1–17,4]	92,4*,** [78,3–110,6]
IV группа (n = 46)	1-е сутки	2,2*,** [1,4–3,6]	12,9*,** [10,6–14,7]	162,3*,** [139,7–182,4]
	3–5-е сутки	2,8*,** [1,8–4,4]	16,2*,** [13,7–18,2]	156,8*,** [134,2–179,1]
V группа (n = 17)	1-е сутки	1,9*,** [0,8–2,7]	19,5*,** [15,3–23,8]	187,9*,** [156,4–204,8]
	3–5-е сутки	1,7*,** [0,6–2,4]	25,1*,** [21,6–27,4]	216,1*,** [197,5–238,4]
Контроль (n = 30)	1-е сутки	7,4 [5,3–9,6]	6,7 [4,3–9,6]	19,4 [14,6–23,1]
	3–5-е сутки	9,3 [6,5–12,1]	11,9 [9,7–12,5]	13,7 [10,2–15,9]

* – разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$);

** – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

ных реакций в постнатальном периоде. Выявлена сильная корреляционная связь между маркерами апоптоза, плацентарного ангиогенеза и децидуализации у беременных в III триместре гестации и про- и антиапоптотическими показателями у новорожденных (r от 0,84 до 0,96 при $p < 0,05$), что подтверждает значительное влияние состояния ФПК (антенатальное программирование) на иммунный и метаболический гомеостаз новорожденных.

Анализ патологических состояний у новорожденных I, II, III, IV, V групп от матерей с рецидивирующим течением ГИ показал, что частота (%) нарушения адаптации составила 10,8, 78,2*, 95,5*, 100*, 100*; гипотрофии – 0,9, 14,9*, 14,9*, 100*, 100*;

перинатального поражения ЦНС – 0,9, 45,5*, 58,2*, 100*, 100*; анемии – 8,1, 36,7*, 31,3*, 100*, 100* соответственно (* – разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$)). Такая патология, как кисты сосудистых сплетений (9/17), кальцинаты головного мозга (6/17), энцефалит (1/17), хориоретинит (2/17), герпетическая экзема (8/17), гепатит (1/17), нефрит (3/17), аномалия развития органов (3/17), пневмония (4/17) встречалась только у детей V группы и отнесена к герпес-ассоциированной патологии [1, 6].

Данные о показателях интерферонового статуса и гуморального иммунитета у новорожденных групп сравнения представлены в таблице 5.

Таблица 5

Оценка показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета у новорожденных детей, рожденных от матерей с ГИ (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n = 111)	II группа (n = 101)	III группа (n = 67)	IV группа (n = 46)	V группа (n = 17)	Контроль (n = 30)
IgA (г/л)	0,06 [0,02–1,4]	0,79*,** [0,65–0,91]	0,98*,** [0,71–1,09]	1,52*,** [1,26–1,78]	2,24*,** [1,94–2,42]	0,16 [0,08–0,23]
IgM (г/л)	0,32 [0,21–0,57]	1,1*,** [0,87–1,36]	1,6*,** [0,92–1,45]	4,8*,** [3,2–6,8]	8,9*,** [6,7–10,4]	0,42 [0,28–0,61]
IgG (г/л)	3,9 [2,7–5,4]	8,6*,** [5,9–11,3]	8,2*,** [5,3–10,7]	13,6*,** [11,8–16,2]	19,6*,** [17,4–23,6]	4,7 [3,7–5,9]
Сыв. ИФН (ЕД/л)	11,7 [9,4–14,7]	16,7*,** [14,8–18,3]	17,3*,** [15,2–19,7]	28,4*,** [22,1–36,9]	5,8*,** [4,4–7,2]	12,4 [9,7–15,3]
ИНФ- α , (ЕД/л)	391 [346–462]	246*,** [198–274]	235*,** [184–262]	734*,** [562–958]	94*,** [78–123]	420 [378–486]
ИНФ- γ , (ЕД/л)	87 [61–104]	185*,** [153–218]	214*,** [178–259]	356*,** [298–461]	24*,** [16–35]	76 [52–93]

* – разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$);

** – разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

По данным таблицы 5, во II и III группах сравнения наблюдались более высокие уровни ($p < 0,05$) общих иммуноглобулинов классов А, М, G, ИФН- γ по отношению к аналогичным показателям у новорожденных детей I группы. Результаты исследования показали наличие сильной положительной корреляционной связи между уровнями иммуноглобулинов, ИФН- γ и частотой реализации осложнений беременности с иммуногенетическим генозом — ранним токсикозом, плацентарной недостаточностью, задержкой роста и гипоксией плода, угрозой прерывания беременности, преждевременными родами, преэклампсией (r от 0,82 до 0,94 при $p < 0,05$). Повышение уровня ИФН- γ во II и III группах на фоне снижения ИФН- α , по сравнению с I группой, является отражением внутриутробной антигенной стимуляции под влиянием неблагоприятных факторов, воздействующих на плод, и указывает на высокие компенсаторные возможности иммунной защиты. У новорожденных IV группы наблюдалось значительное повышение всех показателей, что свидетельствовало о напряженности противoinфекционного иммунитета. У детей с реализацией ГИ уровни инд. ИФН- α и инд. ИФН- γ значительно снижены, что укладывается в концепцию об угнетении неспецифического иммунитета при врожденной ГИ.

Отдельно следует подчеркнуть, что физиологическое содержание Ig A, M, G, цитокинов ИФН- α , ИФН- γ , сбалансированное соотношение про- и антиапоптотических факторов (Л CD95+, ФНО- α Л CD25+,) в крови у новорожденных I группы с соответствующими гестационному возрасту морфо-функциональными характеристиками свидетельствует о фетопротекторном действии превентивной терапии по разработанному методу за счет

снижения воздействия ВПГ (с клинической позиции: у 99,1% новорожденных I группы отсутствовали признаки внутриутробного страдания — задержки роста и гипоксии).

Анализ соматической патологии у детей 6 месяцев I, II, III, IV, V групп выявил, что частота (%) последствий ПП ЦНС наблюдалась у 0,9, 45,5*, 58,2*, 100*, 100*; острого бронхита — у 18,8*, 13,4*, 26,1*, 64,7*; пневмонии — у 0, 0, 1,5, 8,7, 29,4*; ОРВИ — у 3,6, 33,7*, 65,7*, 82,6*, 100*; дисбиоза кишечника — у 0,9, 4,9, 4,5, 17,4*, 70,6*; крапивницы — у 2,7, 15,8*, 17,9*, 45,6*, 52,9* соответственно (* — разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$)).

В V группе герпес-ассоциированная и сопутствующая патология носили глубокий характер и затрагивали все органы и системы.

Результаты обследования детей первого полугодия жизни в группах сравнения представлены в таблице 6.

Снижение общего IgG во II и III группах, свидетельствующее о низком уровне защиты от инфекции у детей, проявилось частыми острыми респираторными заболеваниями с осложнениями в виде острых бронхитов и пневмонии (в среднем 1,8 и 2,2 заболевания на 1 ребенка за период наблюдения соответственно). Снижение уровня ИФН- γ у детей в возрасте 6 месяцев во II и III группах относительно данного показателя в период новорожденности при сохранении его значений выше показателей группы контроля свидетельствовало о тенденции к стабилизации интерфероногенеза на фоне компенсаторных возможностей организма. В IV группе выявленные уровни ИФН- α , ИФН- γ и Ig G свидетельствовали о высокой иммунологической активности в связи с внутриутробным контактом с ВПГ и частыми инфекционными заболеваниями

Таблица 6

Оценка показателей интерферонового статуса и гуморального иммунитета, у детей в возрасте 6 месяцев, рожденных от матерей с ГИ (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n = 111)	II группа (n = 101)	III группа (n = 67)	IV группа (n = 46)	V группа (n = 17)	Контроль (n = 30)
Ig A (г/л)	0,23 [0,08 – 0,47]	1,12*,** [0,82 – 1,27]	0,97*,** [0,74 – 1,16]	0,83*,** [0,64 – 1,04]	3,42*,** [2,91 – 4,64]	0,36 [0,11 – 0,54]
Ig M (г/л)	0,69 [0,37 – 1,04]	0,94*,** [0,72 – 1,08]	1,05*,** [0,81 – 1,17]	1,22*,** [1,07 – 1,46]	4,4*,** [3,7 – 6,2]	0,64 [0,32 – 0,98]
Ig G (г/л)	6,9 [5,7 – 8,2]	1,9*,** [1,7 – 2,3]	1,6*,** [1,3 – 2,2]	12,6*,** [10,8 – 15,2]	0,26*,** [0,21 – 0,32]	6,1 [5,3 – 7,4]
Сыв. ИФН (Ед/л)	8,6 [6,5 – 10,7]	13,2*,** [11,8 – 14,6]	15,6*,** [13,8 – 17,4]	18,2*,** [16,9 – 20,1]	5,7*,** [3,9 – 7,1]	9,4 [7,3 – 12,5]
ИФН- α (Ед/л)	328 [276 – 394]	426*,** [354 – 572]	463*,** [386 – 592]	954*,** [742 – 1016]	92*,** [81 – 106]	352 [292 – 412]
ИФН- γ (Ед/л)	94 [67 – 112]	145*,** [124 – 161]	142*,** [126 – 159]	491*,** [368 – 648]	12*,** [10,6 – 18,3]	97 [71 – 116]

* — разница статистически значима по сравнению с I группой ($p < 0,05$);

** — разница статистически значима по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

в постнатальном периоде (в среднем 4,7 заболеваний на 1 ребенка за период наблюдения). В V группе уровень секреторного IgA был повышен по сравнению с I и контрольной группами ($p < 0,05$). Это объясняется защитной функцией секреторного IgA в отношении предотвращения проникновения микроорганизмов в ткани и дальнейшего их повреждения. Повышение уровня общего IgM, по сравнению с уровнем в контрольной и I группах ($p > 0,05$), связано с его способностью появляться на ранних стадиях ответа на инфекцию. О низкой защите от инфекций у детей V группы свидетельствовало снижение уровня неспецифического IgG по сравнению с уровнем в контрольной и I группах ($p < 0,05$). Низкие уровни ИНФ- α и ИНФ- γ в сочетании с низким содержанием IgG влияют на степень катаболизма и иммунодефицита у детей с врожденной ГИ.

Заключение

Из полученных данных следует, что рецидивирующее течение ГИ во время беременности, дисбаланс в системе неспецифического иммунитета, развитие плацентарной недостаточности приводят к напряжению противoinфекционного иммунитета в период новорожденности как у детей с ВУИ, так и у неинфицированных детей. У новорожденных детей с реализацией ГИ наблюдается угнетение неспецифического иммунитета. Применение этапной профилактической терапии по разработанному методу в отношении рецидивов ГИ и ВУИ плода ВПГ на догестационном этапе и в период беременности нормализует состояние неспецифического иммунитета, что обуславливает снижение частоты рецидивов и оказывает протективное действие на ФПК. Метод отвечает современным требованиям перинатальной фармакологии, доступен и безопасен.

Литература

1. Марданлы, С.Г. Задачи и перспективы совершенствования клинической лабораторной диагностики инфекций группы TORCH / С.Г. Марданлы // Вестник службы крови России. — 2013. — № 2. — С. 54–60.
2. Овчинникова, М.А. Влияние рецидивирующего течения герпетической инфекции у беременных на фетоплацентарный комплекс и течение раннего неонатального периода у детей / М.А. Овчинникова // Аспирантский вестник Поволжья. — 2014. — № 1 (2). — С. 123–127.
3. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 749 с.
4. Lang Ph.A, Cervantes-Barragan L., Verschoor A. et al. Hematopoietic cell-derived interferon controls viral replication and virus-induced disease // Blood. — 2009. — Vol. 113, №5. — P. 1045-1052. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117861>
5. Ковальчук, Л.В. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии // Л.В. Ковальчук, Л.В. Ганковская, Р.Я. Мешкова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 639 с.
6. Викулов, Г.Х. Иммунологические аспекты герпес-вирусных инфекций / Г.Х. Викулов // Клиническая дерматология и венерология. — 2015. — № 14 (5). — С. 104–116.
7. Богданова, И.М. Иммунный контроль репродукции. Роль регуляторных Т-клеток в индукции иммунологической толерантности при беременности / И.М. Богданова, М.Н. Болтовская // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2015. — № 3 (15). — С. 59–67.
8. Исаков, В.А. Патогенез и лечение социально значимых вирусных урогенитальных инфекций (герпеса и папилломавирусной инфекции) / В.А. Исаков, Д.В. Исаков // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — Т. 23, № 1. — С. 68–74.
9. Газазян, М.Г. Факторы риска реализации внутриутробной инфекции у новорожденного / М.Г. Газазян, Е.Д. Стребкова // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. — 2016. — № 18 (12). — С. 83–86.
10. Simon K., Hollander G., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proceedings of the royal society Biological sciences. — 2015. — Vol. 282. — P. 1-9. DOI: 10.1098/rspb.2014.3085
11. Моллаева, Н.О. Изучение цитокинового статуса у новорожденных и детей грудного возраста с внутриутробными инфекциями / Н.О. Моллаева, Г.М. Насруллаева, Н.Д. Гулиев // Медицинские новости. — 2011. — № 2. — С. 98–100.
12. Климова, Р.Р. Влияние вирусных инфекций на цитокиновый профиль у беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом и иммунокорректирующая терапия интерфероном альфа 2b человека / Р.Р. Климова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2013. — № 58 (1). — С. 18–23.
13. Mlynarczyk-Bonikowska B., Malejczyk M., Majewski S. et al. Antiviral medication in sexually transmitted diseases. Part I: HSV, HPV // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 13, № 13. — P. 1837-1845.
14. Репин, И.В. Опыт применения препаратов интерферона в лечении хронических урогенитальных инфекций у женщин / И.В. Репин, С.А. Хлынова, Е.В. Черняева // Доктор Ру. — 2014. — № 1 (5). — С. 33–41.
15. Дуда, А.К. Применение противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа в терапии социально значимых вирусных инфекций / А.К. Дуда, Л.П. Коцюбайло, Н.В. Окружнов // Актуальная инфектология. — 2014. — № 4 (5). — С. 32–41.
16. Соснова, Е.А. Прегравидарная подготовка пациенток с вирусными инфекциями / Е.А. Соснова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10, № 5. — С. 72–78.
17. Нестерова, И.В. Модифицированная программа комбинированной интерфероно- и иммунотерапии при ассоциированных респираторных и герпетических вирусных инфекциях у иммунокомпрометированных детей / И.В. Нестерова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2013. — № 27. — С. 26–32.
18. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи взрослым больным простым герпесом // Утверждено на заседании Профильной комиссии Минздрава РФ по специальности «инфекционные болезни» 04 ноября 2016 г.
19. Тезиков, Ю.В. Информативность предикторов больших акушерских синдромов у беременных с эмбриоплацентарной дисфункцией / Ю.В. Тезиков [и др.] // Аспирантский вестник Поволжья. — 2015. — № 5 (6). — С. 48–55.
20. Липатов, И.С. Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности / И.С. Липатов [и др.] // Наука и инновации в медицине. — 2017. — № 1. — С. 13–23.

21. Котельников, Г.П. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. — Изд. 2-е, перераб и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 242 с.

References

- Mardanly S.G. Zadachi i perspektivy sovershenstvovaniya klinicheskoy laboratornoj diagnostiki infekcij grupy TORCH / S.G. Mardanly // Vestnik sluzhby krovi Rossii. — 2013. — №2. — S. 54-60
- Ovchinnikova M.A. Vliyanie recidivirujushhego techeniya gerpeticheskoy infekcii u beremennyh na fetoplacentalnyj kompleks i techenie rannego neonatal'nogo perioda u detej / M.A. Ovchinnikova // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. — 2014. — № 1 (2). — S. 123-7.
- Jarilin A.A. Immunologija / A.A. Jarilin. — М.: GJeOTAR-Media, 2010. — 749s.
- Lang Ph.A, Cervantes-Barragan L., Verschoor A. et al. Hematopoietic cell-derived interferon controls viral replication and virus-induced disease // Blood. — 2009. — Vol. 113, №5. — P. 1045-1052. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-117861>
- Koval'chuk L.V. Klinicheskaja immunologija i allergologija s osnovami obshhej immunologii // L.V. Koval'chuk, L.V. Gankovskaja, R.Ja. Meshkova. — М.: GJeOTAR-Media, 2012. — 639s.
- Vikulov G.H. Immunologicheskie aspekty herpes-virusnyh infekcij / G.H. Vikulov // Klinicheskaja dermatologija i venerologija. — 2015. — № 14 (5). — S. 104-116.
- Bogdanova I.M. Immunnyj kontrol' reprodukcii. Rol' reguljatornyh T-kletok v indukcii immunologicheskoy tolerancii pri beremennosti / I.M. Bogdanova, M.N. Boltovskaja // Klinicheskaja i jeksperimental'naja morfologija. — 2015. — № 3 (15). — S. 59-67.
- Isakov V.A. Patogenez i lechenie social'no znachimyh virusnyh urogenital'nyh infekcij (gerpesa i papillomavirusnoj infekcii) / V.A. Isakov, D.V. Isakov // Klinicheskaja farmakologija i terapija. — 2014. — Т. 23, № 1. — S. 68-74.
- Gazazjan M.G. Faktory riska realizacii vnutritrobnnoj infekcii u novorozhdennoho / M.G. Gazazjan, E.D. Strebkova // Zhurnal nauchnyh statej Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. — 2016. — № 18 (12). — S. 83-86.
- Simon K., Hollander G., McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age // Proceedings of the royal society Biological sciences. — 2015. — Vol. 282. — P. 1-9. DOI: [10.1098/rspb.2014.3085](https://doi.org/10.1098/rspb.2014.3085)
- Mollaeva N.O. Izuchenie citokinovogo statusa u novorozhdennoj i detej grudnogo vozrasta s vnutritrobnymi infekcijami / N.O. Mollaeva, G.M. Nasrullaeva, N.D. Guliev // Meditsinskie novosti. — 2011. — № 2. — S. 98 — 100.
- Klimova R.R. Vliyanie virusnyh infekcij na citokinovyj profil' u beremennyh zhenshhin s otjagoshennym akusherskim anamnezom i immunokorregirujushhaja terapija interferonom al'fa 2b cheloveka / R.R. Klimova [i dr.] // Voprosy virusologii. — 2013. — № 58 (1). — S. 18-23.
- Mlynarczyk-Bonikowska B., Malejczyk M., Majewski S. et al. Antiviral medication in sexually transmitted diseases. Part I: HSV, HPV // Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. — 2013. — Vol. 13, № 13. — P. 1837-1845.
- Repin I.V. Opyt primeneniya preparatov interferona v lechenii hronicheskikh urogenital'nyh infekcij u zhenshhin / I.V. Repin, S.A. Hlynova, E.V. Chernjaeva // Doktor Ru. — 2014. — № 1 (5). — S. 33-41.
- Duda A.K. Primenenie protivovirusnogo preparata novogo pokolenija Allokin-al'fa v terapii social'no znachimyh virusnyh infekcij / A.K. Duda, L.P. Kocjubajlo, N.V. Okruzhnov // Aktual'naja infektologija. — 2014. — № 4 (5). — S. 32-41.
- Sosnova E.A. Pregravidnaja podgotovka pacientok s virusnymi infekcijami / E.A. Sosnova // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. — 2011. — Т. 10, № 5. — S. 72-78.
- Nesterova I.V. Modificirovannaja programma kombinirovannoj interferono- i immunoterapii pri associirovannyh respiratornyh i gerpeticheskikh virusnyh infekcijah u immunokomprometirovannyh detej / I.V. Nesterova [i dr.] // Jefferktivnaja farmakoterapija. — 2013. — №27. — S. 26-32.
- Klinicheskije rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi vzroslym bol'nym prostym herpesom // Utverzhdeno na zasedanii Profil'noj komissii Minzdrava RF po special'nosti «infekcionnye bolezni» 04 nojabrja 2016 g.
- Tezikov Ju.V. Informativnost' prediktorov bol'shih akusherskikh sindromov u beremennyh s jembrioplacentalnoj disfunkciej / Ju.V. Tezikov [i dr.] // Aspirantskij vestnik Povolzh'ja. — 2015. — № 5 (6). — S. 48-55.
- Lipatov I.S. Universal'nyj podhod k profilaktike sindroma patologicheskoy beremennosti / I.S. Lipatov [i dr.] // Nauka i innovacii v medicine. — 2017. — №1. — S. 13-23.
- Kotel'nikov G.P. Dokazatel'naja medicina. Nauchno-obosnovannaja medicinskaja praktika: monografiya. — izd. 2-e pererab i dop. / G.P. Kotel'nikov, A.S. Shpigel' — М.: GJeOTAR-Media, 2012. — 242 s.

Авторский коллектив:

Овчинникова Марина Алексеевна — аспирант кафедры факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета; тел.: +7-927-733-68-02, e-mail: marinasharypova@yandex.ru

Липатов Игорь Станиславович — профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-927-262-92-70, e-mail: i.lipatoff2012@yandex.ru

Санталова Галина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-825-32-54, e-mail: galina.santalova@mail.ru

Тезиков Юрий Владимирович — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1 Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +7-927-685-44-85, e-mail: ura.75@inbox.ru

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, СВЯЗАННЫХ С ПРИВЕРЖЕННОСТЬЮ НАСЕЛЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

Т.В. Балаева^{1,2}, Е.А. Кригер², О.В. Самодова², А.М. Гржибовский^{2,3,4}

¹ Центр гигиены и эпидемиологии в Архангельской области, Архангельск, Россия

² Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

³ Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

⁴ Международный казахско-турецкий университет имени Х.А. Яссави, Туркестан, Казахстан

Analysis of factors associated with public confidence in vaccination against viral hepatitis B in Arkhangelsk region

T.V. Balaeva^{1,2}, E.A. Krieger², O.V. Samodova², A.M. Grjibovski^{2,3,4}

¹ Center of Hygiene and Epidemiology in Arkhangelsk region, Arkhangelsk, Russia

² Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

³ North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

⁴ International Kazakh-Turkish University named after H.A. Yassavi, Turkestan, Kazakhstan

Резюме

С целью выявления факторов, определяющих приверженность населения вакцинации против вирусного гепатита В, проведено два поперечных исследования с участием 1243 человек от 18 до 39 лет, отобранных случайным образом с использованием базы данных мобильных телефонов жителей Архангельска, и 2896 родителей, посещающих лечебно-профилактические учреждения Архангельской области с целью профилактического осмотра или лечения своих детей.

Оценка факторов, определяющих приверженность взрослого населения и родителей вакцинации против вирусного гепатита В, проводилась с использованием множественного логистического регрессионного анализа.

Среди 1243 представителей взрослого населения 3,5% продемонстрировали негативное отношение к вакцинации против вирусного гепатита В. Согласно результатам серологического обследования на маркеры вирусного гепатита В, 15,9% участников, негативно относящихся к вакцинации, имели маркеры, свидетельствующие об инфицировании вирусом (HBsAg, antiHBc-антитела, иногда в сочетании с antiHBs-антителами). Респонденты младше 30 лет, а также лица, имеющие стандартные факторы риска инфицирования ВГВ (инъекционные наркотики, гемотрансфузии, операции, искусственное прерывание беременности, татуировки, 5 и более половых партнеров в год), реже высказывали негативное отношение к вакцинации против данного заболевания.

Среди 2896 родителей 1,6% сообщили о негативном отношении к вакцинации детей против вирусного гепатита В. Факторами, связанными с негативным отношением к вакцинации, были возраст родителя моложе 25 лет, высшее образование родителя, дезинформированность в отношении вакцинации, наличие сомнений в необходимости вакцинации, недоверие врачу.

Таким образом, молодые взрослые, имеющие факторы риска инфицирования, позитивно относятся к про-

Abstract

To reveal factors associated with negative attitude to vaccination against viral hepatitis B we performed two cross-sectional studies including 1243 adults aged 18–39 years, recruited by a public opinion agency applying a quota sampling method to achieve a data set with similar age- and sex-distribution as the population in Arkhangelsk, and 2896 parents, visiting child's health-care facilities of Arkhangelsk region.

Binary logistic regression was used to analyze factors associated with negative attitude to vaccination.

Among 1243 adult respondents 3,5% expressed a negative attitude to vaccination against viral hepatitis B. According to serological testing 15,9% of participants who demonstrated negative attitude to vaccination had serological markers of viral hepatitis B infection (HBsAg, antiHBc-antibodies, sometimes in combination with antiHBs-antibodies). Respondents younger than 30 years and people who had standard risk factors of infection (injecting drug use, blood transfusion, surgery, induced abortions, tattoo, 5 and more sexual partners in a year), more often demonstrated positive attitude to vaccination against viral hepatitis B in comparison with others.

Among 2896 parents 1,6% expressed a negative attitude to vaccination of their children against viral hepatitis B. Factors associated with negative attitude to vaccination were age younger than 25 years, high education, concerns and misinformation about vaccines, distrust in physicians.

Thus, young adult people, who had standard risk factors of infection, had positive attitude to vaccination against viral hepatitis B. Young parents underestimated the risk of infection in children and importance of timely vaccination. The major reasons for negative public attitude to vaccination against viral hepatitis B were lack of information about vaccination and, as a consequence, unawareness of the need of immunization.

ведению вакцинации против вирусного гепатита В. Молодые родители недооценивают риск инфицирования ребёнка и важность своевременного проведения прививки детям. Основными причинами негативного отношения к вакцинации против вирусного гепатита В являются недостаточная информированность населения и, как следствие, отсутствие мотивации к проведению прививок.

Ключевые слова: вакцинация, вирусный гепатит В, отношение населения.

Введение

Вакцинация против вирусного гепатита В (ВГВ) существует в мире более 35 лет. На момент введения массовой вакцинации более 2 млрд человек в мире были инфицированы ВГВ, более 350 млн были больны хроническим ВГВ и подвержены риску развития впоследствии цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы, от которых ежегодно погибают от 500 до 800 тысяч человек [1–4].

Вакцинация против ВГВ включена в Национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации (РФ) с 1997 г. Проведение активной иммунизации детей и подростков против гепатита В позволило добиться существенного снижения заболеваемости острым гепатитом В в РФ (с 15,5 на 100 000 населения в 2005 г. до 0,91 на 100 000 населения в 2015 г.) [5]. Посредством вакцинации осуществляется профилактика возникновения новых случаев острого ВГВ. Уменьшение количества хронических случаев ВГВ является отдалённым эффектом вакцинации, возникающим позднее вследствие снижения числа первично инфицированных. Так, за десятилетний период активного проведения вакцинопрофилактики в Архангельской области произошло снижение заболеваемости острым ВГВ более чем в 20 раз (с 7,36 на 100 000 населения в 2005 г. до 0,35 на 100 000 населения в 2015 г.). В то же время уровень заболеваемости хроническим ВГВ снизился только в 1,5–2 раза (с 16,47 на 100 000 населения в 2005 г. до 11,52 на 100 000 населения в 2015 г.). Число вновь выявленных случаев хронической неактивной HBV-инфекции среди населения Архангельской области также снизилось в сравнении с 2005 г. (33,08 на 100 000 населения) и на 2015 г. составило 7,07 на 100 000 населения (рис. 1).

На фоне снижения заболеваемости ВГВ в Архангельской области отмечается увеличение удельного веса вертикального пути инфицирования ВГВ ввиду уменьшения значимости других возможных путей передачи инфекции (рис. 2). Своевременность вакцинации новорожденного против гепатита В — одно из условий защиты от инфекции при перинатальном риске инфицирования.

Key words: vaccination, viral hepatitis B, public attitude.



Рис. 1. Заболеваемость вирусным гепатитом В в Архангельской области в 2005–2015 гг. (на 100 000 населения)



Рис. 2. Пути передачи вирусного гепатита В в Архангельской области (в 2014 г. случаев острого вирусного гепатита В в Архангельской области не было зарегистрировано)

Неблагоприятной тенденцией является увеличение доли населения, негативно настроенного в отношении вакцинации, в том числе и против гепатита В. Растёт число отказов от проведения профилактических прививок против этой инфекции, что, в свою очередь, может нивелировать достигнутые успехи по профилактике заболевания [6–8].

Цель исследования — выявление факторов, определяющих приверженность населения вакцинации против вирусного гепатита В.

Материалы и методы

Проведено два поперечных исследования с участием населения Архангельской области для оценки мотивации респондентов к проведению вакцинации против ВГВ взрослым и детям. Участниками исследований стали 1243 человека от 18 до 39 лет, отобранных случайным образом с использованием базы данных мобильных телефонов жителей Архангельска, и 2896 родителей, посещающих лечебно-профилактические учреждения районов Архангельской области с целью профилактического осмотра или лечения их детей. Для оценки факторов, определяющих негативную настроенность взрослого населения к проведению вакцинации против ВГВ, респонденты заполняли анонимный опросник, также проводилось серологическое обследование опрошенных для выявления маркёров вирусного гепатита В (HBsAg, antiHBs- и antiHBc-антител). Опросник включал демографические характеристики респондентов, вопросы, касающиеся стандартных факторов риска вирусного гепатита В и отношения респондентов к вакцинации против данного заболевания. Родители заполняли анонимный опросник, содержащий вопросы, касающиеся вакцинации их детей против гепатита ВГВ.

Результаты опроса 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 долей (%). Анализ качественных признаков проводился с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона. Распространенность ВГВ рассчитывали с 95% доверительными интервалами (ДИ). Нормальность распределения количественных данных определялась по критерию Колмогорова — Смирнова. С учётом того, что не все данные подчинялись закону нормального распределения, способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) — Me (Q1; Q3).

Оценка факторов, определяющих приверженность взрослого населения и родителей вакцинации против вирусного гепатита В, проводилась с использованием множественного логистического регрессионного анализа для бинарной переменной отклика. Респонденты, негативно настроенные в отношении вакцинации, были введены в регрессионную модель в качестве зависимой дихотомической переменной.

В качестве факторов, определяющих отношение к вакцинации взрослого населения, рассматривались: возраст, пол, уровень образования респондентов, указание в опроснике наличия заболевания (факт инфицирования ВГВ), наличие од-

ного или нескольких стандартных факторов риска инфицирования (использование инъекционных наркотиков, наличие в анамнезе гемотрансфузий, операций, искусственного прерывания беременности, нанесения татуировок, беспорядочных половых связей (5 и более половых партнёров в год)). Среди возможных предикторов негативного отношения родителей к вакцинации детей против ВГВ были: возраст, пол, уровень образования, дезинформированность и сомнения в отношении вакцинации, недоверие врачу и доверие информации в Интернете. При проведении анализа учитывалось как изолированное влияние предиктора на отношение респондента к вакцинации (нескорректированное отношение шансов (ОШ)), так и взаимное влияние совокупности изучаемых факторов (скорректированное ОШ). Расчеты проводили с помощью пакета статистических программ SPSS v.23 (IBM).

Результаты и обсуждение

Среди 1243 респондентов, представителей взрослого населения Архангельска, 60% составили лица старше 25 лет и 40% — лица в возрасте от 18 до 24 лет, средний возраст опрошенных был 26 (22; 32) лет. Более половины респондентов (56,3%) — лица женского пола. Участники с высшим образованием — 35,5%, у 47,7% было среднее специальное образование и у 16,8% — среднее (табл. 1).

При заполнении анкеты 30,9% ($n = 384$) сообщили, что вакцинированы против ВГВ, 11,6% ($n = 144$) получили неполный курс вакцинации (1–2 дозы), 30,6% ($n = 380$) не знали о своём вакцинальном статусе, 27% ($n = 335$) сообщили, что не привиты. Среди респондентов, положительно относившихся к вакцинации, доля привитых против ВГВ составила 45%, среди участников, сообщивших о негативном отношении, было привито только 13,6%, $\chi^2(1) = 8,3$, $p < 0,01$.

Анализ причин отсутствия вакцинации против ВГВ проводился в сравнении в группе непривитых участников и группе респондентов, не сумевших предоставить информацию об их вакцинальном статусе. Респонденты, не привитые против ВГВ, статистически значимо чаще недооценивали важность вакцинации, сообщали об отсутствии времени, чтобы прийти на прививку, а также высказывали мнение, что вакцинация опасна, сообщали о боязни побочных эффектов.

Участники, вакцинальный статус которых неизвестен, чаще указывали, что не знали о возможности получения вакцинации против ВГВ. В обеих группах небольшое количество участников считали вакцинацию платной и слишком дорогой для её получения (табл. 2).

Таблица 1

Характеристика респондентов

Характеристики	Население, n (%)	Родители, n (%)	Всего, n (%)
<i>Возраст</i>			
18 – 24 лет	497 (40,0%)	346 (11,9%)	843 (20,4%)
25 – 29 лет	296 (23,8%)	790 (27,3%)	1086 (26,2%)
30 – 35 лет	278 (22,4%)	866 (29,9%)	1144 (27,6%)
>35 лет	172 (13,8%)	894 (30,9%)	1066 (25,8%)
<i>Пол</i>			
Мужской	543 (43,7%)	209 (7,2%)	752 (18,2%)
Женский	700 (56,3%)	2687 (92,8%)	3387 (81,8%)
<i>Образование</i>			
Среднее	209 (16,8%)	452 (15,6%)	661 (16,0%)
Среднее специальное	593 (47,7%)	1434 (49,5%)	2027 (49,0%)
Высшее	441 (35,5%)	1010 (34,9%)	1451 (35,0%)
<i>Отношение к вакцинации против вирусного гепатита В</i>			
Положительное	1140 (91,7%)	2667 (92,1%)	3807 (92,0%)
Отрицательное	44 (3,5%)	45 (1,6%)	89 (2,2%)
Сомнения в отношении вакцинации	59 (4,7%)	184 (6,3%)	243 (5,8%)
Всего	1243 (100,0)	2896 (100,0)	4139 (100,0)

Таблица 2

Причины отсутствия вакцинации против вирусного гепатита В

Причины отсутствия вакцинации	Не привиты, n = 335 (100%)	Вакцинальный статус неизвестен, n = 380 (100%)	Тест Хи-квадрат Пирсона
Мне это не нужно	54 (16,1%)	29 (7,6%)	$\chi^2(1) = 12,5, p < 0,01$
Это опасно	23 (6,9%)	11 (2,9%)	$\chi^2(1) = 6,2, p = 0,01$
Боюсь побочных эффектов	69 (20,6%)	41 (10,8%)	$\chi^2(1) = 13,2, p < 0,01$
Это слишком дорого	11 (3,3%)	6 (1,6%)	$\chi^2(1) = 2,2, p = 0,13$
У меня нет времени	77 (23,0%)	59 (15,5%)	$\chi^2(1) = 6,4, p = 0,01$
Я не знал(а) о такой возможности	200 (59,7%)	287 (75,5%)	$\chi^2(1) = 20,5, p < 0,01$

О сомнениях в важности вакцинации сообщили 4,7% респондентов, 3,5% продемонстрировали негативное отношение к вакцинации против ВГВ (см. табл. 1). Согласно результатам серологического обследования на маркёры ВГВ, 15,9% (n = 7) участников, негативно относящихся к вакцинации, имели маркёры, свидетельствующие об инфицировании ВГВ (HBsAg, antiHBc-антитела, иногда в сочетании с antiHBs-антителами). Из них только 1 человек указал при заполнении опросника, что ему известно, что он болен ВГВ.

При анализе факторов, определяющих отношение к вакцинации взрослых, установлена тенденция к увеличению распространённости негативного отношения к вакцинации против ВГВ с увеличением возраста респондентов (при уровне

статистической значимости 8%). Выявлено, что участники из группы риска по инфицированию ВГВ (наличие одного или нескольких стандартных факторов риска инфицирования: использование инъекционных наркотиков, наличие в анамнезе гемотрансфузий, операций, искусственного прерывания беременности, нанесения татуировок, беспорядочных половых связей (5 и более половых партнёров в год)) реже сообщали о негативном отношении к вакцинации (табл. 3)

Результаты проведения множественного логистического регрессионного анализа показали, что респонденты младше 30 лет, а также лица, имеющие стандартные факторы риска инфицирования ВГВ, реже высказывали негативное отношение к вакцинации против данного заболевания (табл. 4).

Таблица 3

**Распространённость негативного отношения к вакцинации против вирусного гепатита В
в Архангельской области, n=1243**

Характеристики	Распространённость негативного отношения к вакцинации против вирусного гепатита В, % (95% ДИ)	Тест Хи-квадрат Пирсона
Возраст		
18 – 24 лет	8,1 (5,0 – 10,8)	$\chi^2(3) = 6,5, p = 0,08$
25 – 29 лет	6,1 (3,9 – 9,4)	
30 – 35 лет	8,3 (5,6 – 12,1)	
>35 лет	12,8 (8,6 – 18,6)	
Пол		
Мужской	9,9 (7,7 – 12,7)	$\chi^2(1) = 3,5, p = 0,06$
Женский	7,0 (5,3 – 9,1)	
Уровень образования		
Среднее	6,7 (4,0 – 10,9)	$\chi^2(2) = 2,7, p = 0,26$
Среднее специальное	7,6 (5,7 – 13,1)	
Высшее	9,9 (7,5 – 13,1)	
Факт инфицирования вирусным гепатитом В (согласно опроснику)		
Есть	8,3 (1,5 – 35,4)	$\chi^2(1) = 11,2, p = 0,65$
Нет	8,3 (6,9 – 9,9)	
Стандартные факторы риска*		
Есть	6,8 (5,3 – 8,8)	$\chi^2(1) = 6,1, p = 0,01$
Нет	10,8 (8,3 – 14,0)	

* – инъекционные наркотики, гемотрансфузии, операции, искусственное прерывание беременности, татуировки, 5 и более половых партнёров в год.

Таблица 4

**Факторы, определяющие негативное отношение к вакцинации против вирусного гепатита В
среди взрослого населения Архангельской области, n=1243**

Характеристики	Нескорректированное ОШ* (95% ДИ)	Значение p	Скорректированное ОШ* (95% ДИ)	Значение p
<i>Возраст</i>				
18 – 24 лет	0,6 (0,3 – 1,0)	0,06	0,6 (0,3 – 1,0)	0,05
25 – 29 лет	0,4 (0,2 – 0,8)	0,01	0,4 (0,2 – 0,8)	<0,01
30 – 35 лет	0,6 (0,3 – 1,1)	0,12	0,6 (0,3 – 1,1)	0,09
>35 лет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
<i>Пол</i>				
Мужской	0,7 (0,4 – 1,0)	0,06	0,7 (0,4 – 1,0)	0,06
Женский	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
<i>Уровень образования</i>				
Среднее	0,6 (0,3 – 1,2)	0,17	0,6 (0,3 – 1,1)	0,11
Среднее специальное	0,7 (0,5 – 1,1)	0,18	0,7 (0,4 – 1,1)	0,12
Высшее	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
<i>Факт инфицирования вирусным гепатитом В (согласно опроснику)</i>				
Есть	0,9 (0,1 – 7,8)	0,96	0,8 (0,1 – 6,2)	0,82
Нет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–
<i>Стандартные факторы риска**</i>				
Есть	0,6 (0,4 – 0,9)	0,01	0,6 (0,4 – 0,9)	0,01
Нет	Группа сравнения	–	Группа сравнения	–

*ОШ – отношение шансов;

** – инъекционные наркотики, гемотрансфузии, операции, искусственное прерывание беременности, татуировки, более 5 половых партнёров в год.

Далее для детального изучения аспектов проблемы, касающихся вакцинации детей против ВГВ, был проведён опрос 2896 родителей. Абсолютное большинство (92,8%) составили лица женского пола (табл. 1). Сомнения в отношении вакцинации детей против ВГВ высказывали 6,3% родителей, в то время как 1,6% сообщили о негативном отношении к вакцинации против данного заболевания. Родители с высшим образованием, сомневающиеся и дезинформированные в отношении вакцинации, не дове-

ряющие врачу, чаще сообщали о негативном отношении к вакцинации против ВГВ (табл. 5).

По результатам множественного логистического регрессионного анализа факторами, связанными с негативным отношением к вакцинации против ВГВ, были возраст родителя моложе 25 лет, высшее образование родителя, дезинформированность в отношении вакцинации, наличие сомнений в необходимости вакцинации, недоверие врачу (табл. 6).

Таблица 5

Распространённость негативного отношения к вакцинации против вирусного гепатита В среди родителей в Архангельской области, n= 2896

Характеристики	Распространённость негативного отношения к вакцинации против вирусного гепатита В, % (95% ДИ)	Тест Хи-квадрат Пирсона
Возраст		
18 – 24 лет	2,0 (1,0 – 4,1)	$\chi^2(3) = 1,16, p = 0,76$
25 – 29 лет	1,3 (0,7 – 2,3)	
30 – 35 лет	1,7 (1,0 – 2,8)	
>35 лет	1,5 (0,9 – 2,5)	
Пол		
Мужской	1,1 (0,3 – 3,9)	$\chi^2(1) = 0,3, p = 0,58$
Женский	1,6 (1,1 – 2,2)	
Уровень образования		
Среднее	0,5 (0,1 – 1,8)	$\chi^2(2) = 11,8, p < 0,01$
Среднее специальное	1,1 (0,7 – 1,8)	
Высшее	2,6 (1,8 – 3,7)	
Дезинформированность в отношении вакцинации*		
Есть	3,1 (2,3 – 4,3)	$\chi^2(1) = 29,8, p < 0,01$
Нет	0,5 (0,3 – 1,0)	
Сомнения в отношении вакцинации		
Есть	3,1 (2,1 – 4,6)	$\chi^2(1) = 19,8, p < 0,01$
Нет	0,9 (0,5 – 1,4)	
Недоверие врачу		
Есть	7,4 (4,5 – 11,8)	$\chi^2(1) = 48,2, p < 0,01$
Нет	1,1 (0,8 – 1,6)	
Доверие информации в Интернете		
Есть	2,1 (1,4 – 3,3)	$\chi^2(1) = 2,7, p = 0,10$
Нет	1,3 (0,9 – 1,9)	

* — согласны с одним или более из следующих мнений: мнение, что инфекции, против которых существует вакцинация, не опасны; мнение, что здоровые дети не нуждаются в вакцинации; мнение, что вакцины ослабляют иммунную систему; мнение, что дети получают больше прививок, чем нужно.

Таблица 6

Факторы, определяющие негативное отношение к вакцинации против вирусного гепатита В родителей в Архангельской области, n=2896

Характеристики	Некорректированное ОШ* (95% ДИ)	Значение p	Скорректированное ОШ* (95% ДИ)	Значение p
<i>Возраст родителей</i>				
18–24 лет	1,4 (0,6–3,5)	0,48	2,9 (1,1–8,2)	0,04
25–29 лет	0,9 (0,4–2,0)	0,74	1,2 (0,5–3,0)	0,67
30–35 лет	1,2 (0,6–2,5)	0,64	1,3 (0,6–3,0)	0,50
>35 лет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Пол родителей</i>				
Мужской	0,7 (0,1–2,8)	0,59	0,6 (0,1–2,7)	0,52
Женский	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Уровень образования родителей</i>				
Среднее	0,2 (0,1–0,7)	0,02	0,1 (0,3–0,6)	0,01
Среднее специальное	0,4 (0,2–0,8)	0,08	0,4 (0,2–0,8)	0,02
Высшее	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Дезинформированность в отношении вакцинации*</i>				
Есть	6,1 (2,9–12,6)	<0,01	5,8 (2,5–13,5)	<0,01
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Сомнения в отношении вакцинации</i>				
Есть	3,7 (2,0–7,0)	<0,01	2,0 (1,0–3,9)	0,05
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Недоверие врачу</i>				
Есть	7,0 (3,7–13,3)	<0,01	4,1 (1,9–8,7)	<0,01
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—
<i>Доверие информации в Интернете</i>				
Есть	1,6 (0,9–3,0)	0,11	1,3 (0,7–2,5)	0,44
Нет	Группа сравнения	—	Группа сравнения	—

* — согласны с одним или более из следующих мнений: мнение, что инфекции, против которых существует вакцинация, не опасны; мнение, что здоровые дети не нуждаются в вакцинации; мнение, что вакцины ослабляют иммунную систему; мнение, что дети получают больше прививок, чем нужно.

Результаты исследования показали, что 27% взрослого населения не привиты против ВГВ, более 30% не знают своего вакцинального статуса. Среди причин непривитости указывались факторы, свидетельствующие о неинформированности респондентов: недооценка важности вакцинации, боязнь побочных эффектов, неосведомлённость о возможности получить вакцинацию бесплатно. Только 3,5% опрошенных сообщили о негативном отношении к вакцинации против ВГВ. Участники опроса моложе 30 лет, а также лица из группы риска по инфицированию ВГВ реже сообщали о негативном отношении к вакцинации против данного заболевания. Отмечена тенденция к более позитивной оценке вакцинации против ВГВ со стороны мужского населения, при уровне статистической значимости 6%.

При опросе родителей, проведённом для более детального изучения аспектов проблемы, относя-

щихся к вакцинации несовершеннолетних, установлено, что только 6,3% родителей сомневались в необходимости прививать детей против ВГВ и только 1,6% высказывали негативное отношение к вакцинации против этой инфекции. Факторами, связанными с негативным отношением к вакцинации против ВГВ, были молодой возраст родителей (моложе 25 лет), наличие у респондента высшего образования, дезинформированность и наличие сомнений в отношении вакцинации, недоверие врачу.

Результаты нашего исследования сопоставимы с результатами опроса взрослого населения группы риска ВГВ, проведённого во Франции, где также отмечается высокий процент (51,5%) респондентов, сомневающих в целесообразности и безопасности вакцинации против ВГВ [9]. Более половины опрошенных во Франции (54,8%) сообщили, что не привиты против ВГВ. Как и в нашем иссле-

довании, вакцинальный статус французских респондентов коррелировал с отношением участников к вакцинации. Респонденты, относившиеся к вакцинации против ВГВ положительно, чаще получали прививку в сравнении с негативно настроенным контингентом. Ведущая причина непривитости во Франции — недоверие вакцинации (29,8%). В сравнении с невакцинированными участниками нашего исследования (59,7%) французские респонденты, не получавшие прививок, реже сообщали о неосведомлённости о возможности проведения вакцинации против ВГВ (16,4%). Только 22,5% респондентов во Франции считали необходимым вакцинировать детей против ВГВ. Французские исследователи не отмечали различий в отношении к вакцинации против ВГВ в зависимости от возраста и пола респондентов, относящихся к группе риска ВГВ [9]. Но по результатам популяционного исследования с участием жителей Франции было установлено, что негативное отношение к вакцинации против ВГВ чаще выражают женщины, а также лица, недостаточно информированные по вопросам вакцинопрофилактики, что согласуется с результатами нашего исследования [10]. Подобные результаты были получены при опросе молодых взрослых в Таиланде, где также отмечалась более позитивное отношение к вакцинации мужчин в сравнении с женщинами [11].

Опрос родителей, проведённый в Нидерландах, продемонстрировал более высокий процент негативного отношения к вакцинации детей против ВГВ (10%) в сравнении с данными, полученными нами (1,6%). Факторами, приводящими к отказу родителей от проведения прививки против ВГВ ребёнку, согласно исследованию, проведённому в Нидерландах, были недооценка риска инфицирования ребёнка в случае отказа от вакцинации, страх возможных реакций на прививку со стороны иммунной системы ребёнка, высшее образование респондентов, что согласуется с результатами нашего исследования [7]. В то же время полученные нами данные противоречат результатам опроса родителей, проведённого в Швеции, где установлено, что родители с высшим образованием демонстрируют хорошие знания и позитивное отношение к вакцинации, в то время как в нашем исследовании высшее образование явилось предиктором негативного отношения родителей к прививкам [6].

Сильной стороной нашего исследования является его масштабность. Участниками исследования стали более 4000 респондентов из разных регионов Архангельской области. Исследование проводилось с использованием анонимных опросников, что способствовало предоставлению респондентами правдивых ответов.

Изучение общественного мнения нужно для поддержания необходимого уровня охвата вакци-

нацией. Эта технология может быть важным инструментом рутинного контроля за инфекциями, управляемыми средствами специфической профилактики. А оценка факторов, связанных с негативным отношением респондентов к вакцинации против ВГВ, позволит разработать конкретные профилактические меры, направленные на повышение информированности населения по вопросам вакцинации, повышение мотивации к проведению профилактических прививок, как детям, так и взрослым.

Заключение

Таким образом, молодые взрослые, имеющие факторы риска возникновения заболевания, позитивно относятся к проведению вакцинации против ВГВ. В то же время молодые родители недооценивают риск инфицирования ребёнка и важность своевременного проведения прививки детям. Основными причинами негативного отношения к вакцинации против ВГВ являются недостаточная информированность населения и, как следствие, — отсутствие мотивации к проведению прививок.

Литература

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed 16 Feb 2016.
2. Weinbaum, C.M. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection // C.M. Weinbaum, E.E. Mast, J.W. Ward // *Hepatology*. — 2009. — № 49 — P. 5–44.
3. Mast, E.E. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States // E.E. Mast [et al.] // *The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. — 2005. — № 54 — P. 1–23.
4. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // R. Lozano [et al.] // *Lancet*. — 2012. — № 380 — P. 2095–2128.
5. Государственные доклады о санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2005–2015 годах. ФБУЗ «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [электронный ресурс]. — URL: <http://www.fcgsen.ru> (дата обращения: 16.02.2017).
6. Dannetun, E. Parents' attitudes towards hepatitis B vaccination for their children. A survey comparing paper and web questionnaires, Sweden 2005 // E. Dannetun, A. Tegnell, J. Giesecke // *BMC Public Health*. — 2007 — № 7. — P. 86.
7. Hontelez, J.A. Parental attitude towards childhood HBV vaccination in The Netherlands // J.M. Hontelez [et al.] // *Vaccine*. — 2010. — № 28. — P. 1015–1020.
8. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е.А. Кригер [и др.] // *Педиатрия*. — 2016. — № 2. — С. 91–95.
9. Moyroud, L. Negative perceptions of hepatitis B vaccination among attendees of an urban free testing center for sexually transmitted infections in France // L. Moyroud [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2016. — P. 1–7.
10. Lamoureux, P. Le geste vaccinal : préserver sa place au cœur de la prévention. Baromètre santé 2005 / Attitudes et com-

portements de santé. — Available at: http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BS2005/pdf/BS2005_Vaccination.pdf. Accessed 16 Feb 2016.

11. Bladh, F. Knowledge about hepatitis B and attitudes towards hepatitis B vaccination among university students in Thailand [Text]: Final thesis in Nursing science / F. Bladh, E. Ohlson. — Sweden, 2015. — 41 p.

References

1. World Health Organization. Hepatitis B Fact sheet, July 2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed 16 Feb 2016.
2. Weinbaum, C.M. Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection // C.M. Weinbaum, E.E. Mast, J.W. Ward // Hepatology. — 2009. — № 49 — P. 5–44.
3. Mast, E.E. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States // E.E. Mast [et al.] // The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). — 2005. — № 54 — P. 1–23.
4. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // R. Lozano [et al.] // Lancet. — 2012. — № 380. — P. 2095–2128.
5. Gosudarstvennye doklady o sanitarno-jepidemiologicheskoy obstanovke v Rossijskoj Federacii v 2005–2015 godah. FBUZ «Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii» Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitel'j i blagopoluchija cheloveka [jelektronnyj resurs]. URL: <http://www.fcgsen.ru> (data obrashhenija: 16.02.2017).
6. Dannetun, E. Parents' attitudes towards hepatitis B vaccination for their children. A survey comparing paper and web questionnaires, Sweden 2005 // E. Dannetun, A. Tegnell, J. Giesecke // BMC Public Health. — 2007 — № 7. — P. 86
7. Hontelez, J.A. Parental attitude towards childhood HBV vaccination in The Netherlands // J.M. Hontelez [et al.] // Vaccine. — 2010. — № 28. — P. 1015–1020.
8. Otnoshenie roditelej k vakcinacii detej i faktory, svjazzanye s otkazom ot privivok / E.A. Kriger, O.V. Samodova, N.L. Rogushina, T.A. Borisova // Pediatrija. — 2016. — № 2. — S. 91–95.
9. Moyroud, L. Negative perceptions of hepatitis B vaccination among attendees of an urban free testing center for sexually transmitted infections in France // L. Moyroud [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2016. — P. 1–7.
10. Lamoureux, P. Le geste vaccinal : préserver sa place au cœur de la prévention. Baromètre santé 2005 / Attitudes et comportements de santé. — Available at: http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/BS2005/pdf/BS2005_Vaccination.pdf. Accessed 16 Feb 2016.
11. Bladh, F. Knowledge about hepatitis B and attitudes towards hepatitis B vaccination among university students in Thailand [Text]: Final thesis in Nursing science / F. Bladh, E. Ohlson. — Sweden, 2015. — 41 p.

Авторский коллектив:

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: arkhangelsk.tatiana@rambler.ru

Кригер Екатерина Анатольевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.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

Гржибовский Андрей Мечиславович — заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией Северного государственного медицинского университета, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения медицинского института Северо-Восточного федерального университета имени М.К. Аммосова, профессор Международного казахско-турецкого университета имени Х.А. Яссави, доктор медицины, магистр международного общественного здравоохранения; тел.: +7-921-471-70-53, e-mail: andrej.grjibovskii@gmail.com

РОЛЬ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА СРЕДИ ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА (РЕТРОСПЕКТИВНОЕ КОГОРТНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

З.М. Загдын¹, И.Л. Сивачева², Е.А. Зверкова², М.В. Бельтюков¹, Е.Г. Соколович¹

¹Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, Санкт-Петербург, Россия

²Псковский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Псков, Россия

Antiretroviral role in tuberculosis prevention among people living with Human Immunodeficiency Virus (retrospective cohort clinical study)

Z.M. Zagdyn¹, I.L. Sivacheva², E.A. Zverkova², M.V. Beltyukov², E.G. Sokolovich¹

¹Saint-Petersburg Science Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint-Petersburg, Russia

²Pskov Regional AIDS Center, Pskov, Russia

Резюме

Антиретровирусная терапия является одной из наиболее эффективных стратегий в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Она существенно уменьшает риск заболевания туберкулезом независимо от степени иммуносупрессии, результатов туберкулиновых проб и уровня распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в территории. Результаты настоящего ретроспективного когортного исследования, проведенного в Центре по профилактике ВИЧ/СПИДа Псковской области с 2007 по 2016 г., убедительно подтвердили важность роли АРВТ в предупреждении развития туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Из 814 включенных в исследование лиц 590 получали АРВТ, 305 — не получали её. В сравниваемых группах туберкулезом чаще заболели пациенты без антиретровирусной терапии, RR 0,37 (95 % ДИ 0,20–0,49), они чаще умирали от туберкулеза, RR 0,20 (95 % ДИ 0,065–0,4), у них чаще развивались другие оппортунистические и вторичные заболевания, RR 0,53 (95 % ДИ 0,35–0,75). Среди пациентов, получавших АРВТ, туберкулез и другие вторичные и оппортунистические заболевания чаще встречались у лиц с уровнем CD4 < 350 кл/мл, RR соответственно 0,59 (95 % ДИ 0,25–0,75) и 0,19 (95 % ДИ 0,11–0,59). Кроме того, все умершие от туберкулеза в этой группе имели низкий иммунный статус. Среди пациентов с CD4 > 350 кл/мл случаев летального исхода от туберкулеза выявлено не было, RR 0,23 (95 % ДИ 0,0–2,0).

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, ВИЧ/туберкулез, АРВТ, профилактика туберкулеза среди ВИЧ-положительных людей.

Введение

Антиретровирусная терапия (АРВТ) играет важнейшую роль в противодействии распространению эпидемии ВИЧ-инфекции, снижая риск

Abstract

Antiretroviral therapy is one of the most effective strategies for preventing tuberculosis among people living with HIV. It significantly reduces the risk of tuberculosis, regardless of immunosuppression level, results of tuberculin tests and prevalence of drug-resistant tuberculosis in the region. The results of the retrospective cohort study conducted at the Pskov Regional AIDS Center from 2007–2016 convincingly confirmed the importance of the ART in preventing the TB development in patients with HIV. Of the 814 subjects included in the study, 590 — received ART, 305 — did not receive it. In compared groups TB was more likely developed in patients without antiretroviral therapy, RR 0,37 (95 % CI 0,20–0,49), they were more likely to die of tuberculosis, RR 0,20 (95 % CI 0,065–0,4), and among them more likely occurred other opportunistic diseases, RR 0,53 (95 % CI 0,35–0,75). Among those receiving ART, tuberculosis and other opportunistic diseases developed more often in individuals with CD4 < 350 cells/ml, RR, respectively, 0,59 (95 % CI 0,25–0,75) and 0,19 (95 % CI 0,11–0,59). Also in the group among those who died of tuberculosis all had low immune status. In patients with CD4 > 350 cells/ml, there were no lethal outcomes of tuberculosis, RR 0.23 (95 % CI 0.0–2.0).

Key words: HIV-infection, HIV/TB, ART.

передачи ВИЧ, предупреждая развитие ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе и туберкулеза (ТБ), тем самым предотвращая множество преждевременных смертей. АРВТ существен-

но уменьшает риск заболевания туберкулезом независимо от выраженности иммунодефицита или уровня CD4 клеток, результатов туберкулиновых проб и степени распространенности лекарственно-устойчивого туберкулеза в регионе [1]. В систематическом метанализе по результатам 11 исследований, выполненных в различных странах мира, выявлена сильная зависимость между АРВТ и снижением показателя заболеваемости туберкулезом среди пациентов с различным количеством CD4 клеток. На фоне приема АРВТ заболеваемость туберкулезом пациентов с ВИЧ-инфекцией снизилась на 65% [2]. В исследовании группы TEMPRANO отмечено значительное снижение смертности от туберкулеза и от других ВИЧ-ассоциированных заболеваний при раннем начале АРВТ, также установлено, что раннее начало АРВТ и химиопрофилактика изониазидом независимо друг от друга, в сравнении с поздним назначением АРВТ и отсутствием применения изониазида, приводят к снижению частоты тяжелых ВИЧ-ассоциированных заболеваний, в том числе и туберкулеза [3]. Группа исследователей START подтвердили преимущество раннего начала АРВТ в снижении риска заболевания туберкулезом среди ВИЧ-позитивных пациентов [4]. Опираясь на результаты крупных рандомизированных исследований и систематических метанализов, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) пришла к заключению о необходимости назначения АРВТ всем пациентам независимо от клинической стадии ВИЧ-инфекции и уровня CD4 клеток. При этом первоочередному предписанию терапии подлежат лица с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции (3 и 4 по классификации ВОЗ) и с уровнем CD4 лимфоцитов <350 кл/мл [5]. Эта стратегия направлена на достижение цели ЮНЭЙДС «90-90-90», предполагающей, что к 2020 г. будут тестированы на ВИЧ 90% инфицированных ВИЧ, из которых 90% будут охвачены АРВТ, и неопределяемый уровень вирусной нагрузки среди получающих терапию составит тоже 90%. Такая стратегия, проводимая в глобальном масштабе, поможет остановке эпидемии ВИЧ-инфекции [6]. В России широкое применение АРВТ, которое в той или иной степени прерывает естественное течение эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции, начато с 2007 г., и основным показателем для её старта до 2014 г. являлся уровень CD4 клеток <200 кл/мл [7]. В связи с неуклонным прогрессированием эпидемического процесса по ВИЧ-инфекции в стране [8, 9] с 2014 г. было предложено назначение антиретровирусных препаратов при уровне CD4 клеток <350 кл/мл, с выделением группы пациентов, для которых АРВТ является обязательной, независимо от степени иммуносупрессии, к которым отнесены и больные туберкулезом [10]. Кроме того, согласно послед-

ней версии протокола по диспансерному наблюдению больных ВИЧ-инфекцией, учитывается желание пациента, готового принимать антиретровирусную терапию, несмотря на высокий уровень CD4 клеток [11–13]. В публикациях отечественных ученых отмечены важность периода присоединения АРВТ у больных с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез в зависимости от уровня CD4 клеток, лекарственное взаимодействие между антиретровирусными и противотуберкулезными препаратами [14], раскрыта роль АРВТ в развитии воспалительного синдрома восстановления иммунитета [15]. Однако работы, направленные на изучение роли АРВТ, особенно при раннем её начале, в развитии туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний (ОВЗ) среди ВИЧ-инфицированной популяции не проводились.

Цель исследования — определение роли АРВТ в предупреждении развития туберкулеза и других СПИД-индикаторных заболеваний среди ЛЖВ.

В Псковской области охват АРВТ состоящих под наблюдением Центра профилактики ВИЧ/СПИДа вырос с 21,2% в 2007 г. до 69,3% в 2016 г., среди пациентов с уровнем CD4 <350 кл/мл доля получавших лечение в 2016 г. составила 99,0% [16]. По справочным данным при главном специалисте Минздрава России по ВИЧ-инфекции, в 2016 г. в Псковской области неопределяемый уровень вирусной нагрузки был достигнут у 89,0% пациентов на терапии, тестированием на ВИЧ были охвачены 17,0% населения. Количество наблюдающихся в Центре профилактики ВИЧ/СПИДа области за указанный период выросло с 309 до 594 человек, составив до 1,0% от всех состоящих на диспансерном учете в Центрах профилактики ВИЧ/СПИДа Северо-Запада в 2007 и 2016 гг. Другой особенностью региона является отсутствие химиопрофилактики туберкулеза среди людей, живущих с ВИЧ, которая длительное время игнорировалась на фоне относительно высокого охвата пациентов АРВТ и которая была начата только в 2016 г., составив 10,6% от числа наблюдающихся в Центре профилактики ВИЧ/СПИДа [16]. Эти особенности в оказании медицинской помощи ЛЖВ в регионе способствуют и позволяют получить достоверные результаты, соответствующие цели и задачам исследования.

В задачи исследования входили:

- сравнительная оценка влияния АРВТ на возникновение туберкулеза и других ВИЧ-ассоциированных заболеваний у ЛЖВ;
- изучение роли АРВТ в предотвращении летальных исходов от туберкулеза у ЛЖВ;
- определение частоты возникновения туберкулеза, других оппортунистических и вторичных заболеваний и летальных исходов от туберкулеза

у ЛЖВ, получающих АРВТ в зависимости от степени иммуносупрессии.

Материалы и методы

По дизайну исследование было ретроспективным когортным, охватывающим период 2007–2016 гг. Используя информацию из медицинских амбулаторных карт, историй болезни и лабораторных данных пациентов, состоящих под наблюдением Центра профилактики ВИЧ/СПИДа Псковской области, ретроспективно оценивались социально-демографические, эпидемиологические, клинические, лабораторные характеристики пациентов и клинические исходы в соответствии с конечными точками исследования. Критерием включения в исследование было наблюдение пациента в возрасте 18 лет и старше в региональном Центре профилактики ВИЧ/СПИДа, исключались лица с диагнозом активного туберкулеза на момент взятия на диспансерный учет и пациенты, получавшие или получающие химиопрофилактику туберкулеза. Первой конечной точкой было развитие активного туберкулеза, других СПИД-индикаторных заболеваний и смерть от туберкулеза, второй конечной точкой — отрыв пациента от наблюдения и смерть от других причин. Всего было учтено 1025 человек, из которых 895 соответствовали критериям включения, из них 590 пациентов получали АРВТ, 305 — не получали её (рис.). В каждой группе в течение исследуемого периода, согласно конечным точкам, оценивалось развитие туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний, летальный исход и его причина. В группе без АРВТ случай туберкулеза учитывался, если он возник до назначения АРВТ.

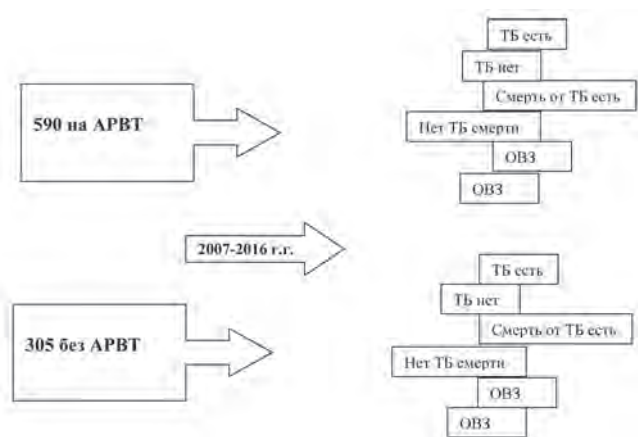


Рис. Дизайн ретроспективного когортного исследования о роли АРВТ в предотвращении туберкулеза среди ЛЖВ за период 2007–2016 гг. в Псковской области

Диагноз туберкулеза устанавливался при периодическом скрининге или при обращении пациента самостоятельно с клиническими жалобами в медицинские учреждения, применялись методы лучевой, иммунологической, гистологической и бактериологической диагностики. Из других ВИЧ-ассоциированных заболеваний, кроме туберкулеза, учитывались наиболее серьезные патологии, такие как бактериальные пневмонии, пневмоцистная пневмония, ЦМВ, токсоплазмоз и др., которые нуждались в проведении лечения. Основным критерием назначения АРВТ в период 2007–2012 гг. был уровень $CD4 < 200$ кл/мл, начиная с 2013 г. — в основном уровень $CD4 < 350$ кл/мл, в последние годы — независимо от уровня $CD4$ клеток и по желанию пациента. Иммунологические и вирусологические исследования (уровень $CD4$ и вирусной нагрузки) проводились ежеквартально, клинические и биохимические исследования — также ежеквартально и по показаниям. В исследовании оценивался начальный уровень $CD4$ клеток при взятии пациента под наблюдение. Скрининг на туберкулез проводился два раза в год, преимущественно лучевыми методами, плановый осмотр врача-фтизиатра пациенты проходили два раза в год и внепланово — по показаниям. АРВТ назначалась в соответствии с национальным протоколом. Причины летальных исходов учитывались в соответствии с заключением посмертных клинических и патолого-анатомических эпикризов. Статистическая достоверность различий изучаемых параметров в сравниваемых группах определялась по коэффициенту углового преобразования Фишера и по отношению шансов (RR) с 95% доверительным интервалом с использованием программы SPSS 17.

Результаты и обсуждение

Средний возраст исследуемых пациентов составил 35,2 года (табл. 1), преобладали женщины (53,3%), сельские жители (55,9%), работающие (59,2%). Основным путем заражения ВИЧ был гетеросексуальный (71,3%), доля потребителей инъекционных наркотиков составила лишь 19,4%, алкоголизмом страдало каждое третье лицо (35,3%). По перечисленным социально-демографическим и эпидемиологическим параметрам статистически достоверных различий в сравниваемых группах с АРВТ и без неё не установлено ($p > 0,05$). Пребывание в местах лишения свободы (МЛС) было незначительное (6,6%), однако оно достоверно чаще встречалось в группе без АРВТ, нежели среди тех, кто получал её, составив 11,1% против 4,2% ($p < 0,05$). Каждый четвертый пациент в анамнезе имел указание на тубконтакт (24,5%), который преобладал в группе с АРВТ (32,3%) по сравнению с «наивными» пациентами (9,5%) ($p < 0,05$), и туберкулез в прошлом также достоверно чаще встречался

ся в группе, получающих лечение, нежели не получающих, составив 8,6% против 3,6% соответственно ($p < 0,05$). По клиническим характеристикам почти каждый четвертый участник исследования был инфицирован вирусным гепатитом С (HCV) (21,7%), гепатит В (HBV) встречался значительно реже, лишь в 4,5% случаев (табл. 2), в сравниваемых группах в том и другом случае статистически значимых различий установлено не было ($p > 0,05$). Среднее число CD4 клеток составило 664,7 кл/мл, их количество было значительно выше в группе без АРВТ (602,7) по сравнению с группой с АРВТ (363,3) ($p < 0,05$), что объясняется преимущественным назначением терапии при уровне CD4 клеток < 350 кл/мл. Соответственно, в группе «наивных» пациентов преобладало количество лиц с уровнем CD4 > 350 кл/мл, нежели среди получающих АРВТ, составившее 73,8% против 38,0% ($p < 0,05$) и наоборот — больные на АРВТ чаще имели уровень CD4 < 350 кл/мл по отношению к тем, кто не получал АРВТ, равный 62,0% против 26,2% соответственно ($p < 0,05$). Пациенты без АРВТ чаще умирали от других причин по сравнению с теми, кто находился на лечении; среди 109 больных, умерших от других причин, 64 умерли в группе «наивных» пациентов, 45 — в группе с АРВТ, составив в долевом соотношении 21,0% против 7,6% ($p < 0,05$). Отрывы от наблюдения были чаще отмечены среди больных без лечения, нежели среди тех, кто получал его, составившие 8,9% против 2,5% соответственно ($p < 0,05$). За весь период наблюдения

туберкулез развился у 121 больного (табл. 3), чаще у «наивных» пациентов без АРВТ (66) по сравнению с теми, кто получал её (55), RR 0,37 (95% ДИ 0,20–0,49). Кроме того, среди 28 больных, умерших от туберкулеза, 20 человек умерли в группе без АРВТ, тогда как в группе с АРВТ их количество составило 8 человек, RR 0,20 (95% ДИ 0,065–0,4). Другие ВИЧ-ассоциированные заболевания, которые были установлены у 176 пациентов, также достоверно чаще встречались у лиц без АРВТ (81), нежели у тех, кто получал её (95), RR 0,53 (95% ДИ 0,35–0,75). Таким образом, снижение риска заболевания туберкулезом на фоне приема АРВТ составило 56,9%, наступления смерти от ТБ — 78,8% и развития других ОВЗ — 39,5%. При оценке частоты возникновения туберкулеза и других оппортунистических и вторичных заболеваний среди пациентов на АРВТ в зависимости от степени иммуносупрессии (табл. 4) патологии чаще развивались у лиц с уровнем CD4 < 350 кл/мл, нежели у тех, кто имел уровень CD4 клеток > 350 кл/мл, RR соответственно 0,59 (95% ДИ 0,25–0,75) и 0,19 (95% ДИ 0,11–0,59). В указанной группе получающих АРВТ от туберкулеза умерли 8 человек, и все они имели низкий иммунный статус с уровнем CD4 < 350 кл/мл, среди больных с уровнем CD4 > 350 кл/мл случаев летального исхода от туберкулеза выявлено не было, RR 0,23 (95% ДИ 0,0–2,0). Ранее начало АРВТ предотвратило заболевание туберкулезом среди ЛЖВ на 38,5%, развитие других ОВЗ — на 76,2%, наступление смерти от туберкулеза — на 100,0%.

Таблица 1

Социально-демографическая и эпидемиологическая характеристика исследуемых пациентов

Характеристика	Всего n = 895		АРВТ n = 590		Без АРВТ n = 305		Коэффициент Фишера	P
	n	%	n	%	n	%		
Средний возраст (годы)	35,2		35,9		34,4			P > 0,05
Мужчины	418	46,7	277	46,9	141	46,2	0,20	P > 0,05
Женщины	477	53,3	313	53,1	164	53,8	0,20	P > 0,05
Городской	395	44,1	266	45,1	129	42,3	0,80	P > 0,05
Сельский	500	55,9	324	54,9	176	57,7	0,80	P > 0,05
Безработный	365	40,8	236	40,0	129	42,3	0,66	P > 0,05
Работает	530	59,2	354	60,0	176	57,7	0,66	P > 0,05
ПИН	174	19,4	114	19,3	60	19,7	0,14	P > 0,05
Алкоголизм	316	35,3	201	34,1	115	37,7	1,06	P > 0,05
МЛС	59	6,6	25	4,2	34	11,1	3,78	P < 0,001
ТБ контакт	219	24,5	190	32,2	29	9,5	8,23	P < 0,001
ТБ в прошлом	62	6,9	51	8,6	11	3,6	3,03	P < 0,001
Парентеральный	160	17,8	112	19,0	48	15,7	1,24	P > 0,05
Гетеросексуальный	638	71,3	431	73,1	207	67,9	1,61	P > 0,05

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов

Показатель	Всего n = 895		АРВТ n = 590		Без АРВТ n = 305		Коэффициент Фишера	P
	n	%	n	%	n	%		
HCV	194	21,7	137	23,2	57	18,7	1,57	P>0,05
HBV	40	4,5	24	4,1	16	5,2	0,74	P>0,05
Ср. число CD4 кл/мл	664,7		363,3		602,7		5,23	P<0,001
CD4>350 кл/мл	449	50,2	224	38,0	225	73,8	10,47	P<0,001
CD4<350 кл/мл	446	49,8	366	62,0	80	26,2	10,47	P<0,001
Другие смерти	109	12,2	45	7,6	64	21,0	5,58	P<0,001
Отрывы	42	4,7	15	2,5	27	8,9	4,09	P<0,001

Таблица 3

Основные исходы в исследовании среди пациентов с АРВТ и без неё в Псковской области

Характеристика	Всего n = 895		АРВТ n = 590		Снижение риска	Без АРВТ n = 305		RR	95% ДИ
	n	%	n	%	%	n	%		
ТБ	121	13,5	55	9,3	56,9	66	21,6	0,37	0,2 – 0,49
Смерть от ТБ	28	3,1	8	1,4	78,8	20	6,6	0,20	0,09 – 0,40
Другие ОВЗ	176	19,7	95	16,1	39,5	81	26,6	0,53	0,35 – 0,75

Таблица 4

Основные оцениваемые исходы в исследовании среди пациентов на АРВТ с уровнем CD4>350 кл/мл в Псковской области

Характеристика	Всего N = 590		CD4>350 кл/мл n = 224		Сниже-ние риска	CD4<350 кл/мл n = 366		RR	95% ДИ
	n	%	n	%	%	n	%		
ТБ	55	9,3	15	6,7	38,5	40	10,9	0,59	0,25 – 0,75
Другие ОВЗ	95	16,1	12	5,4	76,2	83	22,7	0,19	0,11 – 0,59
Смерть от ТБ	8	1,4	0	—	100,0	8	2,2	0,23	0,0 – 2,0

В Псковской области охват АРВТ ВИЧ-положительных пациентов по сравнению с другими регионами Северо-Запада является самым высоким на фоне практического отсутствия химиопрофилактики туберкулеза. Результаты проведенного исследования в Псковской области убедительно показали, что антиретровирусная терапия среди людей, живущих с ВИЧ, с преобладанием гетеросексуального пути инфицирования и женщин по гендерному составу, несмотря на низкий уровень CD4 клеток, снижает риск заболевания туберкулезом на 56,9%, возникновение других оппортунистических и вторичных заболеваний — на 39,5%. Близкие по значению данные получены в других опубликованных работах [2, 3]. Смертность от туберкулеза на фоне приема АРВТ

снижается на 78,8%. При раннем начале АРВТ, когда CD4>350 кл/мл, риск развития туберкулеза предотвращается на 38,5%, других ВИЧ-ассоциированных патологий — на 76,2%, смертность от туберкулеза — на 100,0%. Тем не менее, мы полагаем, что различные критерии старта АРВТ на разных этапах исследования, зависящие от уровня CD клеток (<200 кл/мл и <350 кл/мл), могли повлиять на достоверность полученных результатов. Сильной стороной исследования является возможность изучения влияния АРВТ на частоту возникновения туберкулеза среди ЛЖВ как монофактора, поскольку в регионе химиопрофилактика туберкулеза как другой важный клинико-фармакологический компонент в предотвращении развития туберкулеза до 2016 г.

практически не проводилась. Кроме того, большой период исследования (10 лет) и достаточный объем выборки (около 900 человек) также способствуют и подтверждают достоверность полученных результатов.

Заключение

Несмотря на отсутствие специфического профилактического лечения туберкулеза и низкий уровень CD4 клеток, антиретровирусная терапия как монофактор значительно снижает частоту развития туберкулеза, смертности от него и возникновения других оппортунистических и вторичных заболеваний среди людей, живущих с ВИЧ в Псковской области, особенно при раннем её начале. Следовательно, необходимо расширение раннего начала АРВТ независимо от уровня CD4 лимфоцитов, которое играет ключевую роль в снижении смертности от туберкулеза. Кроме того, связь заболевания туберкулезом пациентов с высоким уровнем CD4 клеток с эпидемиологическими факторами (контакт с источником туберкулеза, туберкулез в прошлом) свидетельствует о важности проведения профилактической работы, направленной на выявление, обследование и проведение химиопрофилактики контактным и пациентам, перенесшим туберкулез в прошлом.

Благодарность

Благодарим МРФ «Северо-Запад-Ростелеком» за финансовую поддержку проведенного исследования.

Литература

1. Stephen D Lawn, Robert J Wilkinson. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis // The Lancet HIV. — June 2015. — Volume 2, No. 6, e221–e222. — DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00081-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00081-8).
2. Amitabh B. Suthar, Stephen D. Lawn, Julia del Amo, Hail-eyesus Getahun, Christopher Dye, Delphine Sculier, Timothy R. Sterling, Richard E. Chaisson, Brian G. Williams, Anthony D. Harries, Reuben M. Granich. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS Medicine. — July 2012. — Volume 9, Issue 7, e1001270. www.plosmedicine.org 1.
3. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa // N Eng J Med. — August 27, 2015. — 373:808-22. — DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
4. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection // N Engl J Med. — 2015. — 373:795-80. — DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
5. Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике. — ВОЗ, 2015.
6. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS. UNAIDS, 2014 // [epidemichttp://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90)
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.07.2007 № 474 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)».
8. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation on 09.07.2007 N 474 «Medical Care standard approval for people with disease caused by the human immunodeficiency virus (HIV)».
9. Нечаева, О.Б. ВИЧ-инфекция и её влияние на развитие эпидемического процесса при туберкулезе / О.Б. Нечаева // Медицинский алфавит/ — 2015. — Т. 3, № 21. — С. 5–10.
10. Нечаева, О.Б. Ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в России / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — Т. 91, № 6. — С. 9–16.
11. Покровский, В.В. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 6. — С. 17.
12. Беляева, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Беляева [и др.] ; под редакцией В.В. Покровского. — 3-е изд., перераб. и доп. — М., 2016.
13. Покровский, В.В. Стратегия выживания / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 1. — С. 4–9.
14. Лазарева, А.С. Особенности верификации туберкулеза легких у больных с ВИЧ-инфекцией и низким уровнем CD4-клеток (<200 кл/мкл) / А.С. Лазарева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 82–83.
15. Зиминая, В.Н. Генерализованный туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний / В.Н. Зиминая [и др.] // Инфекционные болезни. — 2010. — Т. 8, № 3. — С. 5–8.
16. Пантелеев, А.М. Клиническое представление о патогенезе генерализации туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантелеев // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 2. — С. 26–31.
17. «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией», форма № 61 Федерального государственного статистического наблюдения за 2007–2016 годы.

References

1. Stephen D Lawn, Robert J Wilkinson. ART and prevention of HIV-associated tuberculosis // The Lancet HIV. — June 2015. — Volume 2, No. 6, e221–e222. — DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00081-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00081-8).
2. Amitabh B. Suthar, Stephen D. Lawn, Julia del Amo, Hail-eyesus Getahun, Christopher Dye, Delphine Sculier, Timothy R. Sterling, Richard E. Chaisson, Brian G. Williams, Anthony D. Harries, Reuben M. Granich. Antiretroviral Therapy for Prevention of Tuberculosis in Adults with HIV: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS Medicine. — July 2012. — Volume 9, Issue 7, e1001270. www.plosmedicine.org 1.
3. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group* A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa // N Eng J Med. — August 27, 2015. — 373:808-22. — DOI: 10.1056/NEJMoa1507198.
4. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection // N Engl J Med. — 2015. — 373:795-80. — DOI: 10.1056/NEJMoa1506816.
5. "Руководство о времени назначения антиретровирусной терапии и по доконтактной профилактике" — sentyabr, 2015, ВОЗ
6. 90-90-90 An ambitious treatment target to help end the AIDS. UNAIDS, 2014 // [epidemichttp://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/90-90-90)
7. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 09.07.2007 № 474 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)"
8. Nechaeva O.B. VICH-infektsiya i ee vliyaniye na razvitiye epidemicheskogo protsessa pri tuberculoze // Meditsinskiy Alfabhit. / — 2015. — Т.3, № 21. — С. 5-10.

9. Nechaeva O. B. Situatsiya po tuberculozu I VICH-infectsii v Rossii //Tuberculez i bolezni legkhkih. — 2014.- T. 91, #6. — S. 9-16.
10. Pokrovskiy VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Kanestri VG, Afonina L.Yu., Ermak TN, Buravtsova EV, Shakhgildyan VI, Kozyrina NV, Narsia RS, Zimina VN, Pokrovskaya AV, Efremova O.S. Protocoly dispansernogo nabludeniya I lecheniya bolnyh VICH-infectsiesy //Epidemiologiya I infektionnye bolezni. — 2014. — № 6. — S. 17.
11. Belyaeva VV, Ermak TN, Zimina VN, Kanestri VG, Kozyrina NV, Kravchenko AV, Pokrovsky VV, Shakhgildyan VI, Yurin O.G. VICH-INFECTSIYA I SPID. Klinicheskie recomendatsii / Pod redactsiesy V.V. Pokrovskogo. Moskva, 2016 (3 izdanie, pererabotannoe I dopolnennoe).
12. Pokrovsky V.V. STRATEGIYA VIZDIDANIYA // Epidemiologiya i infektionnye bolezni. Aktualniy voprosy. — 2015. — № 1. — S. 4-9.
13. Lazareva A.C., Gavrilov P.V., Reschetneva E.V., Malaschenkov E.A., Juravlev V.Yu., Yablonskiy P.K. Osobennosti verifikatsii tuberculeza legkih u bolnyh s VICH-infectsiesy I nizkim urovnem CD4-kletok (<200 rI/mkl) // Tuberculez I bolezni legkih. — 2015. — #7. — S. 82-83.
14. Zimina V.N., Kravchenko A.V., Batyrov F.A., Vasileva I.A., Toschevnikov M.V., Maltsev R.V. Generalizovanniy tuberculez u bolnyh VICH-infectsiesy na stadia vtorichnyh zabolevaniy //Infektionnye zabolevaniya. — 2010. — V8, #3. — S. 5-8
15. Panteleev A.M. Klinicheskoe predstavlenie o patogeneze generalizatsii tuberculeza u bolnyh VICH-infectsiesy //Tuberculez I bolezni legkih. — 2015. — (2). — S. 26-31
16. "Svedeniya o kontingentah bolnyh BICH-infectsiesy", forma # 61 Federalnogo gosudarstvennogo statisticheskogo nabludeniya za 2007-2016 gody

Авторский коллектив:

Заргын Зинаида Моисеевна — старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.м.н.; тел.: +7-921-767-69-47, e-mail: dinmet@mail.ru

Сивачева Ирина Леонидовна — главный врач Псковского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-895-00-07, e-mail: caids@ellink.ru,

Зверкова Екатерина Александровна — врач-инфекционист Псковского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(8112)015-73, e-mail: caids@ellink.ru

Бельтюков Михаил Витальевич — старший научный сотрудник научно-методического отдела Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии, к.т.н.; тел.: +7-921-408-86-89.

Соколов Евгений Георгиевич — заместитель директора по научной работе Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; тел.: +7-921-368-75-09, e-mail: sokole@mail.ru

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У СЕРОНЕГАТИВНЫХ К ВИРУСУ ГРИППА БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р.Г. Яппаров¹, Д.А. Лиознов^{2,3}, Е.Ю. Карнаухова³, В.А. Ларионов³, Т.Л. Галанкин³

¹ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

² Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Post-vaccination immune response in seronegative to influenza virus HIV-infected patients

R.G. Yapparov¹, D.A. Lioznov^{2,3}, E.Yu. Karnaukhova³, V.A. Larionov³, T.L. Galankin³

¹ Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Ufa, Russia

² Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка иммуногенности вакцинации от гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых, исходно серонегативных к вирусу гриппа.

Материалы и методы: вакцинировали от гриппа 175 ВИЧ-инфицированных и 50 здоровых добровольцев на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД г. Уфы в ноябре 2016 г. Определяли титр геммагглютинирующих антител к антигенам вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В в стандартной реакции торможения геммагглютинации до вакцинации (0 день), на 21-й и 150-й дни после вакцинации. Анализ поствакцинальной динамики антител к вирусу гриппа провели у 12 больных ВИЧ-инфекцией (7 %) и 13 человек из контрольной группы (26 %) с титром антител ниже протективного значения (1/40) согласно критериям иммуногенности противогриппозных вакцин для всех субтипов антигенов вакцины.

Результаты: от 2 до 7 % ВИЧ-инфицированных и от 12 до 24 % здоровых лиц были исходно серонегативны к антигенам трех вирусов гриппа. Коэффициент сероконверсии варьировал от 1,6 до 2,3; показатель сероконверсии составил от 0 до 25 %; показатель серопротекции от 67 % к антигену А (H1N1) до 100 % к антигенам А (H3N2) и В. Титр антител, выработанный к 21-му дню, у всех привитых не снижался до 150-го дня после вакцинации.

Анализ у ВИЧ-инфицированных с разным количеством CD4-лимфоцитов показал, что большинство привитых вырабатывают минимальное протективное количество антител (1/40); при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл наблюдали четырехкратный и более рост титра в динамике.

Заключение: однократная иммунизация ВИЧ-инфицированных стандартной вакциной для сезонной профилактики гриппа недостаточна для формирования полноценного иммунного ответа. Малая выборка исследования не позволяет экстраполировать результаты исследования на большие когорты больных ВИЧ-инфекцией. Для разработки рекомендаций по вакцинопрофилактике гриппа у больных ВИЧ-инфекцией требуются дальнейшие исследования.

Abstract

The purpose of the study. To evaluate immunogenicity of influenza vaccination in HIV-infected adults initially seronegative to influenza virus.

Materials and methods. There were 175 HIV-infected persons and 50 healthy volunteers vaccinated against influenza in Republican center of AIDS (Ufa) in 2016-November. Titers of antibodies to influenza virus (A [H1N1], A [H3N2] and B) were detected in standard hemagglutination-inhibition reaction: before (day 0) and after (on 21th and 150th days) vaccination. Post-vaccination trends of antibodies to influenza virus were analyzed in 12 HIV-infected patients (7 %) and 13 subjects from control group (26 %) with the titer of antibodies lower than protective level (1/40) according to the criteria of immunogenicity for influenza vaccines for all subtypes of its antigens.

Results. The shares of initially seronegative were 2–7 % for HIV-infected and 12–24 % Saint-Petersburg for healthy persons. Seroconversion coefficient varied from 1,6 to 2,3; seroconversion rate varied from 0 to 25 %; seroprotection rate – from 67 % for A (H1N1) to 100 % for A (H3N2) and B. The titer of antibodies detected on day 21 didn't decrease up to day 150 in all vaccinated persons.

The analysis of the titer in HIV-infected adults with the different levels of CD4-cells demonstrated achievement of minimal protective level (1/40) in the majority of cases, and at least fourfold increase of the titer was determined when CD4-cells level was 350 cells/ μ l.

Conclusion. Single immunization of HIV-infected adults with standard vaccine for seasonal prevention of influenza is insufficient for creation of adequate immune response. A small sample of the study does not allow extrapolating the results of studies to large cohorts of patients with HIV infection. Further research is required to develop recommendations for vaccine prevention of influenza in patients with HIV infection.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, грипп, ВИЧ-инфекция, иммуногенность

Введение

Грипп занимает ведущие позиции в структуре инфекционной патологии человека, являясь наиболее серьезным заболеванием среди ОРВИ, регулярно вызывая эпидемии и пандемии, что определяет не только медицинское, но и экономическое бремя болезни. Значительные негативные последствия тяжелых и осложненных форм гриппа, в том числе летальные исходы, развиваются у людей из так называемых групп риска [1]. ВИЧ-инфицированные люди имеют высокий риск развития осложнений гриппозной инфекции, превышающий уровень в общей популяции больных гриппом. Наиболее характерно это для пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) [2].

Эффективным способом профилактики гриппа признана ежегодная, так называемая сезонная вакцинация. ВОЗ рекомендует обязательную ежегодную вакцинацию беременным женщинам, детям до 5 лет, пожилым людям, лицам с хроническими болезнями или иммунодефицитными состояниями, работникам здравоохранения [3].

Многолетний опыт вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц подтверждает возможность и целесообразность её проведения. Значительное число зарубежных публикаций освещает различные исследования в этой области. Клиническая безопасность и переносимость гриппозных вакцин у ВИЧ-инфицированных не отличается от здоровых лиц, общая и местная реактогенность выражена слабо или умеренно, а частота нежелательных явлений, включая серьёзные, не превышает уровень реакций в популяции, в том числе в исследованиях с применением живой ослабленной вакцины от гриппа [4]. В ряде исследований выявляли повышение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови в поствакцинальный период, что в большинстве случаев было сопряжено с невысоким уровнем CD4-лимфоцитов и отсутствием АРВТ. Но более поздние и лучше организованные исследования гораздо реже показывали увеличение РНК ВИЧ и доказали транзиторность такого эффекта, отсутствие при этом депрессии числа CD4-лимфоцитов и клинического значения на течение ВИЧ-инфекции [5].

Несмотря на хороший профиль безопасности и переносимости противогриппозных вакцин, остаются дискуссионным вопрос их эффективности у ВИЧ-инфицированных лиц. Клинический профилактический эффект вакцинации в исследованиях разных лет оценен от 30 до 85%. Посту-

Key words: vaccination, influenza, HIV-infection, immunogenicity.

лируется факт сниженной иммунологической эффективности вакцин у ВИЧ-инфицированных: защитные титры антител вследствие вакцинации вырабатываются хуже, и их уровень снижается быстрее по сравнению с населением в целом. Поэтому исследования последнего десятилетия направлены на поиск оптимальных средств, схем и сроков вакцинопрофилактики гриппа у больных ВИЧ-инфекцией [6, 7].

Ряд национальных и международных ассоциаций по изучению ВИЧ-инфекции (США, Великобритания, Франции, Европейское клиническое общество) сформулировали для своих стран рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных от гриппа [8–10]. Общий принцип — необходима ежегодная вакцинация инактивированной трех- или четырехвалентной вакциной [11]. Во Франции разрешено применение живой вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц при количестве CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл [12]. Двукратная иммунизация ВИЧ-инфицированных лиц против гриппа рекомендована Австралийским национальным руководством по иммунизации [13].

В нашей стране для массовой иммунизации применяют прежде всего вакцины от гриппа отечественного производства. Разработаны клинические рекомендации по вакцинопрофилактике для детей, больных ВИЧ-инфекцией [14, 15]. В то же время отсутствуют национальные нормативные документы по вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых. С учетом потребности клинической практики необходима разработка таких рекомендаций с указанием препаратов, схем и сроков вакцинации. Вышеуказанное определяет актуальность исследования безопасности и эффективности иммунопрофилактики гриппа у взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — оценить иммунный ответ на вакцинацию против гриппа у ВИЧ-инфицированных взрослых, не имеющих защитных титров специфических противогриппозных антител.

Материалы и методы

В ноябре 2016 г. на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Республика Башкортостан, г. Уфа) провели вакцинацию от гриппа 175 ВИЧ-инфицированных взрослых (основная группа, средний возраст 38 лет (от 20 до 70 лет), стадия ВИЧ-инфекции III–IVБ, 124 человека получали АРВТ) и 50 практически здоровых взрослых добро-

вольцев (группа сравнения, средний возраст 41 год (от 17 до 60 лет)).

Для вакцинопрофилактики применяли гриппозную тривалентную инактивированную субъединичную вакцину для внутримышечного и подкожного введения. В её составе антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и иммуoadъювант, без консервантов. Состав вакцины соответствовал рекомендациям ВОЗ для эпидемического сезона 2016 – 2017 гг. и включал антигены вирусов гриппа подобных А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2), В/Брисбен/60/2008. Вакцину вводили однократно одну дозу внутримышечно.

Для оценки напряженности иммунного ответа к вирусам гриппа вакцинированным проводили серологические исследования до вакцинации (0 день), на 21-й и 150-й дни после вакцинации стандартной методикой определения титров антител в реакции торможения геагглютинации (РТГА) в соответствии с описанием МУ 3.3.21758 – 03 [16]. Результаты РТГА оценили согласно критериям иммуногенности Комитета по патентованным лекарственным препаратам Европейского агентства по оценке лекарственных средств (CPMP EMEA, табл. 1) [17].

Таблица 1

Критерии иммуногенности гриппозных вакцин у здоровых добровольцев (CPMP EMEA)*

Критерий	Значение	
	Возраст 18 – 60 лет	Возраст старше 60 лет
Коэффициент сероконверсии (кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным)	Более 2,5	Более 2,0
Показатель сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным)	Более 40%	Более 30%
Показатель серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше)	Более 70%	Более 60%

* Для каждого штамма вакцина должна соответствовать хотя бы одному из перечисленных требований.

Ретроспективно по результатам исследования РТГА до введения вакцины (0 день) определили группу привитых, исходно не имевших иммунного ответа к вирусам гриппа (титр антител ниже 1/40). Дальнейший анализ иммуногенности, представленный в статье, проводили в этой группе вакцинированных.

Протокол исследования и информированное согласие для участников исследования были одобрены локальным этическим комитетом Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (г. Уфа).

Статистический анализ выполнен в программном обеспечении R (версия 3.4.2, 2017, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). При сравнении титров (дни 0, 21, 150) в основной и контрольной группах в качестве общего теста использовали дисперсионный анализ с повторными измерениями на ранжированных данных (непараметрический аналог стандартного дисперсионного анализа). При этом в модель включали факторы группы, дня и фактор взаимодействия группы и дня. Post hoc сравнения между группами для каждого дня выполняли с помощью теста Манна – Уитни с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественность сравнений. Post hoc сравнения дней 21 и 150 с референтным днем 0 выполняли с помощью теста Уилкоксона с поправкой Бенджамини – Хохберга на множественность сравнений. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Доверительные интервалы для геометрического среднего рассчитывали методом бутстрапа (симуляция Монте-Карло) с 1000 повторений.

Результаты и обсуждение

До вакцинации не имели защитного уровня антител к вирусу гриппа А (H1N1) 12 больных ВИЧ-инфекцией (7%) и 11 человек из контрольной группы (22%), из них также не имели серопротекцию к вирусам гриппа А (H3N2) и В (Brisbane) 3 и 5 пациентов из основной группы и 6 и 10 здоровых соответственно. Ещё у 2 человек из контрольной группы исходный титр антител к вирусу гриппа В (Brisbane) был ниже протективного.

В группе больных ВИЧ-инфекцией было 8 мужчин и 4 женщины в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст $38,5 \pm 10,0$ лет). Среди них восьмерым была установлена стадия III ВИЧ-инфекции, трем – IVA и одному пациенту – стадия IVB. При этом в период проведения исследования количество CD4-лимфоцитов в этой выборке составило от 128 до 651 кл/мкл (среднее количество $388,8 \pm 176,5$ кл/мкл). АРВТ получали 8 больных. В структуре сопутствующей патологии отмечены хронические вирусные гепатиты – 4 человека, хронические заболевания пищеварительной системы – 3 пациента, хронические заболевания почек, туберкулез в анамнезе и онихомикоз – по 1 больному. В группе здоровых лиц были 4 мужчины и 9 женщин от 19 до 59 лет (средний возраст $42,8 \pm 13,2$ лет).

Клиническое наблюдение за привитыми в обеих группах в ранний и отдаленный поствакцинальный период показало отсутствие серьезных

нежелательных явлений. Были зафиксированы местные и общие реакции слабой степени выраженности, которые имели транзиторный характер и не требовали медикаментозной коррекции. За период наблюдения у привитых не были зарегистрированы случаи гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

Динамика титров антител к антигенам вирусов гриппа у привитых представлена на рисунках 1–3. Как видно из графиков, у здоровых добровольцев на 21-й день после вакцинации отмечен четырехкратный прирост титров антител ко всем трем вакцинальным штаммам вируса гриппа и сохранение такого высокого титра до 150-го дня наблюдения. У ВИЧ-инфицированных отмечен менее выраженный иммунный ответ, не достигший четырехкратного увеличения в динамике ни к одному из антигенных вариантов вируса гриппа. При этом титр антител, зарегистрированный на 21-й день, сохранялся практически без изменений до 150-го дня наблюдения.

Средний геометрический титр антител для каждого вакцинального варианта вируса гриппа был значимо выше у здоровых лиц по сравнению с пациентами основной группы как на 21-й день, так и на 150-й день (табл. 2). Кроме того, у привитых контрольной группы зарегистрированы значимые различия титров антител на 21-й и 150-й дни по сравнению с исходным уровнем ко всем исследуемым вирусам вакцины. В то же время у больных ВИЧ-инфекцией в динамике по сравнению с исходным уровнем значимо различались титры антител к вирусам гриппа А (H1N1) и В (Brisbane).

Результаты расчета показателей иммуногенности представлены в таблице 3. У здоровых лиц показатели сероконверсии, серопротекции и коэффициент сероконверсии полностью соответствовали критериям иммуногенности для всех трех вакцинальных штаммов вируса гриппа на 21-й и 150-й день после вакцинации. У больных ВИЧ-инфекцией серопротекция (выработка антител в титре 1/40 и выше) к вирусам гриппа А (H3N2) и

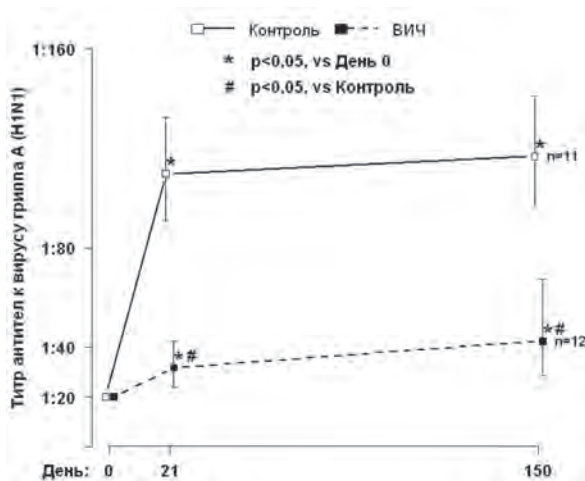


Рис. 1. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H1N1). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

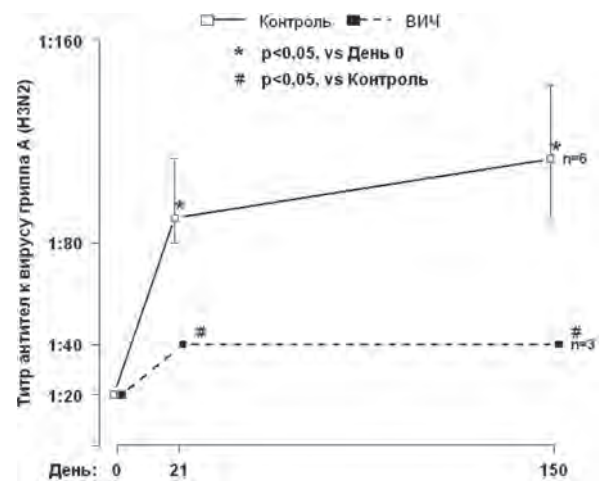


Рис. 2. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H3N2). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

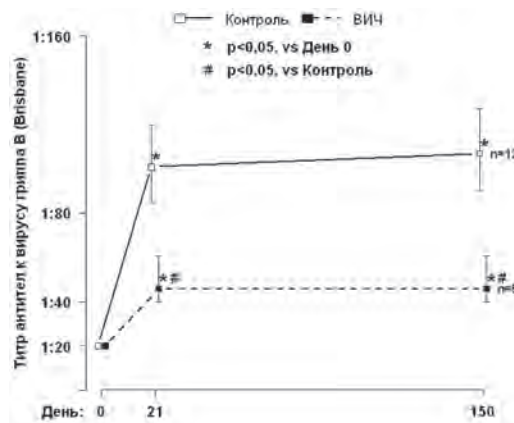


Рис. 3. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В (Brisbane). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

Таблица 2

Средние геометрические титры антител к вакцинальным вирусам гриппа у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы с исходными значениями показателей менее 1/40

Группа	День 21		День 150	
A (H1N1)				
ВИЧ + n = 12	31,7 (ДИ 23,8-42,4)*	p<0,001	42,4 (ДИ 28,3-67,3)*	p<0,01
Здоровые n = 11	109,6 (ДИ 90,7-132,4)**		116,8 (ДИ 96,6-141,1)**	
A (H3N2)				
ВИЧ + n = 3	40,0 (ДИ 40,0-40,0)	p<0,05	40,0 (ДИ 40,0-40,0)	p<0,05
Здоровые n = 6	89,8 (ДИ 80,0-113,1)*		113,1 (ДИ 89,8-142,5)*	
B (Brisbane)				
ВИЧ + n = 5	45,9 (ДИ 40,0-60,6)*	p<0,01	45,9 (ДИ 40,0-60,6)*	p<0,01
Здоровые n = 12	100,8 (ДИ 84,8-120,0)**		106,8 (ДИ 89,8-134,5)**	

* — p<0,05 при сравнении с исходными значениями в группе;

** — p<0,01 при сравнении с исходными значениями в группе.

Таблица 3

Динамика показателей иммуногенности противогриппозной вакцины у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы

Группа	A (H1N1)		A (H3N2)		B (Brisbane)	
	ВИЧ + n = 12	Здоровые n = 11	ВИЧ + n = 3	Здоровые n = 6	ВИЧ + n = 5	Здоровые n = 12
<i>Коэффициент сероконверсии, ≥ 2,5</i>						
День 21	1,6	5,5	2,0	4,5	2,3	5,0
День 150	2,1	5,8	2,0	5,7	2,3	5,3
<i>Показатель сероконверсии, ≥ 40 %</i>						
День 21	16,7%	100%	0%	100%	20%	100%
День 150	25,0%	100%	0%	100%	20%	100%
<i>Показатель серопротекции, ≥ 70 %</i>						
День 21	50,0%	100%	100%	100%	100%	100%
День 150	66,7%	100%	100%	100%	100%	100%

В (Brisbane) зарегистрирована к 21-му дню у всех привитых, защитный титр антител сохранился до 150-го дня. Но при этом антитела к вирусу А (H1N1) достигли протективных значений к 21-му дню у 6 человек, к 150-му дню — у 8 из 12 человек.

Учитывая разную степень иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией, провели анализ динамики титра антител в зависимости от числа CD4-лимфоцитов в сыворотке крови. Как видно из данных таблицы 4, независимо от количества CD4-лимфоцитов, прослеживалась схожая тенденция недостаточной выработки защитного уровня антител у большинства вакцинированных. Факти-

чески достаточный уровень серопротекции к вирусу гриппа А (H1N1) (титр антител 1/40 и выше) на 21-й день после вакцинации зарегистрирован у 5 из 11 привитых с числом CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл. Сероконверсия с четырехкратным ростом титра антител на 21-й день после вакцинации — у 2 из 7 привитых с числом CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл к вирусу гриппа А (H1N1) и одного из 3 больных с числом CD4-лимфоцитов 200—350 кл/мкл к вирусу гриппа В. При оценке напряженности иммунного ответа на 150-й день после вакцинации снижения титров антител не отмечали ни в одном случае.

Таблица 4

Динамика иммунного ответа у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (кл/мкл)

Динамика титров антител			ВИЧ-инфицированные, чел.			
			CD4<200	CD4 200–350	CD4 350–500	CD4>500
A (H1N1)	День 0	1:20	1	4	3	4
	День 21	1:20	1	2	2	2
		1:40	—	2	—	1
		≥ 1:80	—	—	1	1
	День 150	1:20	1	1	1	1
		1:40	—	3	1	1
		≥ 1:80	—	—	1	2
A (H3N2)	День 0	1:20	—	2	—	1
	День 21	1:40	—	2	—	1
		≥ 1:80	—	—	—	—
	День 150	1:40	—	2	—	1
		≥ 1:80	—	—	—	—
B (Brisbane)	День 0	1:20	—	3	—	2
	День 21	1:40	—	2	—	2
		≥ 1:80	—	1	—	—
	День 150	1:40	—	2	—	2
		≥ 1:80	—	1	—	—

Таким образом, показатели поствакцинального иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших исходно антител к гриппу, не соответствовали критериям развития полноценного иммунного ответа на вакцинацию. Однако в случае формирования после вакцинации протективного уровня антител он сохранялся достаточный для сезонной защиты от гриппа период — за время наблюдения (150 дней) у привитых ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано случаев гриппа и острых респираторных заболеваний. Отмечена хорошая переносимость, безопасность и ареактогенность вакцины у больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции.

Заключение

Малая выборка исследования не позволяет экстраполировать результаты исследования на большие когорты больных ВИЧ-инфекцией. Однако наши результаты не противоречат данным зарубежных исследований. Больные ВИЧ-инфекцией хуже формируют иммунный ответ на однократную вакцинацию от гриппа. Вероятно, для ВИЧ-инфицированных необходимо изменение схемы вакцинации. Для разработки рекомендаций по вакцинопрофилактике гриппа у больных ВИЧ-инфекцией требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. — М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. — URL: https://petsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf
2. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001;161:441-6.
3. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ по вакцинации против гриппа в зимний сезон 2016–2017 гг. — URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf
4. Zbinden D, Manuel O. Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety. Immunotherapy. 2014;6(2):131-9.
5. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. Vaccine. 2014 Sep 29;32(43):5585-92.
6. Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. J prev med hyg. 2013; 54: 1-10.
7. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2014 Aug; 28(8):397-410.
8. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Ann Intern Med. 2017;166:209–219.
9. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/consultation/BHIVA-Immunisation-Guidelines-2015-Consultation.pdf>. Accessed Mar 30, 2017.

10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 8.2. January 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed Mar 30, 2017.

11. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. Infect Dis Ther. 2017 Sep; 6(3): 303–331.

12. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. Hum Vaccin Immunother. 2016 Nov; 12(11): 2729–2741.

13. The Australian immunization handbook. 10th ed. 2013: 158.

14. Харит, С.М. Результаты сочетанного введения вакцин против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями/ С.М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13 (1). — С. 148–154.

15. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией «Вакцинопрофилактика детей с ВИЧ-инфекцией (В-23)», 2015. — URL: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>

16. Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа // Методические указания МУ 3.3.2.1758-03. — М., 2003.

17. Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London, 31 May, 2001 / CPMP/EWP/1045/01.

References

1. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju grippa. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Moskva, 2016. URL: https://petsu.ru/files/user/fd-bd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf

2. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch Intern Med 2001;161:441-6.

3. Rekomendacii Evropejskogo regional'nogo bjuro VOZ po vakcinacii protiv grippa v zimnij sezon 2016–2017 rr. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf

4. Zbinden D, Manuel O. Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety. Immunotherapy. 2014;6(2):131-9.

5. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and

assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. Vaccine. 2014 Sep 29;32(43):5585-92.

6. Ceravolo A, Orsi A, Parodi V, et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective. J prev med hyg. 2013; 54: 1-10.

7. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2014 Aug; 28(8):397-410.

8. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. Ann Intern Med. 2017;166:209–219.

9. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/consultation/BHIVA-Immunisation-Guidelines-2015-Consultation.pdf>. Accessed Mar 30, 2017.

10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 8.2. January 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed Mar 30, 2017.

11. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. Infect Dis Ther. 2017 Sep; 6(3): 303–331.

12. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. Hum Vaccin Immunother. 2016 Nov; 12(11): 2729–2741.

13. The Australian immunization handbook. 10th ed. 2013: 158.

14. Kharit S.M., Ruleva A.A., Goleva O.V., Kalinogorskaya O.S., Apryatina V.A. Results of the Immunization According to the National Calendar Associated with Vaccination against Influenza in Children with Somatic Disorders and Immunodeficiency // Voprosy sovremennoi pediatrii. 2014; 13 (1): 148–154.

15. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam s klinicheskoi situaciej «Vakcinoprofilaktika detej s VICH-infekciej (B-23)», 2015. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>

16. Metody opredelenija kachestva immunobiologicheskikh preparatov dlja profilaktiki grippa // Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.2.1758-03. — М., 2003

17. Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London, 31 May, 2001 / CPMP/EWP/1045/01.

Авторский коллектив:

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

Лиознов Дмитрий Анатольевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Карнаухова Елена Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: elena_yk@list.ru

Ларионов Всеволод Александрович — студент 6-го курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-945-34-82, e-mail: vsevolod.larionov@gmail.com

Галанкин Тимофей Леонидович — заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-67-28; e-mail: galankint@gmail.com

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ГРИППОМ И ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В ЯКУТИИ ВО ВРЕМЯ ЭПИДЕМИЧЕСКИХ СЕЗОНОВ

И.Ю. Самойлова¹, С.И. Семенов², М.Е. Игнатьева¹, С.С. Шадрина²

¹Управление Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия), Якутск, Россия

²Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, Якутск, Россия

Morbidity of influenza and acute viral infection in Yakutia during epidemic seasons

I.Yu. Samojlova¹, S.I. Semenov², M.E. Ignat'eva¹, S.S. Shadrina²

¹Rospotrebnadzor administration for the Republic of Sakha (Yakutia), Yakutsk, Russia

²North-Eastern Federal University named after M.K. Ammosov, Yakutsk, Russia

Резюме

Цель: проведение сравнительного анализа заболеваемости ОРВИ, гриппом на территории Республики Саха (Якутия) и в арктической зоне республики, а также определение этиологической структуры гриппа, других ОРВИ негриппозной этиологии.

Материалы и методы: использованы данные официальной статистики Республиканского центра Роспотребнадзора, а также сводные данные Федерального центра Роспотребнадзора. Проанализированы результаты эпидемиологического обследования (форма 357/у) и лабораторного исследования. В I эпидсезоне обследованы 1140 человек, во II эпидсезоне — 3317 и в III эпидсезоне — 3270. Для определения циркуляции РНК вируса гриппа птиц исследованы 1375 проб дикой и 958 проб домашней птицы.

Результаты: средний уровень заболеваемости ОРВИ в Республике Саха (Якутия) за период 2007–2016 гг. достоверно выше среднего за тот же период уровня заболеваемости в Российской Федерации. Показатели заболеваемости ОРВИ в отдельных арктических районах значительно превышают российские и республиканские показатели. В динамике за последние 10 лет количество случаев гриппа в республике значительно колебалось. В арктических районах республики диагноз «Грипп» за весь период наблюдения регистрировался в единичных случаях. Был зарегистрирован высокопатогенный штамм вируса гриппа птиц A/wigeon/Sakha/1/2014 (H5N8).

Заключение: необходимо развитие сети межрайонных лабораторий по лабораторной диагностике инфекционных заболеваний, оснащение современным оборудованием, разработка логистической схемы доставки материала на исследование с соблюдением условий транспортирования, подготовка кадров.

Ключевые слова: ОРВИ, грипп, вирус гриппа птиц, Якутия.

Abstract

Objective: analysis of the incidence of SARS, influenza and determining the etiological structure of influenza in the Republic of Sakha (Yakutia), and in particular, in the Arctic zone of the Republic.

Materials and methods: we used data from the official statistics of the national center for CPS, as well as summary data of the Federal center of Rospotrebnadzor. We analyzed the results of epidemiological survey (form 357/u) and laboratory tests. In the first season of the surveyed 1,140, in the II epidsezona — 3317 in the season — 3270. To determine circulating RNA of influenza virus of birds studied 1375 samples of wild and 958 samples in poultry.

Results: the average incidence of Ari in the Republic of Sakha (Yakutia) for the period 2007–2016 significantly above the average for the same period the incidence in the Russian Federation. The incidence of SARS in some Arctic regions is considerably higher than the Russian and of the national average. The evolution over the last ten years the number of cases of influenza in the Republic varied greatly. In the Arctic regions of the Republic of the diagnosis of «influenza» over the entire period of observation were recorded in isolated cases. Was highly pathogenic strain of avian influenza A/wigeon/Sakha/1/2014 (H5N8).

Conclusion: it is necessary to develop a network of inter-district laboratories for the laboratory diagnosis of infectious diseases, equipping with modern equipment, developing a logistic scheme for the delivery of material for research with respect for transportation conditions, and training.

Key words: SARS, influenza, avian influenza, Yakutia.

Введение

Здоровье граждан как социально-экономическая категория представляет собой важнейший элемент национального богатства страны, неотъемлемый фактор трудового потенциала общества. При снижении заболеваемости и смертности населения по причине наиболее распространенных болезней уменьшается социально-экономическая нагрузка на государство и общество в целом по обеспечению необходимыми трудовыми ресурсами [1]. В Российской Федерации болезни органов дыхания (БОД) занимают первое ранговое место в структуре первичной заболеваемости населения (до 50%). В структуре распространенности БОД лидируют острые заболевания (острый ларингит, фарингит, трахеит, пневмония и др.), в значительной степени зависящие от уровня инфекционной заболеваемости гриппом и другими острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ) [2].

Вирусы гриппа А и В ежегодно вызывают подъемы заболеваемости среди населения. При этом значительную роль играет дифференциация вирусов гриппа А, который имеет наибольшую опасность с эпидемиологической точки зрения в связи с высокой изменчивостью его белков. Мониторинг изменения антигенных детерминант вируса гриппа А и типов, субтипов циркулирующих штаммов крайне важен для расшифровки этиологии эпидемий, оценки эффективности и корректировки состава профилактических гриппозных вакцин.

Острые респираторные вирусные инфекции, в том числе грипп, составляют более 90% всех случаев инфекционных заболеваний населения и представляют наибольшую экономическую значимость в рейтинге приоритетных инфекционных болезней. В 2016 г. в РФ экономическая значимость ОРВИ составила почти 500 млрд руб. [3]. В связи с этим основные усилия учреждений здравоохранения и государства направлены на профилактику этой группы болезней.

В России в эпидемическом сезоне 2015 – 2016 гг. большая часть циркулировавших штаммов вируса гриппа А относились к подтипу H1N1 pdm09, генетической группе 6B1. По своим антигенным характеристикам они были сходны с вакцинным штаммом A/California/07/2009 [4, 5]. Пик эпидемии гриппа в РФ пришелся на 4-ю и 5-ю недели 2016 г. Превышение недельных эпидемических порогов было отмечено в 74 и 68 субъектах Российской Федерации всех федеральных округов соответственно с вовлечением в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. В структуре циркулирующих респираторных вирусов преобладали вирусы гриппа (82 – 85%) при абсолютном доминировании вируса гриппа А(H1N1)2009 [6]. Подъем заболеваемости гриппом в Уфе в 2015 г.

был обусловлен сезонными вирусами гриппа А/Н3N2 в 46,1% и гриппа В в 51,2% случаев, что определило затяжной характер эпидемии гриппа, а в 2016 г. основной причиной подъема заболеваемости стал пандемический вирус гриппа H1N1 pdm09 (в 87,9%), он имел более взрывной характер эпидемии (в среднем 2 месяца) с преобладанием средне-тяжелых и тяжелых форм болезни [7].

В силу того, что территория Российской Федерации неоднородна по своим природно-климатическим и социально-экономическим характеристикам, составу населения и условиям его размещения, а следовательно, и уровню доступности медицинской помощи и обеспеченности системы здравоохранения необходимыми ресурсами [8], одной из характеристик особенностей состояния здоровья населения РФ является существенная дифференциация его показателей в различных регионах страны. В арктической части Республики Саха (Якутия), наряду с причинами, обусловленными особенностями мотивации обращаемости населения за медицинской помощью по поводу БОД, на показатели их регистрации в системе статистического мониторинга оказывают влияние и условия обеспечения доступности медицинской помощи населению. В настоящее время в арктических районах республики имеются нерешенные вопросы эффективности работы учреждений, кадровый дефицит; низкая плотность населения и труднодоступность значительно сказываются на объемах и видах медицинской помощи [9].

Учитывая возрастающее влияние системы здравоохранения на общественное здоровье, изучение региональных особенностей субъектов РФ является необходимым инструментом стратегического анализа для принятия управленческих решений [10].

Цель исследования — проведение сравнительного анализа заболеваемости ОРВИ, гриппом на территории Республики Саха (Якутия) и в арктической зоне республики, а также определение этиологической структуры гриппа, других ОРВИ негриппозной этиологии.

Материалы и методы

Для изучения заболеваемости ОРВИ и гриппом в Республике Саха (Якутия) использованы данные официальной статистики Управления Роспотребнадзора по РС(Я), а также сводные данные Центра гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора в РС(Я). Проанализированы результаты формы еженедельной оперативной отчетности, ежемесячной государственной статистической отчетности и лабораторного исследования в следующие эпидемические сезоны (эпидсезоны):

— I эпидсезон — 2014–2015 гг. с 36-й недели 2014 г. по 17-ю неделю 2015 г. (01.09.2014 г. — 25.04.2015 г.);

— II эпидсезон — 2015–2016 гг. с 36-й недели 2015 г. по 16-ю неделю 2016 г. (01.09.2015 г. — 16.04.2016 г.);

— III эпидсезон — 2016–2017 гг. с 35-й недели 2016 г. по 17-ю неделю 2016 г. (01.09.2016 г. — 29.04.2017 г.).

В I эпидсезоне обследованы 1140 человек, во II эпидсезоне — 3317 и в III эпидсезоне — 3270.

Вирусологические исследования проведены согласно СП 3.1.2.3117-13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций», утвержденному постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 18 ноября 2013 г. № 63. С целью изучения этиологической структуры острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей использовались серологические и молекулярно-биологические методы детекции вирусов. Образцы взяты у больных с острыми формами респираторных инфекций в период всего эпидемиологического сезона в лечебных учреждениях г. Якутска и районов республики. Исследованы образцы парных сывороток крови больных с интервалом 14–21 день методом РТГА на антитела к сезонным штаммам вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2), А (H5N1), пандемическому штамму вируса гриппа А (H1N1)pdm 09, вируса гриппа В. Для генотипирования субтипов циркулирующих штаммов гриппа использованы молекулярно-генетические

методы — ПЦР в реальном времени. Идентифицированы наиболее эпидемически значимые респираторные вирусы — парагрипп, аденовирусы и РС-вирус. В категорию «другие вирусы» вошли спорадически встречающиеся рино-, метапневмо-, корона- и бокавирусы. Лабораторные исследования проведены в вирусологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Саха (Якутия). Для определения циркуляции РНК вируса гриппа птиц исследованы 1375 проб дикой и 958 проб домашней птицы. Филогенетический анализ положительных результатов проведен в лаборатории ФБУН ГНЦ ВБ «ВЕКТОР».

Согласно «Основам государственной политики Российской Федерации в Арктике на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» и «Стратегии развития арктической зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2020 года», в перечень сухопутных территорий Арктической зоны вошли лишь пять прибрежных районов Якутии, имеющих прямой выход к Северному Ледовитому океану: Аллаиховский, Анабарский, Булунский, Нижнеколымский, Усть-Янский районы [11].

Постановлением правительства Республики Саха (Якутия) «О социально-экономическом развитии арктических и северных районов Республики Саха (Якутия) на 2014–2017 годы и на период до 2020 года» в зону Арктики включены еще 8 районов: Абыйский, Верхнеколымский, Верхоянский, Жиганский, Момский, Оленекский, Среднеколымский, Эвено-Бытантайский районы (табл. 1).

Таблица 1

Перечень северных районов, входящих в состав арктической зоны Республики Саха (Якутия)

№ п/п	Территории	Численность населения, чел. на 01.01.2017	Площадь территории	В % к общей территории	Плотность, чел./км ²
1	Республика Саха (Якутия)	962835	3 083,50	100%	0,31
2	Арктическая зона РС(Я):	77838	1 608,80	52,2	0,05
3	Абыйский район	4196	69,4	2,3	0,06
4	Аллаиховский район	2764	107,3	3,5	0,03
5	Анабарский район	3403	55,6	1,8	0,06
6	Булунский район	8507	223,6	7,3	0,04
7	Верхнеколымский район	4317	67,8	2,2	0,06
8	Верхоянский район	11 665	137,4	4,5	0,08
9	Жиганский район	4 245	140,2	4,5	0,03
10	Момский район	4 237	104,6	3,4	0,04
1	Нижнеколымский район	4 414	87,1	2,8	0,05
12	Оленекский район	3 963	318	10,3	0,01
13	Среднеколымский район	7 535	125,2	4,1	0,06
14	Усть-Янский район	7 359	120,3	3,9	0,06
15	Эвено-Бытантайский район	2788	52,3	1,7	0,05

В качестве критерия отнесения территорий к арктической зоне определена линия Северного полярного круга 66°33' северной широты с учетом целостности природно-хозяйственных территориальных комплексов; связь транспортной системы с Северным морским путем. Территории 13 муниципальных районов имеют идентичные природно-климатические условия с арктическим и субарктическим климатом и относятся к абсолютно и экстремально дискомфортным зонам для проживания человека.

Якутия — самый большой по территории (3,1 млн км²) и самый малонаселенный регион России, свыше 40% территории которого находится севернее полярного круга и плотность населения которого составляет 0,31 человека на 1 км². В арктической зоне в ряде районов этот показатель достигает 0,03 человека на 1 км². Территории 13 муниципальных районов имеют идентичные природно-климатические условия с арктическим и субарктическим климатом и относятся к абсолютно и экстремально дискомфортным зонам для проживания человека. Температура воздуха колеблется от -60°C зимой до +35°C летом. Для всех арктических и северных территорий Республики Саха (Якутия) характерны низкая плотность и продолжающийся миграционный отток населения, значительные расстояния между населенными пунктами. В состав 13 арктических и северных территорий входят 86 городских и сельских поселений. По состоянию на 1 января 2017 г. численность населения арктических и северных районов составляет 77 838 человек, доля сельского населения — 60,8%. С 1990 г. численность населения арктических районов республики сократилась более чем в 2 раза, а миграционная убыль увеличилась в 1,5 раза. Основной причиной резкого снижения численности населения является закрытие производственных предприятий [12]. Более 90% территории Якутии не имеют круглогодичного транспортного сообщения, что отражается и на особенностях здравоохранения региона [13].

Результаты и обсуждение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) представляют наибольшую экономическую значимость в рейтинге приоритетных инфекционных болезней. Средний уровень заболеваемости ОРВИ в Республике Саха (Якутия) за период 2007–2016 гг. (25375,4 на 100 тыс. населения, 95% ДИ 23600,9 – 27149,9) достоверно выше ($t > 2$) среднего за тот же период уровня заболеваемости в Российской Федерации (20672,3 на 100 т.н.; 95% ДИ 19842,4 – 21502,2). Анализируя динамику заболеваемости ОРВИ в РС(Я) в 2007–2016 гг., необходимо отметить три периода, отличающихся разнонаправленностью тенденций, — рост забо-

леваемости с 20879,4 на 100 тыс. населения в 2007 г. до 28799,9 на 100 тыс. населения в 2009 г. Затем следуют периоды умеренного снижения показателей заболеваемости до 22607,3 на 100 тыс. населения в 2014 г. и вновь значительного подъема заболеваемости до 30094,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. (рис. 1).



Рис. 1. Динамика заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации, в РС (Я), в арктической зоне республики в 2007–2016 гг.

Установлено, что в 2007 и 2008 гг. показатели заболеваемости ОРВИ в арктической зоне и РС (Я) значимо не отличались ($t < 12,7$). В последующие же годы показатели заболеваемости арктической зоны были стабильно и существенно ниже средне-республиканских ($t > 12,7$). Кроме того, показана выраженная неравномерность в территориальном распределении случаев регистрации ОРВИ в различных районах арктической зоны республики. Так, например, в Анабарском районе показатель заболеваемости ОРВИ в 2011 г. составлял 4812,1 на 100 тыс. населения, что в 12 раз ниже показателя 2016 г. — 58316,2 на 100 тыс. населения. Аналогично, в Эвено-Бытантайском районе в 2013 г. заболеваемость ОРВИ были в 13 раз ниже показателя 2016 г., а в 2014 г. заболеваемость ОРВИ вообще не регистрировалась. При этом в период 2007–2016 гг. градиент между средним максимальным (Среднеколымский район — 34222,4 на 100 тыс. населения) и средним минимальным (Эвено-Бытантайский район — 11770,0 на 100 тыс. населения) уровнями заболеваемости ОРВИ на территории арктической зоны составляет 200% (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного анализа регистрируемых случаев заболеваемости ОРВИ в отдельных районах арктической зоны установлено, что высокие показатели заболеваемости ОРВИ (56941,9 на 100 тыс. населения) были в Среднеколымском районе в 2009 г. и 58316,2 на 100 тыс. населения в Анабарском районе в 2016 г. Столь высокие показатели заболеваемости ОРВИ в отдельных арктических районах значительно превышают российские и республиканские показатели. Следовательно, районы арктической зоны

Таблица 2

**Заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями в Республике Саха (Якутия),
в арктических районах и в Российской Федерации в 2007–2016 гг.**

Территории	Заболеваемость ОРВИ, показатели на 100 тыс. населения					
	2007 г.	2009 г.	2014 г.	2016 г.	М ср (95% ДИ)	p
Абыйский район	8882,3	21433,3	3580,5	17615,6	13775,8 (10081,2 – 17470,3)	0,002
Аллайховский район	31843,4	34829,7	14739,4	29689,8	23808,7 (16536,0 – 31081,5)	0,358
Анабарский район	19147,3	20533,1	6042,8	58316,2	18837,4 (5815,6 – 31859,3)	0,758
Булунский район	24807,5	33401,5	6256,8	4555,8	17002,5 (9413,1 – 24592,0)	0,305
Верхнеколымский район	22594,3	10862,7	14565,3	9843,7	13673,9 (7245,8 – 20102,0)	0,037
Верхоянский район	13422,1	24683,6	25216,9	20663,8	18670,0 (14979,0 – 22255,1)	0,244
Жиганский район	25422	41944,1	10483,3	20084,7	19999,9 (13409,5 – 26590,2)	0,824
Момский район	16079,6	13867,4	13373	11105,8	13356,0 (12000,0 – 14711,9)	<0,001
Нижнеколымский район	27265,7	31228,8	14987,8	25737,6	29650,2 (24301,2 – 34999,2)	0,004
Оленекский район	30198,4	25927,7	15216,3	22415,1	24026,1 (18869,2 – 29182,9)	0,180
Среднеколымский район	36738,3	56941,9	11560,3	12716,1	34222,4 (22782,5 – 45662,3)	0,025
Усть-Янский район	23838,5	27975,9	25559,3	24644,5	27672,8 (24895,1 – 30450,5)	0,000
Эвено-Бытантайский район	17336,7	17269,8	0	21377,3	11770,0 (5605,8 – 17934,1)	0,010
Арктическая зона	19377,9	24847,2	12634,1	17171,6	18433,1 (15734,9 – 21131,2)	0,104
РС(Я)	20879,4	28799,9	22607,3	30094,9	20672,3 (23327,4 – 27423,4)	<0,001
РФ	19280,2	23430,6	19662,5	21703,4	20672,3 (19714,4 – 21630,2)	

могут соответствовать критериям территорий с риском высокой заболеваемости болезнью органов дыхания (БОД).

Динамика заболеваемости гриппом за анализируемый период в РФ имела волнообразный характер со значительными подъемами и снижениями. Заболеваемость гриппом в отдельные годы достигала максимальных показателей — 416,8 на 100 тыс. населения в 2009 г. с резким снижением в 21,5 раза (19,3 на 100 тыс. населения) в следующем 2010 г. Затем вновь наблюдается подъем заболеваемости до 217,6 на 100 тыс. населения и также с резким снижением в 12 раз до показателей 17,3 в 2012 г. С 2013 г. начинается постепенный рост заболеваемости от 70,4 до 302,7 на 100 тыс. населения в 2015 г., в 2016 г. она вновь снизилась до 60,7 на 100 тыс. населения.

За все эти годы эпидемический процесс заболеваемости гриппом в Якутии и, в частности, в районах арктической зоны республики характеризовался значительными низкими показателями от 9,3 до 59 на 100 тыс. населения по сравнению с показателями по РФ. Исключение составил лишь 2009 г., когда в республике, а также в арктических районах заболевание гриппом достигло максимальных пределов — 107,1 и 142,2 на 100 тыс. населения соответственно.

В арктических районах республики диагноз «Грипп» за весь период наблюдения регистрировался в единичных случаях (от 1 до 6 случаев в год) в Оленекском, Нижнеколымском, Верхоянском, Эвено-Бытантайском районах, ни одного случая гриппа не было зарегистрировано в Аллаихов-

ском, Анабарском, Момском, Усть-Янском районах. В 2008 г. во всех арктических районах не было зарегистрировано ни одного случая гриппа. Максимальные показатели заболеваемости гриппом в арктической группе районов, как и в целом по Российской Федерации и Республике Саха (Якутия), отмечались в 2009 г., всего 128 случаев. Лабораторная диагностика гриппа проводится только в г. Якутске и в близлежащих к нему районах республики с лучшей транспортной доступностью к лабораторной базе, в то время как в республике сложилась практика постановки диагноза «Грипп» в случае лабораторного подтверждения клинически выраженных случаев заболеваний и, таким образом, подтверждения начавшейся циркуляции вирусов в регионе (табл. 3).

Таблица 3

Динамика заболеваемости гриппом в РФ, в РС(Я) и в арктической зоне республики в 2007–2016 гг. (показатели на 100 тыс. населения)

Годы	Заболеваемость гриппом в Российской Федерации	Заболеваемость гриппом в Республике Саха (Якутия)	Заболеваемость гриппом в арктической зоне Республики Саха (Якутия)
2007	353,3	9,2	4,5
2008	224,9	11,7	0,0
2009	416,8	107,1	142,2
2010	19,3	35,0	37,6
2011	217,6	38,5	36,8
2012	17,3	12,7	30,9
2013	70,4	29,1	51,5
2014	255,9	18,4	47,9
2015	302,7	9,3	11,3
2016	60,7	59,0	35,9

Проведен анализ результатов лабораторной диагностики гриппа и ОРВИ, осуществляемой в течение эпидемического сезона в период с 36-й недели года, что соответствует первой неделе сентября, и заканчивая 17-й неделей следующего года, что соответствует последней неделе апреля.

С целью этиологической расшифровки гриппа методами МФА и ПЦР проведены лабораторные исследования в период эпидсезона в 2014–2015, в 2015–2016 и в 2016–2017 гг. Определялись РНК вирусов: сезонного штамма вируса А(Н1N1), пандемического – А(Н1N1pdm09), сезонного – А(Н3N2), вируса А(Н5N1) и вируса гриппа В.

В период эпидсезона 2014–2015 гг. от общего числа обследованных больных ОРВИ заболеваемость гриппом А и В составила 19,2%, в 2015–2016 гг. – 11,6% и в 2016–2017 гг. – 14,3%. Заболеваемость гриппом в эпидсезонах 2014–2015 гг. и

2016–2017 гг. обусловлена штаммом гриппа А в два раза больше, чем штаммом гриппа В, а в эпидсезоне 2015–2016 гг. штамм гриппа А выявлен в 11,4% случаев против 0,06% случаев штамма гриппа В.

Если в эпидсезонах 2014–2015 гг. и 2016–2017 гг. удельный вес гриппа А составил 66,6% (из 219 обследованных штамм гриппа А обнаружен у 146, штамм гриппа В – у 73 больных) и 58,97% (из 468 штамм А – у 276, штамм В – у 192) соответственно, то в эпидсезоне 2015–2016 гг. удельный вес штамма гриппа А составил 99,48% (из 387 – у 385 штамм гриппа А и лишь у двоих обнаружен штамм гриппа В). Данные лабораторных исследований свидетельствуют об исключительной эпидемиологической значимости гриппа А во всех эпидемиологических сезонах заболеваемости гриппом. Об этом свидетельствуют показатели лабораторных исследований во втором сезоне (2015–2016 гг.), когда штамм /H1N1/sw-09 гриппа А был идентифицирован в 96,38% случаев, штамм H3N2 – лишь в 3,37%, не удалось идентифицировать штамм вируса в 0,25% случаев. В этот же период эпидсезона гриппа в РФ штамм /H1N1/sw-09 гриппа А также абсолютно доминировал и составил 82–85% [6]. Причем классический штамм H1N1 был зарегистрирован только в первом сезоне в 20,5% случаев. Как сказано выше, в другие сезоны заболеваемость гриппом была вызвана пандемическим штаммом /H1N1/sw-09 гриппа А. В эпидемических периодах, когда не превалирует пандемический штамм /H1N1/sw-09, сезонный штамм гриппа А/Н3N2 лабораторно подтвержден в 65,8% случаев в эпидсезоне 2014–2015 гг., в 3,37% – в эпидсезоне 2015–2016 гг. и в более половине случаев (54,72%) – в эпидсезоне 2016–2017 гг. (табл. 4).

Таким образом, в этиологической структуре наибольшее значение имеет пандемический штамм гриппа А, ему в значимости уступает сезонный штамм гриппа А и на третьем месте небольшое значение имеет вирус гриппа В – 6,4% случаев в эпидсезоне 2014–2015, 0,06% – в 2015–2016, 4,8% – в эпидсезоне 2016–2017 гг.

Среди населения арктических районов в эпидсезон 2014–2015 гг. преобладали сезонный штамм вируса А (H3N2) – 48,21% и вируса В – 33,3%, а также незначительную часть составили штаммы вируса А (H1N1) и (H1N1pdm09) – 14,8% и 3,7% соответственно.

Молекулярно-биологические исследования (ПЦР) из материалов арктических районов проводить сложно. В 2014 г. проводились исследования методом ПЦР носоглоточных смывов у 6 больных ОРВИ из Булунского района, при этом РНК вируса гриппа не обнаружена. В 2016 г. был исследован материал от 33 больных ОРВИ из Среднеколымского района. Из 98 образцов в 17 (17%) методом ПЦР были обнаружены антигены гриппа А, в том числе в 8 случаях определен грипп А(H1N1 pdm09). Результативность лабораторных исследований во

Таблица 4

Этиологическая структура гриппа в Республике Саха (Якутия) по данным лабораторных исследований (ПЦР в режиме реального времени)

Показатель	Эпидсезон 2014 – 2015 гг.		Эпидсезон 2015 – 2016 гг.		Эпидсезон 2016 – 2017 гг.	
	n	%	n	%	n	%
<i>Этиологическая структура лабораторно подтвержденных случаев гриппа</i>						
Всего обследовано	1140	100,0	3317	100,0	3270	100,0
Всего грипп А и В	219	19,2	387	11,6	468	14,3
Грипп А	146	12,5	385	11,4	276	8,44
Грипп В	73	6,4	2	0,06	192	4,8
<i>Удельный вес различных штаммов вируса в заболеваемости гриппом А</i>						
Всего выявлено	146	100,0	385	100,0	276	100,0
Неидентифицированный	0	0,0	1	0,25	124	44,92
A/H1N1/sw-09	20	13,7	371	96,38	1	0,36
A/H1N1	30	20,5	0	0,0	0	0,0
A/H3N2	96	65,8	13	3,37	151	54,72

многим зависит от качества забора материала. Можно предположить, что в районных медицинских организациях страдают техника забора носоглоточных смывов, условия хранения и транспортирования образцов до вирусологической лаборатории в г. Якутске.

В период с 2014 по 2017 г. в период эпидсезона лабораторно подтвержденной острой респираторной вирусной инфекцией в республике переболе-

ло 1111 человек, из них подавляющее большинство (417 человек) – ОРВИ аденовирусной этиологии (37,5%), причем во II эпидсезоне удельный вес заболевших аденовирусной инфекцией верхних дыхательных путей составил ровно половину больных (50,0%) (табл. 5).

Удельный вес других вирусов в структуре ОРВИ негриппозной этиологии в анализируемые эпидсезоны в среднем составили 26,4%, РС-вирусы –

Таблица 5

Структура ОРВИ негриппозной этиологии в Республике Саха (Якутия) по данным лабораторных исследований (ПЦР в режиме реального времени)

Гриппоподобные вирусы	Эпидсезон 2014 – 2015 гг.		Эпидсезон 2015 – 2016 гг.		Эпидсезон 2016 – 2017 гг.	
	n	%	n	%	n	%
Всего обследовано	1140	100,0	3317	100,0	3270	100,0
Парагрипп	67	5,8	13	0,39	151	4,61
Аденовирус	56	4,9	141	4,25	220	6,72
РС-вирус	45	3,9	104	3,13	137	4,18
Прочие вирусы	15	1,3	24	0,72	138	4,22
Всего вирусов	183	16,05	282	8,5	646	19,75
<i>Удельный вес других вирусов в заболеваемости ОРВИ</i>						
Выявлены вирусов	183	100,0	282	100,0	646	100,0
Парагрипп	67	36,61	13	4,6	151	23,39
Аденовирус	56	30,6	141	50,0	220	34,05
РС-вирус	45	24,59	104	36,88	137	21,2
Прочие вирусы	15	8,2	24	8,52	138	21,36

25,7%, вирусы парагриппа — 20,8%, прочие вирусы — лишь 16,0%. В категорию «прочие вирусы» вошли спорадически встречающиеся рино-, метапневмо-, корона- и бокавирусы, которые не имели эпидемической и клинической значимости.

Таким образом, подъем заболеваемости гриппом в 2014 г. был обусловлен сезонными вирусами гриппа А (H3N2) в 38,9% и гриппа В в 27,2% случаев, а в 2015 г. основной причиной подъема заболеваемости стал вирус гриппа В (43,4% случаев в республике, 71,4% случаев среди населения арктических районов). В 2016 г. подъем заболеваемости гриппом был обусловлен пандемическим вирусом гриппа А (H1N1pdm09) как по всей республике, так и в арктических районах (65,7% и 44,4% соответственно).

Особое беспокойство вызывает тот факт, что в Республике Саха (Якутия) в 2014 г. был зарегистрирован высокопатогенный штамм вируса гриппа птиц A/wigeon/Sakha/1/2014 (H5N8). Вирус был выделен из материала (из трахеи свиньи (Anas penelope)) дикой птицы, добытой на территории поселка Белая Гора. Данное обстоятельство ставит мировое сообщество перед вопросом о возникновении нового субтипа вируса гриппа с пандемическим потенциалом и, возможно, указывает на способность перелетных птиц к переносу гриппа из Юго-Восточной Азии. Территория Республики Саха (Якутия) является местом перелета и гнездования диких водоплавающих птиц, которые являются естественным резервуаром выделенного высокопатогенного вируса гриппа птиц A/wigeon/Sakha/1/2014 (H5N8) [14, 15]. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая заражения человека вирусом гриппа H5N8, но результаты наших исследований, указывающие на его инфекционность и вирулентность, бесспорны.

Профилактическая эффективность вакцинации против гриппа в отношении лабораторно подтвержденных случаев гриппа составляет 60–90%. Вакцинация снижает госпитализацию детей в возрасте до 2 лет по поводу гриппа (получивших 2 дозы вакцины) на 75%, также снижает заболеваемость детей острым средним отитом на 2,5–5,2% и экссудативным отитом — на 22,8–31,1%, частоту всех ОРЗ — в 1,5 раза [16].

ВОЗ на эпидемический сезон 2016–2017 гг. для стран Северного полушария рекомендует следующий штаммовый состав противогриппозных вакцин: А/Калифорния/7/2009(H1N1) pdm09-подобный вирус; А/Гонг Конг/4801/2014 (H3N2)-подобный вирус; В/Брисбен/60/2008-подобный вирус [6].

В 2015 г. вакцинированы 343 744 человек, что составило 36,0% от числа всего населения, детское население вакцинировано в количестве 169 704 (65,7% детского населения). В преддверии эпидсезона 2016 г. вакцинированы против гриппа 391 655 взрослого населения (41,0%), детского — 186 320

(72,0%). При изучении напряженности поствакцинального иммунитета у вакцинированных против штаммов вируса А (H1N1) обнаружены высокие титры поствакцинальных антител у 99,5% в 2015 г., у вакцинированных в преддверии эпидсезона 2015 и 2016 гг. против штамма гриппа А (H1N1)pdm09 у 94–95,7%, против А(H3N2) — у 99,0–100%, против А(H5N1) — у 28,9–35% и против вируса гриппа В — у 99,3% вакцинированных. Необходимо констатировать, что полученные результаты по оценке иммуногенности предложенных вакцин хорошо согласуются с данными подобных исследований, выполненных на территории других регионов России и других стран [16].

Заключение

Сравнительный анализ заболеваемости гриппом в РС(Я) и в арктической зоне республики за последние десятилетия и анализ лабораторных исследований вирусов гриппа и других гриппоподобных вирусов в период последних трех эпидемиологических сезонов позволили установить:

1. Показатели заболеваемости ОРВИ в арктической части республики ниже, чем в целом по РС(Я) и по РФ. Отмечается неравномерность распределения заболеваемости ОРВИ в арктических районах республики в разные годы от экстремально высоких показателей до полного отсутствия регистрации.

2. Эпидемический процесс заболеваемости гриппом в Якутии и, в частности, в районах арктической зоны республики характеризовался значительными низкими показателями — от 9,3 до 59 на 100 тыс. населения по сравнению с показателями по Российской Федерации. Исключение составил лишь 2009 г., когда в республике, а также в арктических районах заболевание гриппом достигло максимальных пределов — 107,1 и 142,2 на 100 тыс. населения соответственно.

3. По сравнению с республиканскими показателями в арктической зоне заболеваемость гриппом в отдельные годы чаще в 1,5–2,5 раза была выше. Вместе с тем, в 2008 г. в арктической зоне заболеваемость гриппом не была зарегистрирована.

4. Анализ лабораторно подтвержденных случаев гриппа в период эпидемиологического сезона 2014–2015 гг. и 2016–2017 гг. показал, что в республике параллельно циркулировали вирусы гриппа А и гриппа В, причем заболеваемость гриппом А превышала в 2 раза заболеваемость гриппом В.

5. В целом по республике наиболее эпидемическое значение имеет циркуляция пандемического штамма вируса гриппа А (H1N1sw-09). Кроме того, о высокой активности эпидемического процесса гриппа А свидетельствует наличие циркуляции сезонного штамма вируса гриппа А (H3N2).

6. Среди негриппозных инфекций по республике в основном отмечалась регистрация аденовирусной, РС-вирусной инфекции и парагриппа.

7. Зарегистрированная низкая заболеваемость гриппом в республике, по нашему мнению, главным образом, достигнута благодаря проведению широкого комплекса профилактических мероприятий, заключающегося в проведении профилактических прививок против гриппа с максимальным охватом населения.

8. В арктических районах, по сравнению с другими территориями республики, ограничена возможность проведения лабораторной диагностики ОРВИ с помощью современных методов МФА и ПЦР, что обусловлено труднодоступностью населенных пунктов, неразвитой инфраструктурой, дефицитом медицинских кадров.

Исходя из вышесказанного, в практическом здравоохранении РС(Я) необходимо провести работы по модернизации лабораторной службы, предусматривающей развитие сети межрайонных лабораторий по диагностике инфекционных заболеваний, оснащение современным оборудованием, подготовку кадров и разработку логистической схемы доставки материала на исследование с соблюдением условий транспортирования.

Сложившаяся эпидемиологическая ситуация по переносу высокопатогенного вируса гриппа птиц и уже зарегистрированного в регионе штамма A/wigeon/Sakha/1/2014 (H5N8) подчеркивает важность принятия своевременных мер по контролю над распространением вируса гриппа птиц на территории Республики Саха (Якутия) и других субъектов Дальнего Востока и Сибири.

Литература

- Иванова, Е.В. Заболеваемость и смертность населения трудоспособного возраста России по причине болезней органов дыхания в 2010–2012 гг. / Е.В. Иванова, Т.Н. Биличенко, А.Г. Чучалин // Пульмонология. — 2015. — № 25 (3). — С. 291–297.
- Ревич, Б.А. Чем болеют и от чего гибнут россияне трудоспособного возраста / Б.А. Ревич, Т.Л. Харькова // Демоскоп Weekly. — 2016. — № 691–692. — URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/demoscope691.pdf> (дата обращения 09.08.2017).
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году» / сайт Роспотребнадзора <http://gospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> (дата обращения 20.08.2017).
- Трушакова, С.В. Дифференциальная диагностика гриппа A/H1N1 pdm09 и A/H3N2 / С.В. Трушакова [и др.] // Молекулярная диагностика : сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. — Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. — Т.1. — С. 216.
- Святченко, С.В. Характеристика штаммов вируса гриппа A(H1N1pdm09), выделенных от фатальных случаев заболевания гриппом людей на территории РФ в эпидемическом сезоне 2015–2016 / С.В. Святченко [и др.] // Молекулярная диагностика : сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. — Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. — Т.1. — С. 230.
- Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 03.06.2016 № 70 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2016–2017 годов».
- Манаков, А.Г. Эпидемиология болезней органов дыхания на территории Дальневосточного региона / А.Г. Манаков // Материалы VI Съезда врачей пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (под общ. ред. чл.-корр. РАН В.П. Колосова). — Благовещенск, 2015. — С. 9–13.
- Тимофеев, А.А. Организация медицинской помощи в Арктическом регионе Северо-Востока России / А.А. Тимофеев [и др.] // Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России. — 2016. — № 1. — URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20161/2016103.aspx>
- Михайлова, Е.И. Будущее Республики Саха (Якутия). Биомедицинские проблемы воспроизводства коренных народов и задачи политики здравоохранения: книга 3 / Е.И. Михайлова, В.С. Ефимова, Н.В. Саввина. — Якутск: Издательский дом СВФУ, 2015. — 182 с.
- Мурзабаева, Р.Т. Сравнительная характеристика гриппа в Уфе в 2015–2016 годах / Р.Т. Мурзабаева [и др.] // Молекулярная диагностика : сб. трудов / под ред. В.И. Покровского. — Тамбов: ООО фирма «Юлис», 2017. — Т.1. — С. 229.
- Основы государственной политики РФ в Арктике на период до 2020 г. и дальнейшую перспективу / Сайт Правительства РФ. URL: <http://government.ru/info/18359/> (дата обращения: 20.08.2017).
- Постановление правительства Республики Саха (Якутия) от 15 августа 2014 г. N 251 «О комплексной программе Республики Саха (Якутия) «Социально-экономическое развитие арктических и северных районов Республики Саха (Якутия) на 2014–2017 годы и на период до 2020 года» / Сайт центра стратегических исследований Республики Саха (Якутия): <http://src-sakha.ru/> (дата обращения 20.08.2017).
- Постановление Правительства Республики Саха (Якутия) от 01 апреля 2013 года N108 «Об утверждении комплексной программы Республики Саха (Якутия) «Поэтапное устранение дефицита медицинских кадров на 2013–2017 годы»».
- V. Y. Marchenko et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. Arch Virol DOI 10.1007/s00705-015-2570-4 24 March 2015 / Accepted: 10 August 2015.
- Марченко, В.Ю. Выделение высокопатогенного вируса гриппа А субтипа H5N8 на территории Республики Саха (Якутия) / В.Ю. Марченко [и др.] // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. — 2015. — № 2 — С. 38–43.
- Иммунопрофилактика-2009: справочник, 9-е издание, дополненное / В.К. Таточенко [и др.] — Ярославль: ИПК КОНТИНЕНТ-ПРЕСС ОАО «Ярославский полиграфкомбинат», 2009. — 47 с.

References

- Ivanova, E.V. Zabolevaemost' i smertnost' naseleniya trudospobnogo vozrasta Rossii po prichine boleznej organov dyhaniya v 2010–2012 gg. / E.V. Ivanova, T.N. Bilichenko, A.G. Chuchalin // Pul'monologiya. — 2015. — № 25 (3). — С. 291–297.
- Revich, B.A. SChem boleyut i ot chego gibnut rossiyanе trudospobnogo vozrasta / B.A. Revich, T.L. Har'kova // Demoskop Weekly. — 2016. — № 691–692. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2016/0691/demoscope691.pdf>

ru/weekly/2016/0691/demoscope691.pdf (data obrashcheniya 09.08.2017).

3. Gosudarstvennyj doklad «O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu» / sayt Rospotrebnadzora <http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf> (data obrashcheniya 20.08.2017).

4. Trushakova, S.V. Differencial'naya diagnostika grippa A/H1N1 pdm09 i A/H3N2 / S.V. Trushakova, D.D. Abramov, K.G. Krasnoslobodcev i dr. // Molekulyarnaya diagnostika. Sb.trudov koll.avt. pod red. V.I. Pokrovskogo. — Tambov: ООО фирма «YUlis», 2017. — T.1. — S. 216.

5. Svyatchenko, S.V. . Harakteristika shtammov virusa grippa A(H1N1pdm09), vydelennyh ot fatal'nyh sluchaev zabolevaniya grippom lyudej na territorii RF v ehpidemicheskom sezone 2015-2016 / S.V. Svyatchenko, A.G. Durymanov, I.M. Susloparova i dr. // Molekulyarnaya diagnostika. Sb.trudov koll.avt. pod red. V.I. Pokrovskogo. — Tambov: ООО фирма «YUlis», 2017. — T.1. — S. 230.

6. Postanovlenie glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha Rossijskoj Federacii ot 03.06.2016 № 70 «O meropriyatiyah po profilaktike grippa i ostryh respiratornyh virusnyh infekcij v ehpidsezone 2016-2017 godov.

7. Manakov, L.G. Epidemiologiya boleznej organov dyhaniya na territorii Dal'nevostochnogo regiona / L.G. Manakov // Materialy VI S'ezda vrachej pul'monologov Sibiri i Dal'nego Vostoka (pod obshch. red. chl.-korr. RAN V.P. Kolosova). — Blagoveshchensk, 2015. — S. 9-13.

8. Timofeev, A.L. Organizaciya medicinskoj pomoshchi v Arkticheskom regione Severo- Vostoka Rossii / A.L. Timofeeva, A.R. Ermolaev, O.A. Pripuzov, A.M. Nikitina, N.V. Savvina // Vestnik obshchestvennogo zdorov'ya i zdavoohraneniya Dal'nego Vostoka Rossii. — 2016. — № 1. URL: <http://www.fesmu.ru/voz/20161/2016103.aspx>

9. Mihajlova, E.I. Budushchee Respubliki Saha (Yakutiya). Biomedicinskie problemy vosproizvodstva korennyh narodov

i zadachi politiki zdavoohraneniya: kniga 3 / E.I.Mihajlova, V.S. Efimova, N.V. Savvina. — YAkutsk: Izdatel'skij dom SVFU, 2015. — 182 s.

10. Murzabaeva, R.T. Sravnitel'naya harakteristika grippa v Ufe v 2015-2016godah / R.T. Murzabaeva, D.A. Valishin, A.P. Mamon i dr. // Molekulyarnaya diagnostika. Sb.trudov/koll.avt., pod red. V.I. Pokrovskogo. — Tambov: ООО фирма «YUlis», 2017. — T.1. — S. 229.

11. Osnovy gosudarstvennoj politiki RF v Arktike na period do 2020 g. i dal'nejshuyu perspektivu / Sayt Pravitel'stva RF. URL: <http://government.ru/info/18359/> (data obrashcheniya: 20.08.2017).

12. Postanovlenie pravitel'stva Respubliki Saha (Yakutiya) ot 15 avgusta 2014 g. N 251 «O kompleksnoj programme Respubliki Saha (Yakutiya) «Social'no-ehkonomicheskoe razvitie arkticheskikh i severnyh rajonov Respubliki Saha (Yakutiya) na 2014-2017 gody i na period do 2020 goda» / Sayt centra strategicheskikh issledovanij Respubliki Saha (Yakutiya): [http://src-sakha.ru/\(data obrashcheniya 20.08.2017\).](http://src-sakha.ru/(data obrashcheniya 20.08.2017).)

13. Postanovlenie Pravitel'stva Respubliki Saha (Yakutiya) ot 01 aprelya 2013 goda N108 «Ob utverzhdenii kompleksnoj programmy Respubliki Saha (Yakutiya) "Poehtapnoe ustranenie deficita medicinskih kadrov na 2013-2017gody".

14. V. Y. Marchenko et al. Influenza A(H5N8) virus isolation in Russia, 2014. Arch Virol DOI 10.1007/s00705-015-2570-4 24 March 2015 / Accepted: 10 August 2015.

15. Marchenko, V.YU. Vydelenie vysokopatogennogo virusa grippa A subtipa H5N8 na territorii Respubliki Saha (Yakutiya) / V.YU. Marchenko, I.M. Susloparov, N.P. Kolosova i dr. // Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii. — 2015. — № 2 — S. 38-43.

16. Immunoprofilaktika-2009: spravochnik, 9-e izdanie, dopolnennoe / V.K. Tatochenko [i dr.] — YAraslavl: IPK KONTINENT-PRESS OAO «YAraslavskij poligrafkombinat», 2009. — 47 s.

Авторский коллектив:

Самойлова Изабелла Юрьевна — заместитель руководителя Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия); тел.: 8(4112)35-27-46, e-mail: Samoilovaiy@mail.ru

Семенов Сергей Иннокентьевич — ведущий научный сотрудник Научно-исследовательского института здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова, д.м.н.; тел.: 8(4112)35-20-90, e-mail: insemenov@yandex.ru

Игнатъева Маргарита Егоровна — руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия); тел.: 8(4112)35-16-45, e-mail: fevralina-puma2010@mail.ru

Шагрина Светлана Семеновна — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института здоровья Северо-Восточного федерального университета им. М.К. Аммосова; тел.: 8(4112)35-20-90, e-mail: svetlana.maksimo@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов

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

Clinical and pathomorphological manifestations of respiratory syncytial virus infection. Case report

I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov

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

Резюме

На примере клинического наблюдения тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной (РСВ) инфекции, протекавшей с развитием специфической пневмонии, осложненной острым респираторным дистресс-синдромом и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания, обусловившими летальный исход у недоношенного (33–34 недели гестации) ребенка двух месяцев жизни, показаны клинические и патоморфологические особенности заболевания. Использование постмортального посмертного иммуноморфологического исследования позволило продемонстрировать важнейшие звенья патогенеза РСВ-инфекции, а также уточнить причины длительной бронхообструкции при ее тяжелом течении. Показано, что на поздних сроках заболевания в основе бронхообструкции лежат качественные изменения эпителиальной выстилки бронхов разного калибра, обусловленные как сохраняющимся цитопатическим действием РСВ, так и реактивными изменениями эпителия в виде базальной плоскоклеточной дифференцировки эпителиального пласта при слабо выраженной регенерации респираторного эпителия.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, пневмония, летальный исход, патогенез.

Введение

Актуальность изучения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВИ) обусловлена широкой распространенностью среди детского населения, частым формированием тяжелых форм заболевания, требующих использования реанимационного пособия и нередко приводящих к смерти детей раннего возраста. Ежегодно в мире регистрируют 33,8 млн случаев РСВИ среди детей первых 5 лет жизни, из которых 3,4 млн переносят заболевание в тяжелой степени тяжести и требуют интенсивной терапии и реанимационного пособия. От 66 тысяч до 239 тысяч детей раннего возраста ежегодно умирают от тяжелой инфекции нижних дыхательных путей РСВ-этиологии [1, 2]. Среди госпитализированных детей РСВИ была причиной летального исхода у 16,4% детей в струк-

Abstract

On the example of clinical observation of severe respiratory syncytial virus (RSV) infection, which occurred with the development of a specific pneumonia complicated by acute respiratory distress-syndrome and disseminated intravascular coagulation syndrome, which caused a lethal outcome in the non-term (33-34 weeks gestation) child of two months of life, the clinical and pathomorphological features of the disease are shown. Immunomorphologic study after death allowed to demonstrate the most important stages of respiratory syncytial viral infection pathogenesis and to specify reasons of long-term airway obstruction, caused by complicated respiratory syncytial viral infection. It was indicated, that bronchial obstruction may be caused by qualitative changes of epithelial lumen of different bronchi, such as direct cytopathic effect of respiratory virus or reactive changes of lumen in the form of basal squamous cell differentiation of epithelial lumen and poor regeneration of respiratory epithelium in the later stages of the disease.

Key words: respiratory syncytial virus, pneumonia, death, pathogenesis.

туре постнатальной смертности и 0,5% — неонатальной смертности [3].

В появившихся в последние годы обзорах, посвященных анализу летальных исходов от РСВИ, показано, что дети погибают от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в различных странах, вне зависимости от уровня их индустриального развития и уровня доходов населения [2, 3]. Однако в развивающихся странах летальный исход наступает в среднем на 9,5 день заболевания, возраст погибших детей составляет в среднем 5,0 месяцев, в то время как в высокоразвитых странах с высоким уровнем доходов и доступностью медицинской помощи этот срок составляет в среднем 21 день, а средний возраст детей достигает 7 лет. Важным фактором, влияющим на летальность, является наличие у погибших детей коморбидных

заболеваний, которые регистрировали у 28% детей из развивающихся стран, 47% — из стран со средним уровнем дохода и 70% — из высоко развитых стран [2, 3].

В большинстве случаев у детей первого года жизни, переносящих острую РСВИ, наблюдают длительный бронхообструктивный синдром [4]. Патоморфология респираторно-синцитиальной вирусной инфекции достаточно хорошо изучена и описана в литературе [5], однако многие вопросы патогенеза, в том числе причины и механизмы развития характерных морфологических проявлений заболевания остаются неизученными. Одним из актуальных направлений исследований при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции является изучение механизмов цитопатического действия вируса, в том числе в эксперименте [6, 7], а также способность вируса воздействовать на процессы пролиферации и апоптоза клеток иммунной системы [8]. Вопрос этиотропной терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции в настоящее время не решен и широко обсуждается в литературе [9].

Изучение патологических процессов, лежащих в основе длительной бронхообструкции и дыхательной недостаточности у больного ребенка раннего возраста с РСВИ тяжелой степени тяжести и летальным исходом, будет способствовать поиску оптимальных терапевтических подходов и улучшению исходов РСВИ у детей первых месяцев жизни, в том числе при наличии факторов риска тяжелого и прогностически неблагоприятного течения и исхода.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские документы и аутопсийный материал ребенка 2 месяцев жизни, погибшего от респираторно-синцитиальной вирусной инфекции на 30-е сутки заболевания. Выполнено гистологическое и иммуногистохимическое исследование серийных срезов ткани легких с использованием мышинных или кроличьих антител к РС-вирусу, Keratin5, Keratin7, PanKeratin, CD68, Ki67, p63, а также иммуногистохимической полимерной системы визуализации UltraVision Quanto (Thermo, США). В качестве оптически плотной метки, маркирующей продукт реакции антиген — антитело использован диаминобензидин (DAB), имеющий коричневую окраску. Изучение гистологических и иммуногистохимических препаратов выполнялось в проходящем свете при увеличениях $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ с использованием бинокулярного исследовательского микроскопа Axioscope Imager A2 (Carl Zeiss, Германия).

Клинический случай

Пациентка К., 2 мес., переведена из Детской городской больницы на 5-й день острого лихорадоч-

ного заболевания с диагнозом «Острый менингоэнцефалит, судорожный синдром».

Из анамнеза заболевания известно, что за 2 недели до появления лихорадки девочка переносила острое респираторное заболевание с симптомами ринофарингита, получала симптоматическую терапию в амбулаторных условиях с положительным клиническим эффектом. Лихорадка до $38,2^{\circ}\text{C}$ появилась у ребенка остро, сопровождалась выраженными явлениями интоксикации в виде вялости. Наряду с этим, отмечали монотонный плач, тонико-клонические судороги в левых конечностях, выбухание родничка. Девочку госпитализировали в городской стационар в тяжелом состоянии. Сохранялся судорожный синдром, который был резистентен к противосудорожным препаратам, что потребовало перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). В клиническом анализе крови при поступлении — лейкоцитоз ($27,6 \times 10^9/\text{л}$), анемия легкой степени (гемоглобин 103 г/л). С 3-х суток от момента госпитализации (8-е сутки от начала заболевания) отмечалась тенденция к снижению лейкоцитоза (до $16,1 \times 10^9/\text{л}$), выросла анемия (до 75 г/л), при этом сохранялся нейтрофилез (58–63%) со сдвигом влево (от 6% до 13%). СОЭ увеличилась в динамике от 4–5 до 20 мм/ч. Для исключения нейроинфекции произведена люмбальная пункция: цитоз — $19 \times 10^9/\text{л}$ с абсолютным преобладанием нейтрофилов (87,7%), белок $0,99 \text{ г/л}$, глюкоза $1,3 \text{ ммоль/л}$, путевая кровь. Посевы ликвора, крови, мочи на флору с определением чувствительности к антибиотикам отрицательные. Уровень содержания С-реактивного белка в сыворотке крови в динамике повышался в 2–6 раз. При рентгенографии органов грудной клетки при поступлении выявлен ателектаз верхней доли справа. На 4-е сутки госпитализации ателектаз сохранялся, несмотря на проводимую терапию, и появился новый в S3 левого легкого. Был диагностирован серозный менингоэнцефалит, предположительно герпетической этиологии. Проводилась этиопатогенетическая комплексная внутривенная терапия ацикловиром, роцефином, амикацином, дексаметазоном, дофамином, тiopенталом. В связи с ухудшением состояния на фоне проводимой терапии в виде развития острой дыхательной недостаточности, бронхообструктивного синдрома, острой церебральной недостаточности на 4-е сутки госпитализации (9-й день болезни) из городского стационара девочка переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней.

Из анамнеза жизни установлено, что ребенок от I беременности, I срочных родов на 33–34-й неделе. Беременность протекала на фоне хронической никотиновой интоксикации матери, гес-

тоза, угрозы прерывания беременности, острого респираторного заболевания на 25–26-й неделе. У матери — хронический вирусный гепатит С. Масса ребенка при рождении — 2250 г, длина — 46 см, закричала сразу, по шкале Апгар — 7/8 баллов, к груди не прикладывали. Из роддома ребенок на 4-е сутки переведен в отделение патологии новорожденных, где находился 16 суток. В связи с асоциальным поведением матери девочка из стационара была определена в дом ребенка, откуда через 3 недели мать ее забрала домой, где через 1 неделю ребенок заболел острым респираторным заболеванием.

При поступлении в ОРИТ состояние расценено как тяжелое, находилась на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Медикаментозно седатирована тиопенталом. Температура 36,3°C. Кожа бледная. Периферические лимфоузлы не увеличены. В легких выслушивались свистящие, разнокалиберные влажные хрипы над всей поверхностью, справа в верхних отделах дыхание было ослаблено. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 130–140 в минуту. Артериальное давление (АД) — 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Печень выступала на 1,5 см из-под края реберной дуги. Большой родничок не выбухал. Глазные щели и зрачки равновелики ($D=S$), зрачки $D=S=3$ мм, реакция зрачков на свет сохранена. Диагноз при поступлении: «Острый менингоэнцефалит, судорожный синдром. Недоношенность 33–34 недели, перинатальное поражение ЦНС гипоксического генеза». Была назначена инфузионная терапия в объеме 380,0 мл, дексаметазон из расчета 10 мг/кг, виролекс 300 мг 3 раза в сутки, цефтриаксон 100 мг/кг 2 раза в сутки, амикацин 25 мг 2 раза в сутки, дормикум 0,2 мг/кг.

Несмотря на проводимые терапевтические мероприятия, на рентгенограмме на 2-е сутки пребывания в реанимации (11-е сутки болезни) появился выпот в правой плевральной полости. Осмотрена окулистом. Диагностирована ретинопатия недоношенных 1 степени, суб- и интратекальные кровоизлияния, нельзя исключить внутричерепную гипертензию. На 4-е сутки реанимационного этапа лечения выслушивали крепитирующие хрипы в нижних отделах легких, периодически отмечались эпизоды полного коллапса бронхиол с резким снижением дыхательных объемов. В терапию добавлен адреналин 0,013 мкг/кг/мин, дексазон 5 мг/кг в сутки, на фоне которых количество хрипов уменьшилось. По результатам УЗИ органов брюшной полости выявлен отек поджелудочной железы. Проводили нейровегетативную блокаду пропофолом, который был заменен на фентанил. Отек поджелудочной железы постепенно удалось купировать. С 7-х суток реанимационного этапа лечения от-

мечали нарастание синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с выраженной кислородозависимостью, синдромом «капиллярной утечки». Тяжесть состояния была обусловлена острой дыхательной недостаточностью (ОДН) рестриктивного типа. Произведена замена антибиотика на меронем в дозе 50 мг/кг и ванкомицин 10 мг/кг. Окончен 10-дневный курс ацикловира. Рентгенологически сохранялись ателектазы прежних локализаций. Кроме того, с 9-х суток реанимационного этапа лечения (13-й день госпитального лечения, 18-й день от начала заболевания) появился интерстициальный отек легочной ткани. Назначен сумамед в дозе 40 мг 1 раз в сутки, так как не могли исключить участие атипичных возбудителей (респираторных хламидий) в этиологии бронхообструкции. Бактериологические посевы крови, мочи, мокроты в динамике отрицательные, исследование крови методом ПЦР (в том числе на вирусы герпетической группы) в динамике отрицательные. Люмбальная пункция повторно не проводилась ввиду тяжести состояния. В клиническом анализе крови отмечали неуклонное снижение уровня лейкоцитов (с $20,8 \times 10^9/\text{л}$ с момента госпитализации в ОРИТ до $11,4 \times 10^9/\text{л}$ в динамике через 12 дней лечения), нарастание нейтрофилии со сдвигом влево (до 15% сегментоядерных лейкоцитов с токсической зернистостью в последнем анализе). На 12-е сутки реанимационного этапа терапии регистрировали появление акроцианоза, прогрессивное нарастание гипоксемии, гиперкапнии; на 13-е сутки — тотальный цианоз, отек конечностей, тотальное ослабление дыхания, крепитирующие хрипы. На 14-е сутки на обзорной рентгенограмме грудной клетки выявлено субтотальное затемнение легочной ткани с двух сторон, на фоне которого отмечался феномен «воздушной бронхограммы» (картина «шокового легкого»). Клинически отмечали нарастание дыхательной недостаточности до 3 степени (ОРДС, отягощенный бронхообструктивным синдромом), присоединение сердечно-сосудистой недостаточности. Констатирована смерть.

Обсуждение

При посмертном морфологическом исследовании обнаружено тяжёлое воспаление лёгких, вызванное респираторно-синцитиальным вирусом, с развитием респираторного дистресс-синдрома, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и СПОН.

Изменения в легочной ткани, выявленные при гистологическом исследовании, представлены на рисунке 1.

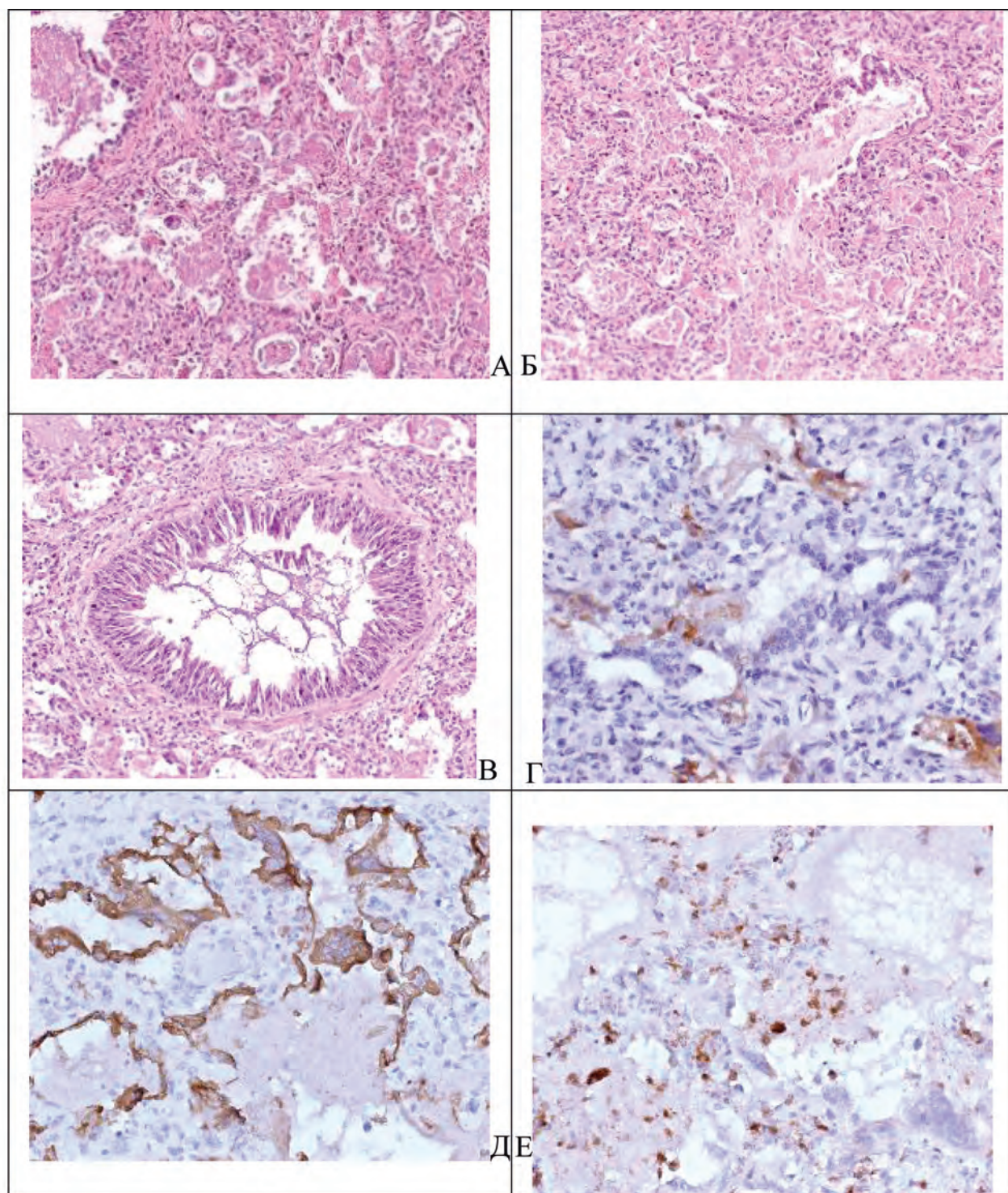


Рис. 1. РСВ пневмония: А — снижение воздушности легочной ткани за счет полиморфноклеточной инфильтрации и отека межальвеолярных перегородок, скопления в просвете альвеол клеточно-белкового детрита и гигантских симпластических структур, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; Б — деструкция бронхиолы, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 200$; В — сужение просвета бронха за счет формирования многоядного строения эпителиальной выстилки, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Г — экспрессия антигенов RS-вируса (коричневое окрашивание) в эпителии бронхиолы и клеточных симпластических структурах в просвете альвеол, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Д — экспрессия Pancytokeratin (коричневое окрашивание) клетками альвеолярного эпителия и гигантских симпластических структур в просвете альвеол, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Е — внутриальвеолярное расположение CD68-позитивных альвеолярных макрофагов (коричневое окрашивание), ИГХ метод, DAB, $\times 400$

При гистологическом исследовании отмечено значительное снижение воздушности легочной ткани, как за счет утолщения межальвеолярных перегородок с их отеком и распространенной полиморфноклеточной инфильтрацией, так и за счет скоплений в просвете альвеол клеточно-белкового детрита (рис. 1А). Мелкие бронхи и бронхиолы подверглись субтотальной или тотальной деструкции (рис. 1Б), не несущей гнойного характера, а в просвете частично сохраненных бронхиол располагались эозинофильный белковый некротический детрит и десквамированные эпителиальные клетки. Просвет бронхов был сужен за счет патологических разрастаний эпителиальной выстилки с формированием многоядерных сосочковидных структур (рис. 1В). Патологически измененные эпителиальные клетки мелких бронхов и многоядерных симпластических структур, расположенных в просветах альвеол, экспрессировали антигены респираторно-синцитиального вируса, свидетельствуя о сохранении их инфицированности (рис. 1Г). Многоядерные симпластические структуры, в изобилии расположенные в просветах альвеол, формировались из трансформированного альвеолярного эпителия, свидетельством чему явился их фенотип (клетки измененного альвеолярного эпителия и многоядерные гигантские симпластические структуры экспрессировали Pancytokeratin (рис. 1Д). Наряду с этим, в составе десквамированных клеток в просветах альвеол имелись крупные CD68-позитивные альвеолярные макрофаги (рис. 1Е).

Пневмония протекала на фоне органических изменений в головном мозге, которые были расценены как последствия родовой травмы. Изменения вилочковой железы (гипоплазия, признаки дисплазии) и селезенки (делимфатизация фолликулов) могут служить морфологическим эквивалентом врожденного иммунодефицитного состояния. Выставлен следующий посмертный диагноз:

— основное заболевание: двусторонняя полисегментарная очагово-сливная пневмония РСВ-этиологии;

— фоновое заболевание: организующаяся субдуральная гематома в правой теменной области, рубцующийся надрыв мозжечкового намета справа, организующийся пристеночный тромб поперечного синуса твердой мозговой оболочки справа, организующееся субарахноидальное кровоизлияние в правой теменной области, очаги вентрикулярной лейкомаляции, аплазия тимуса (масса 1,9 г при норме 7,5–13 г);

— осложнения: тромбоз мелких ветвей легочной артерии, мелкие геморрагические инфаркты в левом легком, ОРДС, ДВС-синдром: субарахноидальные кровоизлияния в височных

и лобных долях справа и на нижней поверхности мозжечка, крупноочаговое субарахноидальное и внутримозговое кровоизлияние в области передней центральной извилины справа, очаговые кровоизлияния в легких, жидкая кровь в полостях сердца и крупных сосудах, полнокровие, дистрофические (ишемически-гипоксические) изменения во внутренних органах, точечные кровоизлияния в плевре и перикарде, полнокровие и отек оболочек и вещества головного мозга, отек легких.

Формирование и длительное наличие бронхообструктивного синдрома может быть обусловлено длительной персистенцией в респираторном эпителии РС-вируса, обладающего описанным ранее цитопатическим действием [5], с формированием характерных изменений.

На рисунке 2 представлены изменения эпителия слизистой оболочки бронхов ребенка.

Имеются характерные патологические разрастания клеток слизистой оболочки (рис. 2А и 2Б). Утолщение эпителиального пласта со значительным сужением просветов бронхов обусловлено его качественными изменениями. В целом, сохраняя фенотип железистого эпителия (Keratin7+), характерный для эпителиальной выстилки бронхов и альвеол (рис. 2В), патологически измененная эпителиальная выстилка бронхов демонстрирует плоскоклеточную дифференцировку в базальных отделах (Keratin5+, p63+) (рис. 2Г). При этом, вопреки широко распространенному мнению о выраженной пролиферации трансформированного бронхиального эпителия, его истинная пролиферативная активность, определяемая по экспрессии Ki67, оказалась крайне низкой (рис. 2Е).

В современных обзорах, посвященных анализу летальности от РСВИ, указана частота основных неблагоприятных клинических проявлений, прогностически ассоциированных с летальным исходом, таких как сепсис (65%), пневмоторакс (40%), пневмония (35%), бактериемия (20%) [3]. В анализируемом случае сепсис и пневмоторакс не регистрировали, как при жизни, так и постмортально, что, вероятно, обусловлено применением антибактериальной терапии у ребенка раннего возраста с поражением нижних дыхательных путей и высоким риском бактериального инфицирования. Тяжелое гипоксическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) у больного РСВИ на фоне ее перинатального повреждения (очаги вентрикулярной лейкомаляции) требовало исключения и превентивного лечения герпетического менингоэнцефалита. При лабораторном обследовании ДНК герпес-вирусов (1–6 типов) в крови и антитела к вирусам 4 и 5 типов обнаружены не были. Вирусный гепатит С был исключен

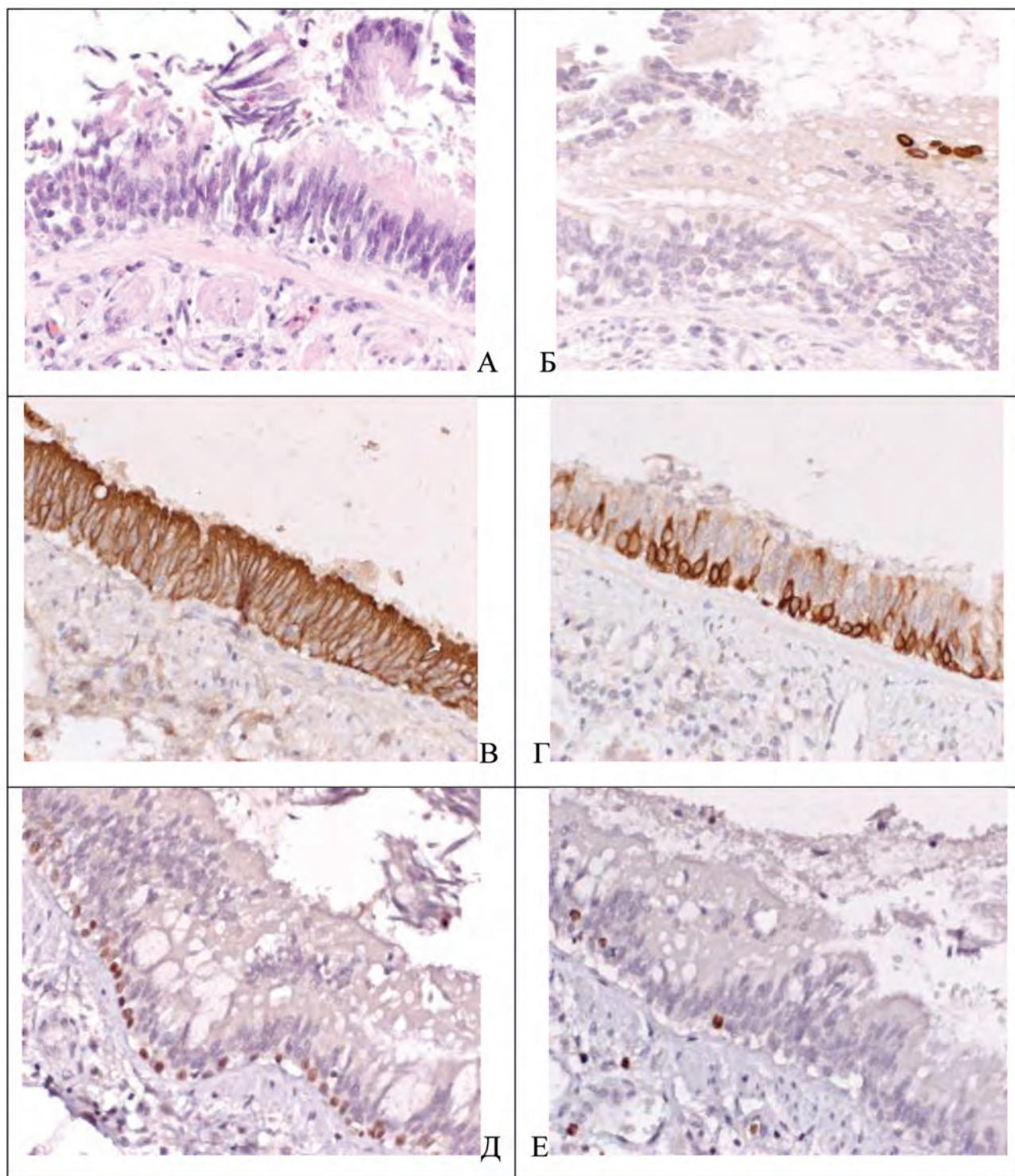


Рис. 2. РСВ инфекция, патологические изменения сегментарного бронха: А — многоядное строение эпителия, окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 400$; Б — экспрессия антигенов RS-вируса (коричневое окрашивание) десквамированными эпителиальными клетками в просвете бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; В — экспрессия Keratin7 (коричневое окрашивание) эпителиальными клетками слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Г — плоскоклеточная дифференцировка (экспрессия Keratin5, коричневое окрашивание) клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Д — экспрессия p63 (коричневое окрашивание) ядрами клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$; Е — слабая пролиферативная активность (по экспрессии Ki67, коричневое окрашивание ядер пролиферирующих клеток) клеток базальных отделов слизистой оболочки бронха, ИГХ метод, DAB, $\times 400$

(у матери — хронический вирусный гепатит С). Важным фактором риска тяжелой степени РСВИ является недоношенность менее 35 недель гестации. Ребенок родился недоношенным, на 33–34-й неделях гестации с массой тела 2250 г. Течение беременности было негладким, что, в свою очередь, повлияло на формирование органов иммунной системы (тимуса и селезенки), предопределив неверифицированное иммунодефицитное состояние, несомненно, способствовавшее неблагоприятному исходу. Неблагоприятный исход наступил на 23-е сутки от появления лихорадочной реакции, однако с учетом анамнеза болезни нельзя исключить 30–35-дневной длительности РСВ-инфекции, что соответствует данным литературы [2].

Заключение

Представленный клинический пример показывает возможность развития тяжелой пневмонии РСВ-этиологии, осложненной ОРДС и ДВС-синдромом, у ребенка, имеющего факторы риска (недоношенность, неблагоприятный акушерско-гинекологический анамнез матери). В связи с вирусной этиологией пневмонии массивная антибактериальная терапия оказалась неэффективной и не смогла предотвратить летального исхода, нередкого у детей первых месяцев жизни. Тяжелое гипоксическое поражение ЦНС на фоне тяжелой РСВ-инфекции затрудняло дифференциальную диагностику с нейроинфекцией. Показано, что в основе длительно сохраняющейся бронхообструкции при тяжелом течении РСВ-инфекции даже на поздних сроках заболевания лежат качественные изменения эпителиальной выстилки бронхов разного калибра, обусловленные как сохраняющимся цитопатическим действием респираторно-синцитиального вируса, так и реактивными изменениями эпителия в виде базальной плоскоклеточной дифференцировки эпителиального пласта при слабо выраженном регенераторном пролиферативном процессе. Наличие сохраняющегося цитопатического действия вируса даже на 30-е сутки заболевания с поражением респираторного эпителия альвеол приводит к значительному нарушению функционирования аэрогематического барьера, что существенно сужает возможности протезирования витальных функций и делает актуальным вопрос разработки эффективного этиотропного лечения респираторно-вирусной синцитиальной инфекции. Длительное выделение респираторно-синцитиального вируса больными даже на поздних сроках заболевания способствует его широкой распространенности.

Литература

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012 May; 54 (10): 1427-1436.
2. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munnwoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984–91.
3. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanon S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016. <http://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201603-0658OC>
4. Ровный, В.Б. Острая респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей в возрастном аспекте / В.Б. Ровный [и др.] // Детские инфекции. — 2013. — Т. 12, № 4. — С.19–23.
5. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — СПб.: СОТИС, 2002. — 325 с.
6. Juma MR, Yan Y, Ravi IL, Wong P, Huong TN, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology*. 2015 Oct; 484:395-411.
7. Zhai S, Hu L, Zhong L, Guo Y, Dong L, et al. Respiratory Syncytial Virus Aggravates Renal Injury through Cytokines and Direct Renal Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016 Sept; 6:112.
8. Fleming EH, Ochoa EE, Nichols JE, O'Banion MK, Salikind AR, Roberts NJ. Reduced activation and proliferation of human lymphocytes exposed to respiratory syncytial virus compared to cells exposed to influenza virus. *J. Med. Virol*. 2018 Jan; 90(1):26-33.
9. Евдокимов, К.В. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей раннего возраста / К.В. Евдокимов [и др.] // Медицинский совет. — 2017. — № 4. — С. 7–10.

References

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993-2008. *Clin Infect Dis*. 2012 May; 54 (10): 1427-1436.
2. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munnwoki PK, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct; 5: e984–91.
3. Geoghegan S., Erviti A., Caballero M. T.; Vallone F., Zanon S. M. Mortality due to respiratory syncytial virus: burden and risk factors. *AJRCCM Articles in Press*. Published on 22-June-2016 as 10.1164/rccm.201603-0658OC.
4. Rovnyj V.B., Ibragimova O.M., Lobzin Yu.V., Babachenko I.V. *Detskie infekcii*. 2013; 12 (4):19-23 (in Russian).
5. Cinzerling A.V., Cinzerling V.A. Modern infections. Pathological anatomy and pathogenesis questions. Saint-Petersburg, SOTIS; 2007 (in Russian).
6. Juma MR, Yan Y, Ravi IL, Wong P, Huong TN, et al. Morphogenesis of respiratory syncytial virus in human primary nasal ciliated epithelial cells occurs at surface membrane microdomains that are distinct from cilia. *Virology*. 2015 Oct; 484:395-411.

7. Zhai S, Hu L, Zhong L, Guo Y, Dong L, et al. Respiratory Syncytial Virus Aggravates Renal Injury through Cytokines and Direct Renal Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2016 Sept; 6:112.

8. Fleming EH, Ochoa EE, Nichols JE, O'Banion MK, Sal-kind AR, Roberts NJ. Reduced activation and proliferation of

human lymphocytes exposed to respiratory syncytial virus compared to cells exposed to influenza virus. *J.Med.Virol.* 2018 Jan; 90(1):26-33.

9. Evdokimov K.V., Rovnyj V.B., Babachenko I.V., Sharipo-va E.V. *Medicinskij sovet.* 2017; 4:7-10 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Карев Вадим Евгеньевич — руководитель отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: + 7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Евдокимов Кирилл Владиславович — младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: evdokimov-k@yandex.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ АНТИ-N-МЕТИЛ-D-АСПАРТАТ РЕЦЕПТОРНОГО ЭНЦЕФАЛИТА (СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е.А. Кондратьева¹, К.В. Симаков², В.В. Иванов², С.А. Кондратьев¹, А.В. Шестов¹,
Д.В. Рыжкова², А.Ю. Ефимцев², Л.А. Леонидова², В.Н. Боровикова¹, М.Л. Чухловина²,
Т.М. Алексеева², А.Н. Кондратьев¹, А.Ю. Улитин¹, Е.В. Шляхто²

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора
А.А. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
Санкт-Петербург, Россия

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports)

E.A. Kondratyeva¹, K.V. Simakov², V.V. Ivanov², S.A. Kondratyev¹, A.V. Shestov¹, D.V. Ryzhkova², A.Yu. Efimtsev²,
L.A. Leonidova², V.N. Borovikova¹, M.L. Chukhlovina², T.M. Alekseeva², A.N. Kondratyev¹, A.Yu. Ulitin¹,
E.V. Shlyakhto²

¹ Russian Science Research Neurosurgical Institute named after professor A.L. Polenov, Saint-Petersburg, Russia

² National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье приводится описание клинического течения Анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита у двух пациенток. Проведен анализ динамики неврологической симптоматики, результатов нейровизуализационных и нейрофизиологических обследований. Показано, что у пациентов с Анти-N-метил-D-аспартат рецепторным энцефалитом неврологическая симптоматика схожа по своим проявлениям с симптоматикой при инфекционных энцефалитах. В то же время механизм развития и этиология данной формы аутоиммунной патологии до конца не ясны. Также не выявлено патогномоничных только для Анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита изменений на МРТ головного мозга, ПЭТ, ЭЭГ. Авторы делают вывод, что разнообразие неврологической симптоматики у пациентов с Анти-N-метил-D-аспартат рецепторным энцефалитом может быть обусловлено не только дисфункцией структур мозга в результате нарушения активности NMDA рецепторов, но и обратимым нарушением функциональных взаимосвязей между различными отделами мозга.

Ключевые слова: кома, состояние минимального сознания, паранеопластический синдром, энцефалит, нейровизуализация.

Введение

Анти-N-метил-D-аспартат рецепторный энцефалит (анти-NMDA РЭ) — диффузный энцефалит, связанный с выработкой аутоантител (Ig G) к NR1 субъединицам глутаматного NMDA-рецептора, впервые описан у пациентки с тератомой яичника (Dalmau et al., 2011; Mikasova et al., 2012, Васенина Е.Е., Левин О.С. и др., 2017, Dalmau, J., Tuzun, E.

Abstract

The article describes the clinical cases of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis of two patients. An analysis of the dynamics of neurologic symptoms, the results of neurovisualization and neurophysiological examinations was carried out. It was shown that in patients with Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, neurological symptoms are similar in their manifestations with symptoms of virus encephalitis. At the same time, the mechanism of development and etiology of this form of autoimmune pathology is not understood. Also, no pathognomonic changes were detected for MRI of the brain, PET, EEG for Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. The authors conclude that the diversity of neurological symptoms in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis may be due not only to dysfunction of brain structures due to disruption of NMDA receptor activity, but also to a reversible disruption of functional interrelationships between different parts of the brain.

Key words: coma, minimal consciousness state, paraneoplastic syndrome, encephalitis, neuroimaging.

et al., 2007). Дальнейшие наблюдения показали, что данная форма энцефалита может встречаться и при других вариантах опухолей (рак легких, нейробластома, Ходжкинская лимфома, рак молочных желез и пр.), а также при отсутствии онкологического процесса (Weaver M, Griffey RT. et al., 2016, Han DY, Koehl LM et al., 2017). Анти-NMDA РЭ описан у детей, в том числе младше 2 лет (Ying Wanga,

Weixi Zhanga et al., 2017). В статье А.В. Суворцева, Н.В. Скрипченко и др. (2014) описан клинический случай анти-NMDA РЭ у девочки 8 лет. Авторы указывают, что паранеопластическую природу данного заболевания у детей выявить обычно не удается (Суворовцева А.В., Скрипченко Н.В. и др., 2014, Ying Wang, Weixi Zhanga et al., 2017).

Диагноз анти-NMDA РЭ устанавливают на основе характерной клинической картины и положительных тестов на антитела к NMDA глутаматным рецепторам в крови и ликворе (Васенина Е.Е., Левин О.С. и др., 2017, Dalmau, J., Gleichman, A.J., 2007, Dalmau J., Lancaster, E., 2011, Cresa-Arribas N. et al., 2014). В дебюте заболевания выявляют сонливость, спутанность, нарушения поведения, возбуждение, расстройство памяти, снижение зрения (Weaver M. et al., 2016, Mugavin M. et al., 2017). Поскольку лабораторная диагностика анти-NMDA РЭ в некоторых странах мало доступна, а своевременно начатое лечение является основой хорошего исхода, F. Graus et al. (2016) предложили клинические критерии диагностики данной формы энцефалита. По мнению авторов, клинические критерии даже без подтверждения наличия антител к NMDA глутаматным рецепторам в крови или ликворе обладают высокой специфичностью и чувствительностью — вероятность этого заболевания высока при наличии всех трех указанных ниже критериев.

I критерий: острое или подострое (до 3 мес.) развитие как минимум 4 из 6 признаков: 1) психические и когнитивные нарушения; 2) речевые нарушения (обеднение речи, мутизм, излишне эмоциональная речь); 3) эпилептические припадки; 4) двигательные нарушения (дискинезия, ригидность, возникновение патологических поз); 5) снижение уровня сознания; 6) вегетативные нарушения и/или центральная гипервентиляция.

II критерий — наличие хотя бы 1 из 2 признаков: 1) патологический паттерн ЭЭГ (локальная или генерализованная медленноволновая активность, эпилептическая активность, преобладание дельта-активности и т.д.); 2) плеоцитоз или олигоклональные антитела в ликворе.

III критерий — отсутствие другой патологии, которая могла бы вызвать схожую неврологическую симптоматику.

Alvin C Cho et al. (2017) проанализировали специфичность и чувствительность приведенных выше критериев на 29 пациентах с подтвержденным серологическими тестами диагнозом анти-NMDA РЭ. Контрольную группу составили 74 пациента с иной этиологией энцефалита (35 — острый рассеянный энцефаломиелит, 20 — энтеровирусный энцефалит, 11 — микоплазменный энцефалит, 8 — герпетический энцефалит). По данным авторов, специфичность критериев соста-

вила 90%, а чувствительность — 96%. Максимальное соответствие критериям диагноза наблюдалось на 2-й неделе от начала заболевания.

Остается непонятным, какой механизм приводит к развитию психических, когнитивных и двигательных нарушений при анти-NMDA РЭ, — непосредственное поражение определенных структур мозга или нарушение функциональной взаимосвязи между ними. Исследования головного мозга с применением современных методик функционального режима магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с [18F]-фтордезоксиглюкозой ([18F]-ФДГ) позволяют выявить нарушение функциональных взаимосвязей между различными структурами мозга. В публикациях, посвященных анти-NMDA РЭ, в основном, обсуждаются вопросы диагностики и лечения данной патологии, значительно меньше внимания уделяется сочетанию неврологических проявлений энцефалита с данными ЭЭГ и ПЭТ головного мозга (Marcos-Arribas L. et al., 2013; Federica Barocco et al., 2017; Michael Peer, Harald Prüss et al., 2017).

В приведенных наблюдениях прослежена динамика изменения сознания, очаговой неврологической симптоматики, данных ЭЭГ, МРТ и ПЭТ с [18F]-ФДГ головного мозга у двух пациенток с подтвержденным серологическими тестами диагнозом анти-NMDA РЭ.

Клинический случай 1

Пациентка Ф., 23 года. За 4 мес. до момента заболевания однократно принимала препарат из группы амфетаминов. В дальнейшем психотропные препараты не употребляла, чувствовала себя здоровой. Заболела остро, когда появилось агрессивное поведение, снижение кратковременной памяти и галлюцинации. В течение нескольких суток нарастала спутанность сознания с выраженным психомоторным возбуждением.

Пациентка госпитализирована в городскую больницу на 4-е сут от начала заболевания. На МРТ патологических изменений мозга обнаружено не было. Токсикологические тесты были отрицательные. Исследование ликвора выявило цитоз до 100×10^6 , лимфоциты 100%, глюкоза — 3,6 ммоль/л, белок — 0,49 г/л. При выполнении УЗИ органов брюшной полости и малого таза патологии не обнаружено. В течении нескольких суток от момента поступления в стационар уровень сознания снизился до 6 баллов по шкале комы Глазго при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. Больная была переведена в инфекционную больницу с диагнозом «серозный менингит», где сразу начата терапия ацикловиром 800 мг/сут, дексаметазоном 24 мг/сут. Результаты тестов ликвора и сыворотки крови на вирус-

ную, бактериальную и паразитарную природу заболевания были отрицательными, в ликворе сохранялся цитоз до 100×10^6 (лимфоциты 100%). В клинической картине нарушение сознания сопровождалось эпизодами повышения мышечного тонуса с формированием позы декортикационной ригидности и нарушением дыхания. На 12-е сут от момента заболевания начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Исследование сыворотки крови на антитела к NMDA глутаматным рецепторам выявило диагностически значимый титр 1/40 (норма до 1/10), а также высокий титр антител к глутаматным рецепторам в ликворе «+++». Обнаружен патологический тип синтеза олигоклональных Ig в ликворе (OCB+) и поликлональных Ig в сыворотке крови (2 тип синтеза). Диагноз анти-NMDA РЭ был установлен на 18-е сут от начала заболевания, начата специфическая терапия с применением пентаглобина (в суммарной дозе 80 гр), метипреда в зонд (64 мг/сут), процедур плазмафереза 2 раза в неделю. На 9-е сут от начала лечения получена положительная динамика в виде выхода больной из комы: пациентка открыла глаза, появилась фиксация взора.

Пациентка была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова на 30-е сут от начала заболевания. При поступлении уровень сознания соответствовал критериям «состояния минимального сознания минус»: наблюдалась фиксация взора без выполнения заданий. Оценка по Four Score Scale: E3 — следит за предметами, M3 — локализует боль, V4 — сохранность зрачковых и корнеальных рефлексов, R1 — дыхание в режиме ВИВЛ через трахеостому (всего 11 баллов). Очаговая неврологическая симптоматика была представлена тетрапарезом с мышечной силой в 1 балл в правой, 4 балла в левой руках и 1 балл в ногах, повышением мышечного тонуса по смешанному типу с преобладанием экстрапирамидного характера тонуса, симптомом Бабинского с двух сторон, повышением глубоких рефлексов. Существенно отягощал состояние больной гиперкинетический синдром в виде постоянных миоклонических подергиваний в мышцах левой руки и лица, оромандибулярных дистоний. Периодически возникали кататонические позы. Несколько раз отмечены генерализованные судорожные припадки. На ЭЭГ регистрировали полиморфную дизритмичную активность, преимущественно медленноволновую с преобладанием волн дельта-диапазона, периодические всплески высокоамплитудных деформированных волн дельта диапазона, распространяющуюся билатерально синхронно, содержащую в своем составе комплекс «острая — медленная волна» амплитудой до 250 мкВ. При обследовании органов

брюшной полости, легких, молочных желез и т.д. новообразований не выявлено.

При поступлении проведено пять процедур плазмообмена. С учетом неэффективности терапии глюкокортикостероидами начата иммуносупрессивная терапия второй линии: циклофосфан 1000 мг один раз в 2 недели (суммарно 3 введения), антиCD20+ моноклональные антитела — ритуксимаб 1000 мг 1 раз в 4 недели.

На МРТ головного мозга на 37-е сут от начала заболевания (рис. 1) определялось умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала от коры больших полушарий головного мозга на T2 ВИ и Flair; после введения парамагнитного контрастного вещества участков патологического накопления не выявлено.

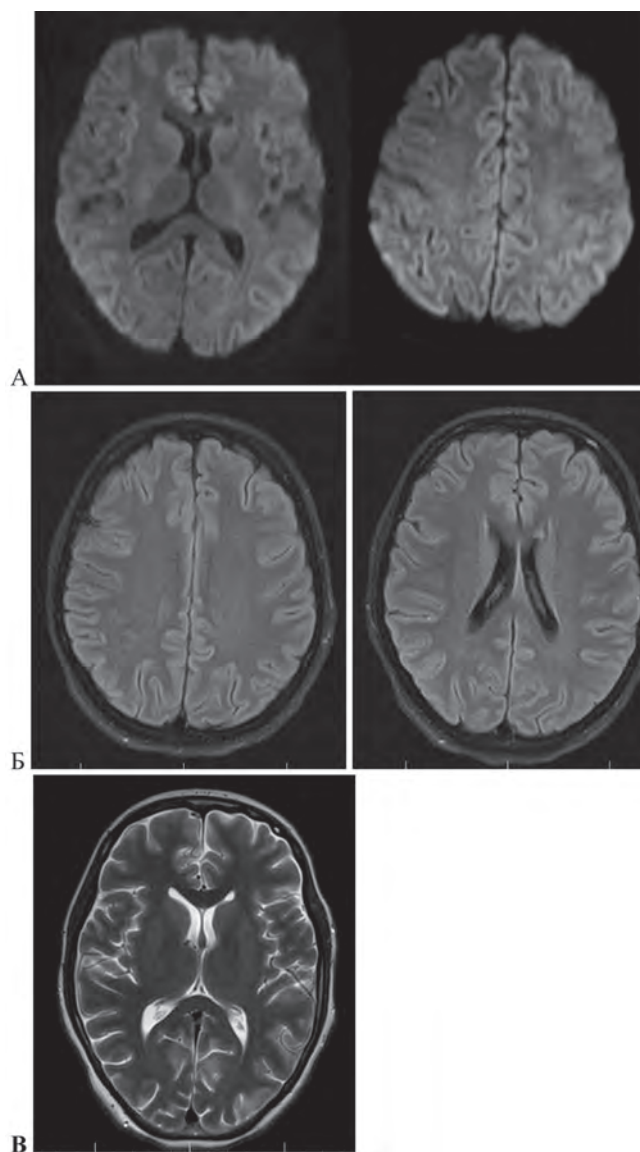


Рис. 1. МРТ головного мозга пациентки Ф., 23 года (37-е сут от начала заболевания). Умеренное неравномерное повышение интенсивности МР-сигнала от коры больших полушарий головного мозга на ДВИ (А), Flair (Б) и T2-ВИ (В)

На фоне проводимого лечения наблюдалась дальнейшая положительная динамика. Оценка уровня сознания по Four Score Scale: E4 — фиксирует взор и выполняет задания, B4 — сохранность корнеальных и зрачковых рефлексов, M4 — выполняет задания, R4-спонтанное дыхание (всего 16 баллов). По шкале восстановления после комы (CRS-R) уровень сознания составил 20 баллов: пациентка хорошо фиксировала взор и следила за предметом, при показывании 2 предметов правильно указывала на называемый предмет, пыталась ответить на вопрос шевеля губами, на некоторые вопросы отвечала «да/нет» кивками и мотанием головой, по просьбе сгибала пальцы рук, брала в руку предмет. Уровень сознания пациентки соответствовал дефиниции «выходящая из состояния минимального сознания». Правосторонний гемипарез до 3 баллов сочетался с повышением глубоких рефлексов с расширенной рефлексогенной зоной. В круговой мускулатуре рта, руках (преимущественно кистях), ногах сохранялись миоклонические подергивания. Экстрапирамидные нарушения также характеризовались изменением мышечного тонуса (особенно в руках) по типу зубчатого колеса. Периодически у пациентки наблюдались эпизоды, похожие на пароксизмы без вегетативных проявлений, — отведение глазных яблок вверх, нарастание частоты и амплитуды миоклонических подергиваний. При 6-часовом мониторинге ЭЭГ эпилептической активности не выявлено.

ПЭТ головного мозга с [18F]-ФДГ выполнен на 39-е сут от начала заболевания, выявлены признаки тотального снижения метаболизма глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и в подкорковых отделах (рис. 2).

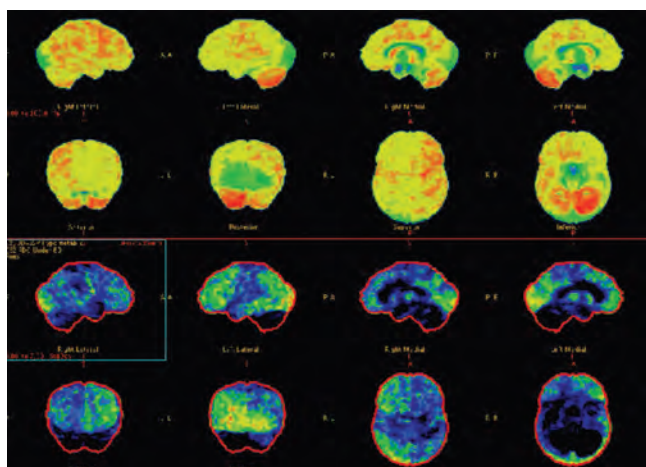


Рис. 2. ПЭТ головного мозга с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (39-е сут от начала заболевания). Тотальный гипометаболизм глюкозы в коре больших полушарий головного мозга и в головках хвостатых ядер, преимущественно в левой гемисфере

Результаты ПЭТ с [18F]-ФДГ, свидетельствующие о глобальном снижении метаболизма глюкозы в полушариях головного мозга, не отражали положительную динамику в неврологическом статусе. Подобные изменения метаболизма глюкозы в коре и подкорковых отделах головного мозга мы выявляем у пациентов в вегетативном состоянии, состоянии «минимальное сознание минус», однако на момент выполнения ПЭТ пациентка уже соответствовала критериям «выходящий из состояния минимального сознания», что, по данным литературы, сопровождается более высокими показателями метаболизма глюкозы в коре и подкорковых отделах (Stender J, Kupers R, Rodell A., et al., 2015). Диссоциация между данными ПЭТ и клинической картиной дала основание предположить, что диффузное снижение метаболизма обусловлено не анатомическим поражением коры и подкорковых отделов, а их функциональным подавлением.

Известно, что некоторые функциональные разобщения у пациентов с нарушением сознания возможно диагностировать фармакологически с применением препаратов бензодиазепинового ряда, а также препаратом из группы имидазопиридинов — золпидеом. На основании теории, предложенной N. Schiff (2006), что золпидеом способен снять тормозное влияние globus pallidus и «высвободить» таламокортикальные связи из образовавшегося тормозного круга, был выполнен тест с 10 мг золпидеа и регистрацией ЭЭГ до и после приема препарата. Описываемого другими авторами клинического эффекта, возникающего через 40–50 мин после приема 10 мг золпидеа, в виде расширения сознания, увеличения периода бодрствования получено не было. Пациентка уснула, приоткрывала глаза на прикосновение, но несколько часов после приема препарата выполняла задания более четко и быстро, чем до приема препарата. При регистрации ЭЭГ до и через 45 мин после приема 10 мг золпидеа отмечена перестройка паттерна ЭЭГ: изначально регистрировавшаяся преимущественно десинхронизированная активность длительностью 4–7 с сменилась периодами синхронизации в альфа-диапазоне с длительностью до 10 с с асимметрией по устойчивости и амплитуде с акцентом в задне-боковых отделах левого полушария с амплитудными значениями до 85 мкВ (рис. 3, 4).

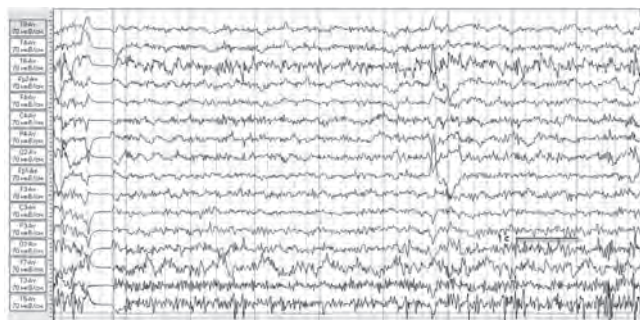


Рис. 3. ЭЭГ пациентки Ф., 23 года, до приема золпидема. Преимущественно десинхронизированная активность

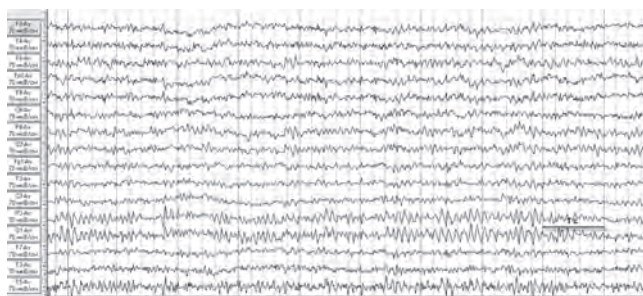


Рис. 4. ЭЭГ пациентки Ф., 23 года, после приема золпидема. Появились периоды синхронизации в альфа-диапазоне с длительностью до 10 с с асимметрией по устойчивости и амплитуде с акцентом в заднебоковых отделах левого полушария с амплитудными значениями до 85 мкВ

В течение второго месяца заболевания наблюдалась отчетливая положительная динамика состояния больной. Расширился уровень сознания до 23 баллов по шкале CRS. Однако по мере расширения контакта, восстановления речи и когнитивных функций у пациентки появились слуховые галлюцинации в виде «страшных голосов» и видений, возобновились эпизоды психомоторного возбуждения. Психиатрами данная симптоматика была расценена как галлюцинаторно-параноидный синдром, в связи с чем проведена терапия нейролептиком (рисполепт) с хорошим эффектом. Очаговая неврологическая симптоматика регрессировала — восстановилась полностью мышечная сила, но сохраняется легкий экстрапирамидный характер мышечного тонуса, небольшой тремор в руках. При исследовании сыворотки крови антитела к глутаматному рецептору — 1/10, антитела в ликворе снизились «++»; определен патологический тип синтеза Ig G: олигоклональный IgG в ликворе (OCB+) и поликлональный IgG в сыворотке — 2 тип синтеза.

Положительная динамика отмечена и по данным ПЭТ с [18F]-ФДГ — наблюдалось восстановление метаболизма, однако сохранялись признаки

снижения метаболизма глюкозы, преимущественно в левом полушарии (выполнен на 59-е сут от начала заболевания) (рис. 5).

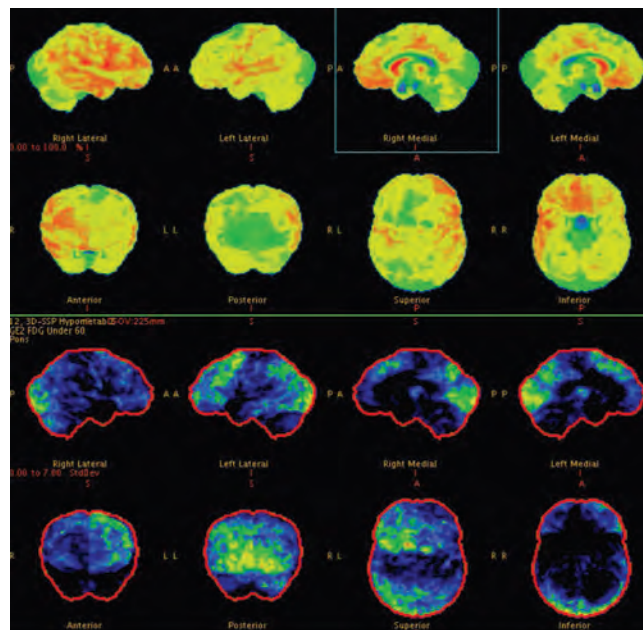


Рис. 5. ПЭТ с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (59-е сут от начала заболевания). Признаки гипометаболизма глюкозы в области ассоциативной коры левой лобной доли, в ассоциативной и медиальной коре обеих теменных долей, ассоциативной коре затылочных долей и медифронтальной коре левого полушария

Заключительное исследование ПЭТ с [18F]-ФДГ выполнено через 3 мес. от начала заболевания, выявлена дальнейшая положительная динамика в виде восстановления метаболизма в области ассоциативной зрительной коры, сохранялось снижение метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры лобной доли и медифронтальной коре левого полушария, а также в области зрительной коры обоих полушарий (рис. 6).

На ЭЭГ сохранялись умеренные диффузные изменения биоэлектрической активности головного мозга с преобладанием в правом полушарии преимущественно в теменно-височной области с регистрацией очага эпилептиформной активности в правой теменно-височной и левой височной областях.

Пациентка выписана на 92-е сут от начала заболевания в компенсированном состоянии без очаговой симптоматики и психических нарушений. Через год от начала заболевания вернулась к работе в юридической фирме, поступила в аспирантуру, вспомнила изучаемые ранее иностранные языки. От проведения повторных обследований отказалась.

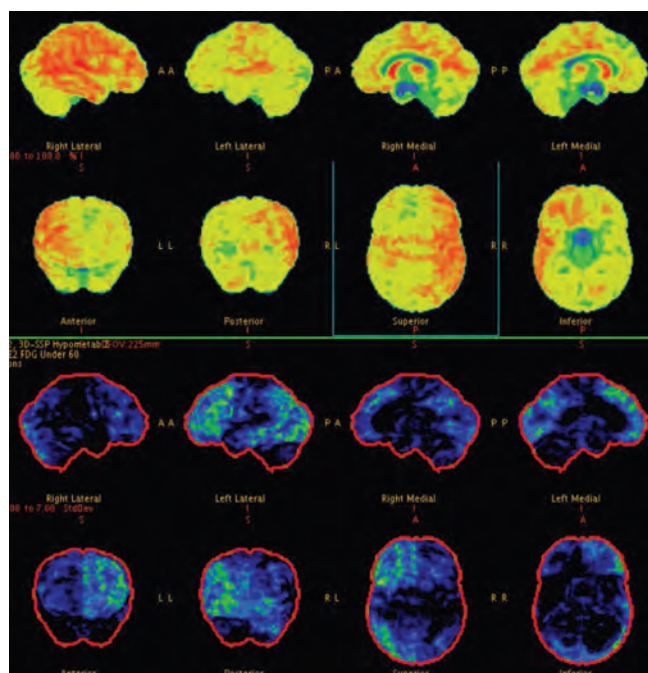


Рис. 6. ПЭТ с [18F]-ФДГ пациентки Ф., 23 года (89-е сут от начала заболевания). Гипометаболизм глюкозы в области ассоциативной коры лобной доли и медиофронтальной коре левого полушария, а также в области зрительной коры обоих полушарий

Клинический случай 2

Пациентка Г., 31 год, заболела остро, когда появились лихорадка, головная боль, а через неделю возникли зрительные и слуховые галлюцинации. После госпитализации в инфекционный стационар в течение нескольких дней отмечено нарастание общемозговой симптоматики со снижением уровня сознания до сопора. Анализы крови и ликвора были в пределах нормальных значений. Терапия ацикловиром и гормональная пульс-терапия без отчетливого эффекта. На 44-е сут от момента заболевания пациентка переведена в ОРИТ Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова с диагнозом «Менингоэнцефалит неясной этиологии». Состояние при поступлении тяжелое, субкомпенсированное по витальным функциям. Сознание на уровне кома 1, оценка по Four Score Scale: E0 — не открывает глаза, M2 — сгибание на боль, V4 — сохранность зрачковых, корнеальных и кашлевого рефлекса, R1 — вспомогательный режим ИВЛ (всего 7 баллов). При пассивном открывании век отклонение глазных яблок вверх. Спастический тетрапарез до 3 баллов, оживление глубоких рефлексов без патологических знаков. Гиперкинетический синдром был ярко выражен

и представлен постоянными миоклониями языка, лицевой мускулатуры, оромандибулярной дистонией, а также джекками в правой руке. Гиперкинезы регрессировали только во время сна. Менингеальная симптоматика отсутствовала. На ЭЭГ паттерн дезорганизованной полиморфной низкоамплитудной активности без пароксизмальной активности (рис. 7). При проведении МРТ головного мозга патологии не выявлено (рис. 8).

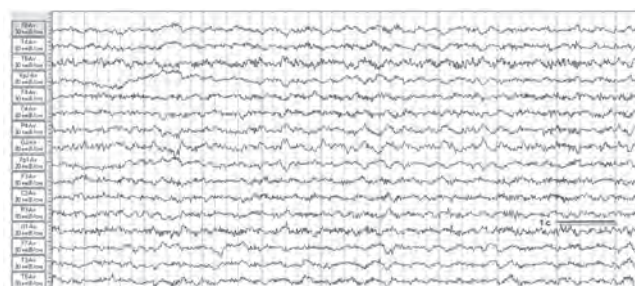


Рис. 7. ЭЭГ пациентки Г., 31 год (42-е сут от начала заболевания). Паттерн дезорганизованной полиморфной низкоамплитудной активности

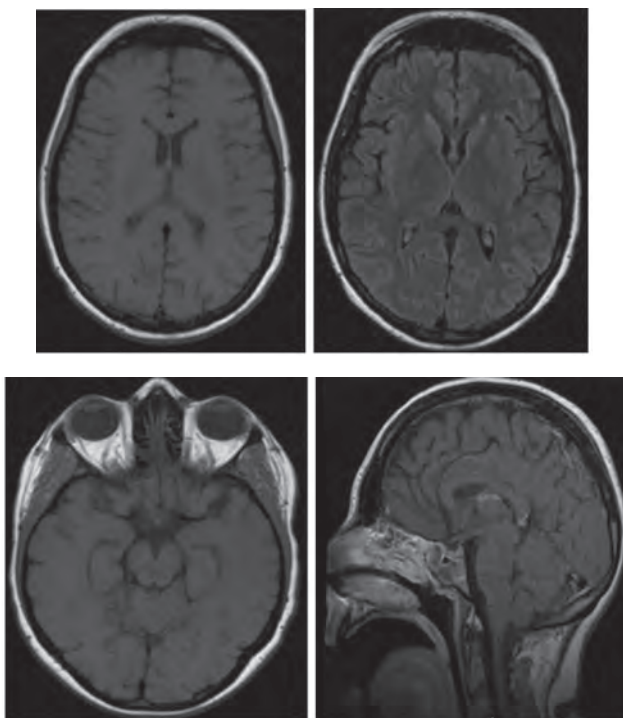


Рис. 8. МРТ головного мозга пациентки Г., 31 год (45-е сут от начала заболевания). Патологии мозга не выявлено

Повторный анализ ликвора в пределах нормальных значений. При исследовании антител к NMDA глутаматному рецептору в сыворотке крови титр составил 1/320, исследование антител в ликворе не проводили. Диагноз анти-NMDA РЭ установлен на 50-е сут от начала заболевания. При обследовании органов брюшной полости и малого

таза патологии не выявлено. На СКТ легких — левосторонняя нижнедолевая пневмония, регрессирующая после проведения антибактериальной терапии. Также был выявлен илеофemorальный тромбоз, проведен курс лечения гепарином (внутривенно 1000 ед/ч).

Таким образом, в течение заболевания преобладали общемозговая симптоматика и гиперкинетический синдром. С целью подавления гиперкинезов были назначены клоназепам, хлорпротексен и получен отчетливый клинический эффект в виде угасания миоклоний и дистонии, увеличения периодов бодрствования и постепенным расширением контакта с пациенткой. Гормональная терапия не проводилась ввиду высоко риска развития кровотечений в ЖКТ и обострения инфекционного процесса. Дополнительной терапии в лечении аутоиммунного процесса (плазмообмена, применения цитостатиков и т.д.) не потребовалось ввиду отчетливой положительной динамики регресса неврологической симптоматики.

В конце 3-го месяца от начала заболевания больная ориентировалась в месте и времени, критика к состоянию все еще оставалась умеренно сниженной, но эмоциональный фон был стабилен. Мимика пациентки была обеднена, сохранялась диффузная мышечная гипотония, нижний парапарез до 3 баллов. Оценка по шкалам: CRS-R — 23 балла, MMSE — 13 баллов; Рэнкин — 4 балла. Длительность госпитализации в общей сложности составила 94 дня.

Через 7 мес. от начала заболевания наблюдалось полное восстановление психических и когнитивных функций, нижний парапарез до 4 баллов. Было выполнено исследование сыворотки крови на антитела к NMDA глутаматным рецепторам и выявлен высокий антител (1/600). Опухолевого процесса по-прежнему обнаружено не было.

Обсуждение

В приведенных выше клинических случаях этиология анти-NMDA РЭ осталась неясной, т.к. новообразований, которые могли бы спровоцировать развитие аутоиммунного энцефалита, несмотря на тщательное обследование, выявлено не было.

В литературе приводятся данные, что у 62% пациентов с анти-NMDA РЭ при обследовании не обнаруживают опухолевый процесс (Titulaer M.J. et al, 2013, de Scheerder M.A. et al, 2017). Следует отметить, что анти-NMDARЭ может быть первым проявлением или предшествовать развитию опухоли, поэтому необходимо дальнейшее наблюдение пациента онкологом (не менее 5 лет) с регулярным плановым обследованием и при необходимости выполнением ПЭТ всего тела.

У обеих пациенток наблюдался тяжелый вариант течения анти-NMDA РЭ с нарушением сознания до уровня комы и длительным периодом восстановления. Максимальное соответствие критериям диагностики анти-NMDA РЭ, предложенным F. Graus et al., наблюдалось на 2-й неделе от начала заболевания.

Обращало на себя внимание отсутствие взаимосвязей между титром антител в крови, ликворе и неврологической симптоматикой. У пациентки Ф. исходный титр антител не достигал высоких цифр, однако отмечен тяжелый вариант течения энцефалита с длительным периодом нарушения сознания и декомпенсацией витальных функций, в то же время у пациентки Г. на фоне восстановления неврологической симптоматики при повторном обследовании титр антител был выше, чем в тот период, когда она находилась в тяжелом состоянии.

Описанные нами клинические примеры показывают многообразие проявления анти NMDA РЭ, схожесть течения данного заболевания с другими формами энцефалитов, в том числе инфекционных. Интересным является то, что для данной формы энцефалита не выявлено характерных паттернов изменений МР сигнала от головного мозга, изменений ЭЭГ. У пациентки Ф. преобладали психические и когнитивные нарушения, что сопровождалось изменениями МР-сигнала от коры головного мозга, при этом данные ПЭТ не соответствовали отчетливой положительной динамике в неврологическом статусе. Перестройка паттерна ЭЭГ после применения золпидема, улучшение показателей метаболизма глюкозы в головном мозге по данным ПЭТ и полное восстановление психических и когнитивных функций у данной пациентки подтверждали нашу гипотезу о формировании варианта функционального обратимого подавления активности коры больших полушарий (при этом страдало преимущественно доминантное полушарие). У пациентки Г. доминировали экстрапирамидные (гиперкинезы, миоклонии) и пирамидные (тетрапарез) нарушения, при этом структуры мозга выглядели сохраненными на МРТ.

При рутинном обследовании пациентов с анти-NMDA РЭ с выполнением стандартных программ МРТ головного мозга патологических изменений не обнаруживали и другие авторы. Но использование современных методик фМРТ показало, что у данной категории пациентов преимущественно страдают связи гиппокампа с медиальной префронтальной корой. Была отмечена зависимость между степенью атрофии гиппокампа и связанными с ним областями мозга, а также выраженностью нарушений памяти. Группа исследователей

из Германии выполнила фМРТ 43 пациентам, перенесшим анти-NMDA энцефалит за 6–12 мес. до обследования, контрольную группу составили 43 здоровых добровольца без каких-либо неврологических и психических заболеваний в анамнезе (Michael Peer и соавт., 2017). У 31 (72%) из 43 пациентов основной группы не обнаружено изменений структур мозга в стандартных режимах МРТ, в то же время у всех пациентов при проведении фМРТ выявлены нарушения функциональной взаимосвязи между различными областями мозга: лобно-височной, сенсомоторной, визуальной, зрительной, лобно-теменной участками коры, а также обоими гиппокампами, прекунеусом и т.д. Выявленные изменения коррелировали с клиническим течением заболевания. Например, у пациентов с умеренно выраженной неврологической симптоматикой были нарушены взаимосвязи гиппокампа с медиальными отделами височной доли и сенсомоторной корой, при тяжелой неврологической симптоматике дополнительно страдали функциональные взаимосвязи с корой затылочных долей, а также с латеральными отделами височных долей. Доминирование психических нарушений в клинической картине отчетливо коррелировало с нарушениями связей коры лобных с корой теменных долей.

Резонно предположить, что разнообразие неврологической симптоматики у пациентов с анти-NMDA РЭ может быть обусловлено не только дисфункцией структур мозга в результате нарушения активности NMDA рецепторов с преимущественным страданием гиппокампа, но также и обратимым нарушением функциональных взаимосвязей между различными отделами мозга. Такие функциональные нарушения можно выявить с помощью современных методик нейровизуализации – фМРТ, ПЭТ с ФДГ, проведения ЭЭГ с фармакологическими тестами (золпидемом). Полагаем, что данные методы необходимо включать в алгоритмы обследований пациентов с тяжелыми формами анти-NMDA РЭ.

Литература

1. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features / C. Mutti, F. Barocco, L. Zinno et al. // *Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 38 (12). – P. 2231–2236.
2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M.J. Titulaer, R. Balu et al. // *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15. – P. 391–404.
3. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA / N. Cresa-Arribas et al. // *Lancet.* – 2014. – Vol. 13. – P. 167–177.
4. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes et al. // *Lancet Neurol.* – 2008. – Vol. 7. – P. 1091–1098.
5. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes / Y. Wanga, W. Zhanga, J. Yinc et al. // *J Neuroimmunology.* – 2017. – Vol. 312. – P. 59–65.
6. Chronic neuropsychological sequelae in a patient with nontumorous anti-NMDA-receptor encephalitis / D.Y. Han, L.M. Koehl, A. Patel et al. // *Case Rep Neurol Med.* – 2017. – Vol. 5675732 Apr 19.
7. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis / J. Dalmau, E. Lancaster, E. Martinez-Hernandez et al. // *Lancet Neurol.* – 2011. – Vol. 10. – P. 63–74.
8. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study / M. Peer, H. Pr ss, I. Ben-Dayan et al. // *Lancet Psychiatry.* – 2017. – Vol. 4. – P. 768–774.
9. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / A.C.C. Ho, S.S. Mohammad, S.C. Pillai et al. // *Dev Med Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59 (12). – P. 1256–1260.
10. How far to investigate presumed psychosomatic symptoms: Lessons from a particular case / M.A. De Scheerder, S. Rottey, A. Mariman et al. // *Acta Clin Belg.* – 2017. – Vol. 72, № 2. – P. 138–141.
11. Marcos-Arribas, L. Neuropsychological profile of anti-NMDA receptor encephalitis / L. Marcos-Arribas, J.J. Almonacid, A.M. Dolado // *Psychology.* – 2013. – Vol. 4 (10). – P. 776–781.
12. Neuropathy As the Initial Presenting Sign of N-methyl-D-aspartate (NMDA) Encephalitis / M. Mugavin, B.H. Mueller, M. Desai et al. // *Neuroophthalmology.* – 2017. – Vol. 41, № 2. – P. 90–93.
13. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H.Y. Wu et al. // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 61. – P. 25–36.
14. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. T z n, H. Wu et al. // *Ann Neurol.* – 2007. – Vol. 61 (1). – P. 25–36.
15. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients / Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2015. – Vol. 35(1):58–65.
16. Schiff, N.D. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain / N.D. Schiff // *J Neurotrauma.* – 2006. – Vol. 23(10). – P. 1436–1449.
17. Weaver, M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department / M. Weaver, R.T. Griffey // *J Emerg Med.* – 2016. – Vol. 51, № 2. – P. 136–139.
18. Энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / А.В. Суворцева [и др.] // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2014. – № 6.
19. Аутоиммунный энцефалит с антителами к NMDA-рецепторам / Е.Е. Васенина [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117 (2). – С. 110–111.

References

1. A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features / C. Mutti, F. Barocco, L. Zinno et al. // *Neurol Sci.* – 2017. – Vol. 38 (12). – P. 2231–2236.

2. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis / F. Graus, M.J. Titulaer, R. Balu et al. // *Lancet Neurol.* — 2016. — Vol. 15. — P. 391–404
3. Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA / N. Cresa-Arribas et al. // *Lancet.* — 2014. — Vol. 13. — P. 167–177.
4. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies / J. Dalmau, A.J. Gleichman, E.G. Hughes et al. // *Lancet Neurol.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1091–1098.
5. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes / Y. Wang, W. Zhanga, J. Yinc et al. // *J Neuroimmunology.* — 2017. — Vol. 312. — P. 59–65.
6. Chronic neuropsychological sequelae in a patient with nontumorous anti-NMDA-receptor encephalitis / D.Y. Han, L.M. Koehl, A. Patel et al. // *Case Rep Neurol Med.* — 2017. — Vol. 5675732 Apr 19
7. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis / J. Dalmau, E. Lancaster, E. Martinez-Hernandez et al. // *Lancet Neurol.* — 2011. — Vol. 10. — P. 63–74.
8. Functional connectivity of large-scale brain networks in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational study / M. Peer, H. Pr ss, I. Ben-Dayan et al. // *Lancet Psychiatry.* — 2017. — Vol. 4. — P. 768–774.
9. High sensitivity and specificity in proposed clinical diagnostic criteria for anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis / A.C.C. Ho, S.S. Mohammad, S.C. Pillai et al. // *Dev Med Child Neurol.* — 2017. — Vol. 59 (12). — P. 1256–1260.
10. How far to investigate presumed psychosomatic symptoms: Lessons from a particular case / M.A. De Scheerder, S. Rottey, A. Mariman et al. // *Acta Clin Belg.* — 2017. — Vol. 72, № 2. — P. 138–141.
11. Marcos-Arribas, L. Neuropsychological profile of anti-NMDA receptor encephalitis / L. Marcos-Arribas, J.J. Almonacid, A.M. Dolado // *Psychology.* — 2013. — Vol. 4 (10). — P. 776–781.
12. Neuropathy As the Initial Presenting Sign of N-methyl-d-aspartate (NMDA) Encephalitis / M. Mugavin, B.H. Mueller, M. Desai et al. // *Neuroophthalmology.* — 2017. — Vol. 41, № 2. — P. 90–93.
13. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H.Y. Wu et al. // *Ann Neurol.* — 2007. — Vol. 61. — P. 25–36.
14. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma / J. Dalmau, E. Tuzun, H. Wu et al. // *Ann Neurol.* — 2007. — Vol. 61 (1). — P. 25–36.
15. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients / Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. // *J Cereb Blood Flow Metab.* — 2015. — Vol. 35(1):58–65.
16. Schiff, N.D. Measurements and models of cerebral function in the severely injured brain / N.D. Schiff // *J Neurotrauma.* — 2006. — Vol. 23(10). — P. 1436–1449.
17. Weaver, M. Anti-N-Methyl-d-Aspartate Receptor Encephalitis as an Unusual Cause of Altered Mental Status in the Emergency Department / M. Weaver, R.T. Griffey // *J Emerg Med.* — 2016. — Vol. 51, № 2. — P. 136–139.
18. Entsefalit s antitelami k NMDA-retseptoram / A.V. Survortseva, N.V. Skripchenko, G.P. Ivanova i soavt. // *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* — 2014.
19. Autoimmunnyiy entsefalit s antitelami k NMDA-retseptoram / E.E. Vasenina, O.S. Levin, O.A. Gankina i soavt. // *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S. S. Korsakova.* — 2017. — T. 117 (2). — S. 110–111.

Авторский коллектив:

Конгратьева Екатерина Анатольевна — ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и психиатрии Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: +7-921-956-26-85, e-mail: eak2003@mail.ru

Симаков Каюм Владимирович — заведующий отделением неврологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: 8(812)702-68-03, e-mail: kayumaga@mail.ru

Иванов Владимир Вячеславович — заведующий отделением анестезиологии-реанимации с ПИТ №10 онкогематологического профиля Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; тел.: +7-921-307-16-02, e-mail: adondaron17@yandex.ru

Конгратьев Сергей Анатольевич — врач-невролог отделения реанимации Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: +7-921-377-37-17, e-mail: 3773717@mail.ru

Шестов Алексей Владимирович — врач анестезиолог-реаниматолог Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова; тел.: +7-921-975-69-55, e-mail: navygaradav@mail.ru

Рыжкова Дарья Викторовна — главный научный сотрудник Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: +7-921-302-18-91, e-mail: Ryzhkova_DV@almalmzovcentre.ru

Ефимцев Александр Юрьевич — врач-рентгенолог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: +7-904-611-31-59, e-mail: atralf@mail.ru

Леонидова Людмила Алексеевна — врач-невролог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; тел.: 8(812)702-37-06, e-mail: leonidova_la@almazovcentere.ru

Боровикова Вера Николаевна — старший научный сотрудник Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, к.м.н.; тел.: + 7-921-745-39-08, e-mail: borovikova_vn@almalmzovcentre.ru

Чухловина Мария Лазоревна — профессор кафедры неврологии и психиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: dr.chukhlovin@gmail.com

Алексеева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: atmspb@mail.ru

Конгратьев Анатолий Николаевич — главный научный сотрудник Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-935-08-97, e-mail: eak2003@mail.ru

Улитин Алексей Юрьевич — директор Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. профессора А.Л. Поленова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-921-954-21-90, e-mail: ulitinaleks@mail.ru

Шляхто Евгений Владимирович — директор Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, профессор, академик РАН; тел.: 8(812)702-37-00, e-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

КОНСТАНТИНУ ВАЛЕРЬЕВИЧУ ЖДАНОВУ – 50 ЛЕТ

Начало 2018 г. ознаменовалось 50-летним юбилеем начальника кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — Главного инфекциониста МО РФ, члена-корреспондента РАН, доктора медицинских наук, профессора, полковника медицинской службы Жданова Константина Валерьевича.

Константин Валерьевич родился 14 февраля 1968 г. в г. Уфе. Потомственный инфекционист (отец — Валерий Павлович Жданов, известный инфекционист, организатор военного и гражданского здравоохранения), он с отличием окончил Военно-медицинскую академию в 1991 г.. Еще во время учебы Константин Валерьевич проявил интерес к научным исследованиям в области современной инфектологии. По результатам работы по обследованию ВИЧ-инфицированных ему была присуждена первая премия на конкурсе научно-исследовательских работ слушателей академии, а после завершения учебы в академии он был зачислен в адъюнктуру на кафедре инфекционных болезней.

На кафедре К.В. Жданов прошёл путь от адъюнкта, старшего ординатора клиники, преподавателя кафедры, докторанта (1997–2000) до доцента кафедры, заместителя начальника кафедры по клинической работе, начальника кафедры — главного инфекциониста Минобороны России. Он неоднократно участвовал в оказании специализированной помощи в военных конфликтах и при чрезвычайных ситуациях, в том числе на территории Чеченской Республики и Южной Осетии, где зарекомендовал себя как высококвалифицированный врач-инфекционист, организатор лечебных и противоэпидемических мероприятий. В 2014 г. по поручению Президента РФ в Гвинейской Республике под руководством главного инфекциониста МО РФ профессора К.В. Жданова была осуществлена передача этой стране и организовано развертывание на ее территории военно-полевого инфекционного госпиталя на 100 коек в рамках помощи в борьбе с эпидемией болезни, вызванной вирусом Эбола.

В период адъюнктуры (1991–1994) научные исследования К.В. Жданова были посвящены изучению функционального состояния и работоспособности при ВИЧ-инфекции у лиц молодого возраста. В 2000 г. Константин Валерьевич защитил докторскую диссертацию «Латентные формы ви-



русных гепатитов В и С у лиц молодого возраста». В ней впервые на очень большом и относительно однородном контингенте больных были изучены чрезвычайно значимые как для гражданского, так и для военного здравоохранения вопросы, касающиеся характера морфологических изменений в печени в зависимости от биологических свойств вирусов гепатитов В и С и состояния иммунного ответа организма при латентных формах HBV и HCV-инфекций. Это позволило уточнить пато- и морфогенез, определить особенности течения и диагностики, обосновать терапевтические программы направленного действия, разработать положения диспансерного наблюдения и военно-врачебной экспертизы латентных форм вирусных гепатитов.

Область научных интересов кафедры под руководством профессора К.В. Жданова охватывает множество вопросов современного здравоохранения: помимо таких социально значимых инфекций, как вирусные гепатиты и ВИЧ-инфекция, она затрагивает большое количество актуальных нозологий, среди которых острые кишечные инфекции

и нарушения микробиоценоза кишечника, грипп, аденовирусная, менингококковая инфекции, паразитозы и тропические заболевания.

Особое внимание в научной работе кафедры Константин Валерьевич уделяет развитию современных направлений в гепатологии — изучению влияния коморбидных факторов на течение хронических вирусных гепатитов, патогенетических механизмов формирования фибротических процессов с возможным в перспективе влиянием на их развитие и прогрессирование, роли микрофлоры и паразитофауны кишечника на различных стадиях патологического процесса. Сотрудники кафедры под руководством профессора К.В. Жданова активно участвуют в международных мультицентровых клинических исследованиях новых лекарственных препаратов для лечения хронических вирусных гепатитов, гриппа, средств вакцинопрофилактики, что существенно обогащает научно-практический потенциал коллектива.

Константин Валерьевич является автором более 350 научных и учебно-методических трудов, в том числе руководства и учебника по инфекционным болезням, серии справочников и монографий. Под его руководством выполнены и защищены 3 докторских и 18 кандидатских диссертаций. Многогранна и общественная деятельность К.В. Жданова. Он является членом экспертного совета по терапевтическим наукам ВАК Минобрнауки РФ, членом диссертационного совета при Военно-медицинской академии, членом правления Национального на-

учного общества по инфекционным болезням, членом Европейской ассоциации по изучению печени, Американской ассоциации по изучению болезней печени, Международного общества по инфекционным болезням и Международного общества вакцинопрофилактики, членом редакционных коллегий и советов таких известных журналов, как «Журнал инфектологии» (заместитель главного редактора), «Инфекционные болезни», «Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы», «ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии», «Лечение и профилактика», «Журнал гепатологии. Русское издание», «Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание». К.В. Жданов награждён благодарностью Президента РФ, медалью ордена «За заслуги перед отечеством» II степени, медалями, в числе которых «За воинскую доблесть» I степени, «За заслуги перед отечественным здравоохранением».

Профессионализм, приверженность принципам добросовестного выполнения своих обязанностей, талант клинициста, педагога, организатора здравоохранения, а также высокие моральные качества офицера, следующего неизменным традициям долга и чести, обеспечили К.В. Жданову заслуженный авторитет и признание медицинской и научной общественности, коллег и учеников.

Дорогой Константин Валерьевич, примите наши искренние поздравления с замечательным юбилеем и позвольте пожелать Вам здоровья, долголетия, творческих успехов и удачи во всех Ваших благих начинаниях!

ЕВГЕНИИ АЛЕКСАНДРОВНЕ ЛАКОТКИНОЙ – 95 ЛЕТ

Доктор медицинских наук, профессор Евгения Александровна Лакоткина родилась 8 марта 1923 г. в Петрограде. В 14 лет Женя осталась без родителей с младшей двухлетней сестрой и бабушкой, так как отец, инженер завода «Красный октябрь», был в 1937 г. арестован и через 3 месяца расстрелян (о его судьбе стало известно спустя многие годы), а мама отправлена в ссылку. К счастью, девочек не отправили в детский дом, бабушка оформила опеку над младшей, а про старшую, как считает сама Евгения Александровна, видимо, забыли. Жили трудно, и в свои 14 лет Евгения Александровна начала зарабатывать репетиторством, занимаясь с учениками начальной школы.

В 1940 г. Евгения Александровна с отличием окончила школу и поступила на исторический факультет Ленинградского государственного университета. Планировала заниматься искусством Возрождения, поэтому, помимо немецкого, выученного в школе, изучала итальянский язык. Искусство, история искусства, литература, музыка всегда были интересны Евгении Александровне, интересуется этим она до сих пор. Немалое влияние на увлечения девочки оказала мама, которая училась в консерватории, закончила сначала экономический, а затем юридический факультеты университета. Но началась Великая Отечественная война, и в 1941 г. Ленинградский государственный университет отправился в эвакуацию, а Евгения Александровна решила остаться в Ленинграде и начала работать в эвакогоспитале санитаркой, а после окончания курсов Красного Креста — медицинской сестрой. Вспоминать и говорить об этом времени Евгения Александровна не любит: «Кому это сейчас интересно? Да и какими словами рассказать, как ведрами носили ампутированные руки и ноги и сжигали в топке?» В 1942 г. Евгения Александровна поступила в Ленинградский педиатрический институт, жила совершенно одна в квартире, соседи — кто ушел на фронт, кто был в эвакуации. Вспоминая это время в осажденном городе, блокаду, Евгения Александровна говорит: «У меня были полностью атрофированы абсолютно все чувства. Было только страшное чувство голода. Постоянное страшное чувство голода..» В апреле 1942 г. преподавателей и студентов млад-



ших курсов педиатрического института отправили в эвакуацию на Северный Кавказ: «На дороге жизни лед уже был тонкий... Грузовики шли по колесам в воде... Немцы постоянно обстреливали... Машина, шедшая перед нами, была уничтожена, ушла под лед, на дно...». В Ессентуках студенты учились и работали на сенозаготовке. Когда фашисты подошли к Минеральным Водам, институт срочно отправили в эвакуацию дальше — пешком в Нальчик, оттуда на крыше товарного вагона вместе со львами из зоопарка, с ранеными солдатами — в Махачкалу. По дороге Евгения Александровна заболела брюшным тифом, но врачи-преподаватели педиатрического института не дали снять студентку с переправы через Каспий, убедив санитарные службы, что это всего лишь обострение ревматизма. В Ташкенте студентов разместили в спортзале Ташкентского медицинского института: «Там на столах, прямо в этом спортзале, постоянно были фрукты, которые можно было брать и есть сколько угодно...» Даже теперь Евгения Александровна говорит об этом с благодарностью к сотрудникам Ташкентского медицинского института, так тепло

и заботливо их встретившим. Из Ташкента отправились дальше, в Барнаул, где Евгения Александровна попала на 3 месяца в стационар с малярией. Все это время не прекращалась учеба. Как говорит Евгения Александровна, лучше всего это время ее жизни запечатлела ее сокурсница в стихах:

*Мы встречали каждый вечер волчьей бешеной тоской,
Чтоб варить, топили печи уворованной доской,
Хлеб и тряпки продавали на варенку и табак,
Лес валили, кровь сгавали и учились кое-как.*

Учеба продолжилась, педиатрический институт был объединен с Ленинградским 1-м медицинским, Барнаульским, Астраханским, Сталинградским медицинскими институтами.

Весной 1944 г. Евгения Александровна вернулась с институтом в Ленинград, продолжала учиться, подрабатывала. Жила одна, так как бабушка с младшей сестрой были в эвакуации, они вернулись позже, а в 1947 г. освободили маму, но с поселением за 120 километров от Ленинграда.

После возвращения было желание восстановиться на 2 курс исторического факультета университета, но Евгения Александровна прислушалась к совету умудренного опытом профессора, что профессия врача нужна всегда при любых обстоятельствах, чего не скажешь про историка, и осталась в медицинском. В 1947 г. она с отличием окончила Ленинградский педиатрический медицинский институт. Получила предложение остаться в аспирантуре на кафедре патологической физиологии, а через год перешла в клиническую ординатуру педиатрического института к профессору Э.И. Фридману, так как в то время желание лечить было сильнее тяги к научным трудам. По окончании ординатуры получила распределение в Казахстан, но оттуда прислали письмо, что не нуждаются в молодом враче и денег на дорогу не вышлют, и Евгения Александровна стала работать в поликлиниках Ленинграда, а в 1951 г. уехала в Мурманск, где стала заведовать отделением кишечных инфекций, а затем педиатрическим отделением областной больницы. В 1957 г. в Мурманске проходил конгресс педиатров, и Евгения Александровна выступила с докладом о проблемах ревматизма. Доклад произвел большое впечатление, и она получила приглашение работать в педиатрическом исследовательском институте в Ленинграде. В 1957 г. Евгения Александровна вернулась в Ленинград и начала работать в республиканском педиатрическом институте, впоследствии Научно-исследовательском институте детских инфекций (сейчас Детский научно-клинический центр инфекционных болезней). В 1964 г. Евгения Александровна защитила кандидатскую, а в 1977 г. — докторскую диссертацию. Начиная работать младшим научным со-

трудником, затем заведующей отделением вирусных гепатитов, ученым секретарем, а когда был создан отдел вакцинопрофилактики, стала сначала старшим научным сотрудником, а затем на протяжении десятилетий была научным руководителем отдела. Под руководством профессора Е.А. Лакоткиной были сформулированы основные научные направления работы отдела, которые продолжают развиваться до настоящего времени. В отделе начали изучать реактогенность, безопасность и эффективность различных вакцин у здоровых детей и детей с отклонениями в состоянии здоровья (с аллергией, неврологическими заболеваниями, часто болеющих); поствакцинальные осложнения и меры их профилактики; проводили клинические исследования и апробации вакцинных препаратов. В 1965 — 1980 гг. основным научным направлением была оспа, разработка методов безопасной иммунизации: прививка разведенной вакциной; одним надрезом; множественным накалыванием бифуркационной иглой; медикаментозная профилактика и лечение осложнений специфическим донорским противооспенным гаммаглобулином и метисазоном. Этому были посвящены диссертации учеников Евгении Александровны (В.П. Дриневского, Н.А. Горват, Т.В. Черняевой и др.).

Отдел, руководимый Е.А. Лакоткиной, активно работал в различных регионах России, сотрудничал с учеными и организаторами здравоохранения США, Франции, Финляндии, проводились международные семинары (Российско-Французский, Российско-Американский, Российско-Финский) по организационно-методической работе и подготовке медицинских кадров.

Роль Евгении Александровны Лакоткиной в развитии вакцинопрофилактики в России огромна. Она создала школу специалистов, которая продолжает активно работать сегодня, была инициатором формирования кабинетов иммунопрофилактики в поликлиниках и разработала Положение о кабинете иммунопрофилактики, которое было утверждено МЗ РФ; объединила врачей кабинетов России, были созданы школы передового опыта, на базе которых проводились семинары для врачей кабинетов, разработаны программы обучения по вакцинопрофилактике для врачей и медицинских сестер, утвержденные и Министерством здравоохранения, и Министерством образования. Евгения Александровна создала и внедрила рабочую классификацию поствакцинальных осложнений, сформулировала медицинскую задачу для разработки компьютерной программы «Управление иммунизацией в детской поликлинике», предложила первый «Прививочный сертификат». Евгения Александровна автор и соавтор более 300 печатных работ, в том числе 6 книг по вакцинопрофилактике. Под руководством Евгении Алексан-

дровны защищены 8 кандидатских диссертаций. Результаты работы профессора Е.А. Лакоткиной неоднократно были высоко оценены различными наградами, в том числе медалью ВДНХ.

До 82 лет Евгения Александровна ежедневно в 8.30 была на работе, чтобы в 9.00 провести утреннюю конференцию в отделении, позже она стала заниматься только научной работой: составлением и подготовкой докладов и лекций, написанием и редактированием статей, переводами иностранной научной литературы с английского, немецкого, французского и итальянского языков. Надо сказать, что, кроме немецкого и итальянского, выученных в юности, Евгения Александровна в совершенстве владеет английским и французским, которые оказались крайне необходимы для научной работы в НИИ детских инфекций.

Евгения Александровна никогда не замыкалась только на своей профессиональной деятельности. Она всегда была большой любительницей путешествий и, обладая уникальной памятью, в мельчайших подробностях рассказывает о тех местах, где побывала, с описанием истории этих мест, каких-то забавных жизненных ситуаций. Евгения Александровна всегда живо интересуется всеми новинками литературы, театра, кино, музыки, и круг ее знакомых включал артистов, писателей, музыкантов, историков. Она знает, помнит и с удовольствием декламирует стихи поэтов разных времен и стран, порой задавая каверзные вопросы своим более молодым гостям: «А Вы знаете, чьи это стихи? А вы помните эти?»

Сейчас Евгения Александровна продолжает живо интересоваться не только новинками культуры, но и политикой, наукой, ее волнует жизнь и развитие родного института, которому отданы многие годы жизни и почетным доктором которого она является.

В этот юбилей нам хочется от всего сердца пожелать Евгении Александровне сил, оптимизма, молодости души, хорошего настроения. Поздравляя Вас, Евгения Александровна, хочется вспомнить стихи одного из ваших учеников — Р.М. Фурмана:

*Есть грусть и тоска, и веселье и радость.
Есть грустная радость, и слезы и смех.
И не про Вас слово странное «Старость»,
Души молодой Вашей хватит на всех.
И что от того, что на мир изначально
Немного с грустиною смотрят глаза,
И что от того, что бывает печально, —
Душа Ваша верит еще в чужеса.
И солнцу, и свету, и радостям мира
Еще нараспашку открыта она.
В ней нету ни лени, ни капельки жира,
Она не готова для вечного сна.
Она еще тянется к людям веселым
И хочет еще танцевать и летать.
Она и способна еще и готова
Стихи о любви и о вечном читать.
Вы с ней проживаете в добром согласье,
И как ни сложилась бы жизнь и судьба,
Вы с ней понимаете жить — это счастье,
И в паспорте дата совсем не важна.*

7–8 июня 2018 г. в г. Архангельск (наб. Северной Двины, д. 88, к.2, конференц-зал отеля «Пур-Наволоки») пройдет **17-я Российско-итальянская конференция «Актуальные вопросы социально значимых инфекционных заболеваний».**

Целью конференции является освоение и совершенствование комплекса теоретических знаний и умений в области клиники, диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней. Планируется прибытие более 200 участников из числа практикующих врачей, ученых и педагогов. В качестве лекторов приглашены ведущие специалисты по инфекционным болезням

из Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска. Предполагается рассмотреть проблемы организации медицинской помощи взрослым и детям с инфекционными болезнями, вопросы диагностики, лечения и профилактики (в том числе вакцинопрофилактики) таких актуальных инфекционных заболеваний, как грипп и другие ОРВИ, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, туберкулез, герпес-вирусные заболевания.

Конференция аккредитована Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования МЗ РФ.

30-31 января в Санкт-Петербурге состоялась **Российская научно-практическая конференция «Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы».** Организаторами конференции выступили: Министерство здравоохранения Российской Федерации, Федеральное медико-биологическое агентство, Северо-Западное отделение медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

В рамках конференции 30.01.2018 г. состоялось совещание профильной комиссии Министерства здравоохранения РФ главных внештатных специалистов по инфекционным заболеваниям у детей, где обсуждались вопросы о состоянии, перспективах развития оказания медицинской помощи детям с инфекционными заболеваниями, внедрение клинических рекомендаций по оказанию помощи детям с инфекционной патологией.

Конференция привлекла участников не только из Санкт-Петербурга и различных регионов России, но из стран ближнего и дальнего зарубежья. Целью проведения данной конференции явился обмен опытом между российскими и зарубежными специалистами в области диагностики, лечения и профилактики менингококковой инфекции и других бактериальных и вирусных поражений нервной системы, а также повышение уровня знаний врачей различных специальностей (бактериология и вирусология, инфекционные болезни, неврология, педиатрия, эпидемиология и др.). Конференция проводилась при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (письмо № 15-1/10/2-8609 от 10.12.2017 г.).

Научная программа мероприятия была рассчитана на 2 дня и включала в себя 1 пленарное заседание, 6 семинаров, 2 симпозиума и 1 совещание. В рамках научной программы было прочитано 35 устных докладов, а также 8 специальных лекций. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Красноярска, Новосибирска, Перми, Рязани, а также специалисты из Республики Казахстан. В конференции приняли участие 594 врача различных специальностей из 77 городов России, а также стран дальнего и ближнего зарубежья. Аудиторию конференции составили: руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, интерны и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений, а также профессорско-преподавательский состав медицинских ВУЗов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

В ходе конференции эксперты обсудили состояние проблемы менингококковой инфекции с точки зрения изменяющейся эпидемической ситуации, особенностей клинической картины, современных возможностей диагностики и лечения, подходов к организации вакцинопрофилактики на федеральном и региональном уровнях, необходимости совершенствования нормативной документации по контролю за менингококковой инфекцией.

С проблемным докладом «Менингококковая инфекция: пандемия — блеф или реальность» выступил директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России академик РАН профессор Ю.В. Лобзин (Санкт-Петербург). В своем докладе он показал медицинскую, социальную, экономическую значимость проблемы МИ для здравоохранения РФ и г. Санкт-Петербурга: в 2017 г. в Санкт-Петербурге отмечается рост заболеваемости ГФМИ на 20,4%, а у детей до 17 лет на 25,1% (по сравнению с 2016 г.). Несмотря на внедрение высокотехнологичных

методов лечения не удастся избежать развития летальных исходов у детей с ГФМИ. Эпидемическое неблагополучие по ГФМИ в России, как и в других странах, связано с быстрым распространением серогруппы MenW, cc11 (в Москве и др. регионах регистрируется с 2011 г.). В Санкт-Петербурге в 2017 г. описана семейная вспышка, связанная с серогруппой W (получены данные полногеномного секвенирования). По данным ДНКЦИБ стоимость случая лечения тяжелых форм ГФМИ с применением высокотехнологичных методов может достигать 22 млн. руб. На лечение 23 пациентов было израсходовано 43 млн. руб., только прямые затраты на лечение составили 14,9-16,8 млн. руб. В завершение докладчик подчеркнул, что специфическая профилактика менингококковой инфекции является неотложной мерой у таких контингентов как дети раннего возраста, особенно недоношенные; дети с врожденными инфекциями; подростки, т.к. среди них распространено носительство (10% и более); вновь формирующиеся организованные коллективы (студенческие, воинские и др.). Профилактика МИ внесена в календарь по эпидемическим показаниям, в который необходимо своевременно вносить изменения в соответствии с современной эпидемической ситуацией и возможностями современной вакцинопрофилактики.



Представленный М.В. Ивановой в соавторстве с А.А. Вильниц (Санкт-Петербург) доклад «Особенности менингококковой инфекции у детей за 25-летний период наблюдения (по данным ДНКЦИБ)» продолжил анализ ситуации по МИ в Санкт-Петербурге на основе многолетнего наблюдения. В выступлении отмечено, что, несмотря на спорадический характер заболеваемости у детей, показатель числа случаев ГФМИ в 4 раза превышает общепопуляционный. Докладчик также обратил внимание на существенное изменение серогруппового пейзажа менингококков, вызвавших ГФМИ у детей Санкт-Петербурга в 1995-2016 г.г.

В последние годы отмечен рост заболеваний, вызванный серогруппой W, что привело к изменению типичной клинической картины и затруднило диагностику: начало заболевания подострое, наблюдается лихорадка в течение 5-6 дней с последующим нарастанием общемозговой симптоматики на фоне необильной геморрагической сыпи. У школьников и подростков отмечается крайне тяжелое течение заболевания с развитием бактериального менингоэнцефалита, осложненного отеком головного мозга. В докладе было отмечено, что современные методы интенсивной терапии, направленные на спасение жизни пациента, являются высокочувствительными и требуют применения высокотехнологичного оборудования. Были также обозначены пути решения проблемы неблагоприятных исходов ГФМИ у детей, включающие улучшение диагностики, совершенствование терапии, проведение широкой вакцинопрофилактики конъюгированными многокомпонентными поливалентными вакцинами.

Г.П. Мартынова в соавторстве с И.А. Кутищевой (Красноярск) выступила с докладом «Менингококковая инфекция у детей: трудный диагноз», где также отразила динамику МИ в г. Красноярске и Красноярском крае за период многолетнего наблюдения, которая коррелирует с ситуацией в других крупных городах, но имеет свои региональные особенности: показатели заболеваемости МИ на территории г. Красноярска и Красноярского края за период 2000-2016 г. колебались от 0,94 на 100 тыс. (2016 г.) до 3,5 на 100 тыс. (2007 г.), превышая среднероссийские. При этом сохраняется высокая летальность от ГФМИ, связанная с несвоевременной диагностикой, недооценкой тяжести состояния, неадекватностью терапии на всех этапах. Серогрупповой пейзаж в 2012-2016г.г. менялся значительно. В 2017 г. из 13 госпитализированных с ГФМИ больных, у 9 выделены менингококки серогруппы W. Среди заболевших по-прежнему преобладают дети до 14 лет, но отмечается некоторое «повзросление», с увеличением удельного веса детей 4-14 лет. Были также отмечены изменения в



клинической картине ГФМИ, которые затрудняли диагностику на догоспитальном этапе (кроме МИ ставились диагнозы ОРВИ, аллергоз, др.). В докладе было обращено внимание, что в период sporadической заболеваемости у медицинских работников нет настороженности в отношении МИ, о чем свидетельствуют поздние сроки госпитализации детей в стационар. Были сделаны выводы, что в настоящее время в Красноярском крае есть все основания для расширения региональной программы иммунопрофилактики МИ с использованием вакцины с максимальным охватом профилактируемых серогрупп.

Ю.Я. Венгеров (Москва) в своём докладе «Актуальные аспекты патогенеза, диагностика и лечение генерализованных форм менингококковой инфекции» в соавторстве с Нагибиной М.В. охарактеризовал следующие особенности течения ГФМИ, связанные с 2-я новыми сиквенс-типами серогруппы W (ST-11585 и ST-11589) у больных в возрасте от 2 месяцев до 47 лет (из них 81% — взрослые) за 2011-2016 гг. по данным ИКБ №2 г. Москвы: позднее появление специфических для ГФМИ симптомов, наличие пневмонии при поступлении (30%), высокую частоту осложнений (до 72%), высокую летальность (до 18%), большую длительность лечения (16-37 дней) с наметившейся тенденцией к снижению эффективности антибактериальной терапии пенициллином и ципрофлоксацином. Горелик Е.Ю. (Санкт-Петербург) продолжил в своём докладе описание случаев ГФМИ, связанных с серогруппой W: описал семейный случай менингококковой инфекции у 2-х детей 7 лет, которые заболели остро в одни сутки с разницей 8 час, поступили оба в отделение реанимации с признаками септического шока. Оба мальчика остались живы при относительно благоприятном исходе заболевания. В результате обследования семьи: у матери из носоглоточных смывов была выделена серогруппа W, что указывает на эффективное распространение этой редкой ранее серогруппы от человека к человеку.

В настоящее время в национальный календарь профилактических прививок и календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям включена плановая вакцинация против менингококковой инфекции для лиц, подлежащих призыву на военную службу. Значимость проблемы МИ для Вооружённых сил в РФ была представлена в докладе К.В. Жданова «Проблема менингококковой инфекции в Вооружённых Силах РФ» (С-Петербург), где он показал данные по заболеваемости ГФМИ в армии, которая значительно превышает заболеваемость среди гражданского населения. Актуальность МИ для Вооружённых сил обусловлена возможностью заноса возбудителя в период формирования воинских коллективов, что связано с «активным» для носитель-

ства возрастом призывников, а также возможностью вспышек инфекции в условиях скученности. Отмечаются ежегодные случаи заболевания ГФМИ, в том числе с летальными исходами, среди личного состава Вооружённых сил. Показанные в докладе результаты внедрения вакцинации от МИ в ВС стран, опыт применения 4-х валентных конъюгированных вакцин, подтверждают эффективность этой меры как для снижения носительства, так и заболеваемости. Проблемными для ВС РФ вопросы вакцинопрофилактики призывников связаны с низким охватом вакцинацией до призыва (для обеспечения эпидемиологической эффективности необходимо обеспечить 85% охват), проведение которой является финансовым обязательством региональных бюджетов. В ходе призывной кампании для увеличения охвата вакцинацией необходимо повышать эффективность взаимодействия МЗ РФ, ГВМУ МО РФ, региональных органов здравоохранения и военных комиссариатов. В докладе С.М. Захаренко «Носительство менингококков при формировании организованных коллективов» (С-Петербург), были представлены данные по носительству менингококков среди военнослужащих разных стран, длительность которого может достигать 5-6 мес. у устойчивых носителей; при формировании нового коллектива, доля носителей существенно возрастала в течение первой недели. Представленные предварительные результаты исследования носительства менингококка у абитуриентов ВМА (2016 г.) коррелируют с зарубежными данными: при обследовании через 1 месяц количество носителей увеличилось на 30 человек; через 2 мес. доля менингококков серогруппы W выросла среди носителей в 7 раз, а длительность носительства со сменой доминирующего штамма составляла до 23 нед. Приведенный в докладе зарубежный опыт внедрения программ вакцинопрофилактики против МИ в ВС подтверждает, что вакцинация с использованием конъюгированных вакцин значительно снижает носительство менингококков, и, как следствие, заболеваемость у привитых и непривитых (эффект популяционного иммунитета), что позволяет сохранять высокую боеготовность воинских коллективов.



И.С. Королёва (Москва) в докладе «Эпидемиология менингококковой инфекции в Российской Федерации и перспективы профилактики» представила обзор текущей современной эпидемиологической ситуации, отметив, что на сегодняшний день в мире отмечается глобальный интерес к изучению проблемы менингококковой инфекции. Международным сообществом «Глобальная менингококковая инициатива» (GMI) разработаны рекомендации по вакцинопрофилактике МИ. Рекомендации указывают на необходимость вакцинации лиц, посещающих массовые мероприятия, а также рутинную вакцинацию возрастных групп с самыми высокими показателями носительства (особенно у подростков). В докладе было показано, что на сегодняшний день в РФ существует официальная система учёта бактериальных менингитов (ГФМИ) и углубленная система мониторинга за ГФМИ и ГБМ. В 2016 г. 84 территории предоставили персонифицированные данные в РЦБМ, по данным которого в 2017 г. подготовлен информационно-аналитический обзор «Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации в 2016 г.», где был проведён полный анализ эпидемиологической ситуации МИ и выявлены современные риски и угрозы. Основным выводом обзора указывает на то, что «эпидемический процесс МИ в РФ носит неуправляемый средствами иммунопрофилактики характер». Вакцинация против МИ на сегодняшний день ограничена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, а общее число привитых против МИ за 2016 г. составило 62967 чел., из которых всего 12741 (20%) - дети. Тема изменения нормативной документации была продолжена в докладе «Совершенствование нормативной документации в области профилактики менингококковой инфекции», где И.С. Королёва представила проект санитарно-эпидемиологических правил «Профилактика менингококковой инфекции», который в настоящее время проходит этапы рассмотрения и утверждения. Изменения внесены в разделы «Противоэпидемические мероприятия в очаге» (всем контактным лицам в очаге ГФМИ назначается вакцинопрофилактика), «Вакцинация в межэпидемический период» (перечислены контингенты из групп риска, подлежащие рутинной вакцинации), «Предвестники осложнения эпидемиологической ситуации» (рост ГФМИ в 2 раза по сравнению с предыдущим годом, нарастание доли детей старшего возраста, подростков и лиц 18-25 лет, значительный рост заболеваемости в ДДУ, среди студентов, появление очагов с 2-мя и более случаями заболевания ГФМИ, изменение серогрупповой характеристики штаммов менингококка). В качестве примера был приведен г. Москва, где в 2017 г. было зафиксировано увеличение заболеваемости менингококковой инфекцией в 1,8 раза, сменилась доминирующая серогруппа на W, зафиксировано 14

летальных случаев от ГФМИ (большая часть из которых — здоровые дети дошкольного возраста). В связи со сложившейся эпидемиологической ситуацией принято постановление главного государственного санитарного врача по г. Москве, в соответствии с которым надлежит провести иммунизацию против менингококковой инфекции детей от 1 года до 6 лет включительно.

В докладе «Реализация стратегии массовой вакцинации от менингококковой инфекции в рамках Региональных программ иммунизации» С.М. Харит (С-Петербург) обозначила стратегию и тактику внедрения региональных программ с использованием имеющихся в настоящее время нормативных документов. Вакцинация против менингококковой инфекции законодательно рекомендована для реализации в регионах за счет средств региональных бюджетов. Для юридического обоснования вакцинации против менингококковой инфекции в региональных программах необходимо руководствоваться следующими нормативными документами: Федеральным законом от 17.09.1998 №157 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» (статьи 6, 10, 15), Федеральным законом «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 №52-ФЗ (ред. от 29.07.2017г., статьи 35, 39, 51), Национальным календарём профилактических прививок и календарём профилактических прививок по эпидемическим показаниям, Санитарными правилами СП 3.1.2.2512-09 Профилактика менингококковой инфекции, Постановлениями главного государственного врача субъекта и правительства субъекта. В докладе указано, что появление новых возможностей профилактики с использованием конъюгированных вакцин, меняет тактику вакцинации. Для управления эпидемическим процессом необходимо расширять плановую вакцинацию против МКИ: детям раннего возраста, особенно со снижением иммунитета (недоношенные, с ВУИ, ВИЧ-инфицированные, при любом ИД), подросткам, т.к. среди них распространено носительство (10% и более), при формировании коллективов (студенты, новобранцы), когда существенно возрастает риск ГФМИ и летальных исходов.

Научные доклады, посвященные проблеме МИ и нейроинфекциям, были представлены на пленарном заседании и продолжились в формате секционных заседаний — семинаров, симпозиумов и специальных лекций. Научная программа первого дня включала пленарное заседание, 3 симпозиума, 2 семинара, 2 специальные лекции: Н.Н. Климов (Санкт-Петербург) «Микозы центральной нервной системы» и С.С. Козлова (Санкт-Петербург) «Паразитарные поражения центральной нервной системы». В рамках секционных заседаний были рассмотрены темы комплексного подхода к реше-

нию проблемы менингококковой инфекции: актуальные аспекты патогенеза, диагностика и лечение генерализованных форм менингококковой инфекции; перспективы патогенетической концепции у больных с септическим шоком при менингококковой инфекцией; этапы внедрения массовой профилактики инвазивной менингококковой инфекции в РФ. Обсуждались также проблемы, связанные с поражением центральной нервной системы при вирусных инфекциях, проблема менингитов бактериальной и вирусной этиологии, микозы центральной нервной системы, паразитарные поражения центральной нервной системы. Во второй день конференции состоялось 3 семинара и 4 специальные лекции: С.В. Сидоренко (Санкт-Петербург) «Современные возможности идентификации возбудителей нейроинфекций», Н.В. Скрипченко (Санкт-Петербург) «Современные принципы и возможности патогенетической терапии», М.К. Бехтеревой (Санкт-Петербург) «Проблемы диагностики и лечения нейроинфекций у детей-взгляд эксперта», А.В. Хованова «Современная энтеросорбция в инфектологии». Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конференции были: менингококковая инфекция и менингиты у детей в современных условиях, диагностика и дифференциальная диагностика инфекций ЦНС, современные возможности идентификации и оценки антибиотикорезистентности возбудителей нейроинфекций, современные принципы и возможности патогенетической терапии нейроинфекций у детей, проблемы диагностики и лечения нейроинфекций у детей, современная энтеросорбция в инфектологии, вакцинопрофилактика, вопросы антибиотикорезистентности и т.д.

Итоги Российской научно-практической конференции «Менингококковая инфекция: прежний опыт и новые угрозы. Другие бактериальные и вирусные поражения нервной системы» были подведены Председателем Оргкомитета академиком РАН профессором Ю.В.Лобзиным на церемонии закрытия:

1. Несмотря на имеющиеся успехи и достижения, менингококковая инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой для российского здравоохранения, требующей комплексного решения. ГФМИ - опасное инфекционное заболевание с высоким уровнем летальности. Проблема менингококковой инфекции требует комплексного подхода, направленного на совершенствование эпидемиологического надзора, диагностики, лечения и профилактики этой инфекции.

2. В последние годы, особенно 2016-2017 г.г., отмечаются признаки ухудшения эпидемической ситуации, которые в первую очередь зафиксированы в крупных городах со значительными миграционными потоками (Москва, Санкт-Петербург): увеличение числа случаев заболеваний, обуслов-

ленных гипервирулентным клоном серогруппы W-ST-11 (cc11); высокие показатели летальности от ГФМИ (до 18%) и регистрация наивысших показателей летальности при менингококковой инфекции, вызванной серогруппой W (29%); регистрация пика заболеваемости среди детей 0-4 года - 4,08 на 100 тыс.; увеличение диагностических ошибок на догоспитальном этапе; наличие территорий с показателями заболеваемости, превышающими среднероссийский в 2-3 раза.

3. На сегодняшний день при менингококковой инфекции наблюдаются быстрое изменение серогруппового пейзажа, что делает чрезвычайно актуальным расширение контингентов для плановой вакцинопрофилактики менингококковой инфекции (дети, особенно раннего возраста; подростки; все контактные в очаге ГФМИ; лица из медицинских и социальных групп риска) в рамках национального календаря профилактических прививок, календаря прививок по эпидемическим показаниям и региональных программ иммунопрофилактики с использованием современных вакцин с наиболее широким покрытием серотипов, влияющих как на заболеваемость, так и на носительство. Эпидемический процесс МИ в РФ на сегодняшний день носит неуправляемый средствами иммунопрофилактики характер: вакцинация против МИ в РФ ограничено включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, где проведение рутинной иммунизации предусмотрено только для лиц, подлежащих призыву на военную службу. Охват профилактическими прививками до призыва на сегодняшний день, тем не менее, является низким и не обеспечивает эпидемиологического благополучия в ВС РФ. Необходимо формирования иммунной прослойки среди молодежи призывного возраста, существенное улучшение эффективности работы по вакцинопрофилактике МИ на этапе призывных участков.

4. Риски и угрозы, связанные с распространением менингококковой инфекции, требуют своевременного совершенствования нормативной документации, контроля за соблюдением ее требований медицинскими работниками и организаторами здравоохранения в регионах, регулярного проведения обучения и тренингов медицинского персонала, проведения санитарно-просветительной работы с населением.

5. Важнейшей профессиональной обязанностью медицинских работников необходимо считать активное распространение информации об опасности менингококковой инфекции и возможности ее предупреждения посредством вакцинопрофилактики до родителей детей, а также до взрослых пациентов из групп высокого риска.

Подготовил канд.мед.наук доцент Волжанин В.М.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru в формате MS Word с приложением сканированных копий направительного письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате .pdf. Печатный экземпляр рукописи, подписанный авторами, и оригинал направительного письма высылается по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (оно должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. **Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!**

10. На отдельном листе указываются **сведения об авторах**: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается **резюме статьи на русском и английском языках** (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель,

материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. **Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме!** Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся **ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках** (не более 8) в порядке значимости.

12. **Текст оригинального исследования** должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название — МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

15. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее.

16. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением **300 dpi** и последовательно пронумерованы. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гиппократ, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клинки, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Micro-needles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).