

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, № 2, 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 Климов Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Котив Б.Н.
д.м.н. Кузин А.А.
к.м.н. Левандовский В.В.
д.м.н. Лиознов Д.А.
д.м.н. профессор Нечаев В.В.
д.фарм.н. Рудакова А.В.
д.м.н. профессор Сидоренко С.В.
д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.
д.м.н. профессор Усков А.Н.
д.м.н. профессор Харит С.М.
д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.
д.м.н. профессор Цыган В.Н.
д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.
д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Амброзайтис А. (Литва)
д.м.н. профессор Амиреев С. А. (Казахстан)
д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)
академик РАН
д.м.н. профессор Ершов 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)
иностраный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

JURNAL INFЕКТОLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

Editorial council

M.D. professor Ambrozaytis A. (Lithuania)
M.D. professor Amireev S.A. (Kazakhstan)
M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)
member of the Russian Academy of Sciences
M.D. professor Ershov 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

Проблемная статья

- Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А.,
Бикмиева А.В., Цапкова Н.Н., Бойко Е.А.
Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний
у взрослых5

Обзор

- Иванова О.Е.
Полиомиелит в современных условиях: достижения
и перспективы17
- Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И.,
Белобородова Е.Н., Зими́на В.Н.
Обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте
у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными
методами (обзор литературы)30
- Коншина О.С., Еропки́н М.Ю., Никоноров И.Ю.,
Позднякова М.Г.
Роль биобанков в изучении популяционного
иммунитета.....39

Оригинальное исследование

- Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Шагдривова О.В.,
Суслова И.Е., Аак О.В., Игнат'ева С.М.,
Богомолова Т.С., Понная В.А., Степаненко Т.А.,
Орлов А.В., Красовский С.А., Кли́мко Н.Н.
Аспергиллез легких у больных муковисцидозом
в Российской Федерации.....48
- Антонова Т.В., Ножкин М.С., Карнаухова Е.Ю.,
Зубаровская Л.С.
Структура вирусных гепатитов и динамика
цитолитического синдрома у больных
онкогематологическими заболеваниями.....55
- Углева Т.Н., Пахотина В.А.
Этиологическая структура и характеристика
клинических проявлений гриппа в Ханты-Мансийском
автономном округе — Югре62
- Савельева М.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И.,
Филимонова Е.С., Проворова В.В., Рар В.А.,
Тикунова Н.В.
Клинико-лабораторная характеристика заболеваний,
вызванных боррелиями, у жителей Новосибирской
области в 2015–2017 гг.68
- Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е.,
Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Захарова Н.Г.,
Иванова Э.С., Куимова У.А., Попова А.А.,
Чернова О.Э., Тонких О.С., Гусев Д.А., Яковлев А.А.,
Покровский В.В., Бычко В.В., Востокова Н.В.
Эффективность и безопасность нового российского
нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы
эласульфавирина в первой линии лечения
ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/
нуклеотидными ингибиторами обратной
транскриптазы — исследование 96 недель76

CONTENTS

Problem article

- Briko N.I., Feldblum I.V., Subbotina K.A., Bikmиеva A.V.,
Tsapkova N.N., Boiko E.A.
Vaccinal prevention of infectious diseases in adults5

Review

- Ivanova O.E.
Poliomyelitis in modern conditions: achievements
and prospects.....17
- Viktorova I.B., Degtyareva S.Yu.,
Kulabukhova E.I., Beloborodova E.N., Zimina V.N.
Detection of *Mycobacterium tuberculosis* in sputum
in patients coinfecteԁ with HIV / tuberculosis by various
methods (literature review)30
- Konshina O.S., Eroṑkin M.Yu., Nikonorov I.Yu.,
Pozdnyakova M.G.
Role of biobanks in the study of population immunity.....39

Original Research

- Kozlova Ya.I., Borzova Yu.V., Shadrivova O.V., Suslova I.E.,
Aak O.V., Ignat'eva S.M., Bogomolova T.S., Ponnaja V.A.,
Stepanenko T.A., Orlov A.V., Krasovskiy S.A., Klimko N.N.
Pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis
in Russian Federation48
- Antonova T.V., Nozhkin M.S., Karnaukhova E.Yu.,
Zubarovskaya L.S.
The structure of viral hepatitis and dynamics of cytolytic
syndrome in patients with oncohaematological diseases55
- Ugleva T.N., Pahotina V.A.
Etiological structure and clinical manifestations
of influenza in Khanty-Mansiysk autonomous
District-Ugra62
- Savel'eva M.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I.,
Filimonova E.S., Provorova V.V., Rar V.A., Tikunova N.V.
Clinical and laboratory characteristics of diseases caused
by *Borrelia* spp. in the inhabitants of the Novosibirsk region
in 2015–201768
- Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E.,
Kozyrev O.A., Nagimova F.I., Zaharova N.G., Ivanova E.S.,
Kuimova U.A., Popova A.A., Chernova O.E., Tonkih O.S.,
Gusev D.A., Yakovlev A.A., Pokrovsky V.V., Bychko V.V.,
Vostokova N.V.
Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse
transcriptase inhibitor el sulfavirine
in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse
transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment —
96-week study.....76

<i>Самойлова И.Г.</i> Результаты социологического исследования мнения врачей об организации медицинской реабилитации детей в регионах Российской Федерации	83
<i>Гончар Н.В., Кирьянова В.В., Лепихина Т.Г., Раздьяконова И.В., Григорьев С.Г., Скрипченко Н.В.</i> Рациональность использования методики фотохромотерапии в комплексном лечении острых кишечных инфекций у детей	92
<i>Новикова А.Ф., Константинов Д.Ю., Сузгальцев А.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В.</i> Уровень адипонектина и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом	98
<i>Луфт В.М., Гусев Д.А., Леонова О.Н., Третьякова П.Н., Бобрешова Т.Ю.</i> Синдром истощения при ВИЧ-инфекции: критерии диагностики и современные возможности коррекции	103

Фармакоэкономика

<i>Токин И.И., Цветков В.В., Голобоков Г.С.</i> Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом	110
--	-----

Новое в диагностике

<i>Вълкова Е.Д., Господинова М.Д., Тодоров И.Т.</i> Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций	117
---	-----

Клинический случай

<i>Козлов С.С., Кокорева С.П., Вечеркин В.А., Котлова В.Б., Агишева Л.А., Склярова Е.А., Корпусова Т.А., Дрыжакова А.А.</i> Случай тяжелого осложненного течения тениаринхоза с атипичной локализацией гельминта	123
---	-----

Хроника	129
----------------------	-----

Правила для авторов	131
----------------------------------	-----

<i>Samojlova I.G.</i> Results of the survey of the physicians opinion on medical rehabilitation organization of children in Russian federation regions	83
<i>Gonchar N.V., Kir'yanova V.V., Lepikhina T.G., Razd'yakonova I.V., Grigor'ev S.G., Skripchenko N.V.</i> Rationality of the using of photochromotherapy in the complex treatment of acute intestinal infections in children	92
<i>Novikova A.F., Konstantinov D.Yu., Suzdaltsev A.A., Verbovoj A.F., Kosareva O.V.</i> Adiponectin level and severity of liver fibrosis in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome	98
<i>Luft V.M., Gusev D.A., Leonova O.N., Tretyakova P.N., Bobreshova T.Yu.</i> Syndrome of depletion in HIV infection: diagnostic criteria and modern correction options	103

Pharmacoeconomics

<i>Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Golobokov G.S.</i> Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients	110
---	-----

New in Diagnostics

<i>Vlkova E.D., Gospodinova M.D., Todorov I.T.</i> Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections	117
--	-----

Clinical Case

<i>Kozlov S.S., Kokoreva S.P., Vecherkin V.A., Kotlova V.B., Agisheva L.A., Sklyarova E.A., Korpusova T.A., Drijakova A.A.</i> A case of severe complicated course of Taenia saginata with atypical localization of the helminth	123
---	-----

Chronicle	129
------------------------	-----

Instruction to autor	131
-----------------------------------	-----

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ВЗРОСЛЫХ

Н.И. Брико¹, И. В. Фельдблюм², К.А. Субботина², А.В. Бикмиева², Н.Н. Цапкова¹, Е.А. Бойко^{1,3}

¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера, Пермь, Россия

³ Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью, Москва, Россия

Vaccinal prevention of infectious diseases in adults

N.I. Briko¹, I.V. Feldblum², K.A. Subbotina², A.V. Bikmieva², N.N. Tsapkova¹, E.A. Boiko^{1,3}

¹ First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

² Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner, Perm, Russia

³ Center for strategic planning and management of biomedical risks to health, Moscow, Russia

Резюме

В статье представлены результаты исследований зарубежных и отечественных авторов по иммунизации взрослого населения. Дан анализ состояния вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний у взрослых в различных странах мира (национальные рекомендации по иммунизации взрослых, охваты профилактическими прививками, механизмы финансирования). Обозначены задачи по совершенствованию иммунизации взрослого населения в России.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, взрослые, организационные принципы.

Abstract

The results of foreign and Russian author's researches about immunization of adult population are presented in article. The analysis of the vaccinal prevention state of infectious diseases in adults in different countries of the world (national guidance on adults immunization, coverage of preventive vaccinations, financing mechanisms) is given. The tasks of improving immunization in adult population of Russia are defined.

Key words: vaccinal prevention, adults, organizational principles.

Вакцинопрофилактика является одним из основных направлений профилактики инфекционных болезней и признана одним из крупнейших достижений XX в. Она рассматривается мировым сообществом как инструмент реализации концепции демографической политики, обеспечивающий снижение заболеваемости, смертности и активное долголетие. Научно обоснована значимость активной иммунизации против гриппа в системе смертности от болезней системы кровообращения, установлена ее роль в предупреждении злокачественных новообразований — рака шейки матки, ануса, вульвы, гепатокарциномы. Во всем мире вакцинация спасает 2–3 млн жизней ежегодно (ВОЗ и ЮНИСЕФ, 2005). Большинство стран мира, включая Россию, имеют надежные программы иммунизации детей, подкрепленные такими инициативами, как расширенная программа иммунизации и Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации.

В отличие от вакцинации детей, где отработаны организационные и методические принципы

иммунизации, вакцинации взрослого населения уделяется значительно меньше внимания, даже в развитых странах с сильной инфраструктурой здравоохранения. Как показали результаты выборочных социологических исследований, в которых приняли участие 33 страны с развитой экономикой, примерно две трети из них не имеют национальных календарей для иммунизации взрослого населения, большинство не проводят динамической оценки охвата взрослого населения профилактическими прививками и не имеют четкого механизма финансирования. Общее количество вакцин, рекомендуемых для иммунизации взрослых в различных странах, колеблется от 2 до 15, со средним значением 10. Отсутствует общая концепция иммунизации взрослых. Стратегия непрерывной вакцинации находится в зачаточном состоянии [1].

Между тем инфекции, контролируемые средствами специфической профилактики, представляют существенную угрозу для взрослого на-

селения, часто приводят к вспышкам с высоким уровнем заболеваемости и смертности. Каждый год более 50 000 взрослых в Соединенных Штатах Америки умирают от предотвратимых с помощью вакцин заболеваний. Заболевания, предупреждаемые с помощью вакцин, значительно чаще встречаются у взрослых, чем у детей. В последние годы среди взрослых в различных странах мира неоднократно наблюдались вспышки паротита (Германия, Нидерланды, Молдова, Ирландия, Чехия), кори (Греция, Испания, Швейцария, Великобритания, Германия, Хорватия, Болгария), коклюша (Ирландия, Эстония, Чехия) [2–4]. Кроме того, незащищенные взрослые, подвергаясь высокому риску заболевания, могут представлять источник инфекции для непривитых или не полностью иммунизированных детей.

Важность иммунизации взрослого населения, на наш взгляд, обусловлена целым рядом причин.

Во-первых, реализация концепции демографической политики, направленной на снижение смертности и активное долголетие, обусловила в глобальном масштабе постарение населения. За последние 45 лет средний возраст смерти во всем мире вырос на 20 лет [5]. Возрастная группа лиц старше 60 лет будет расти в 3,5 раза быстрее, чем население в целом, и, по прогнозам, к 2025–2040 гг. доля населения старше 65 лет увеличится до 30–50% [6–8]. К середине XXI в. каждый пятый житель планеты будет старше 60 лет [7]. Это обусловит увеличение случаев госпитализации, расходов на здравоохранение, повышение уровня смертности и снижение качества жизни. К 2050 г. численность пожилых людей в мире увеличится более чем в 2 раза и достигнет почти 2 100 000 000. Увеличение продолжительности жизни обусловит рост различных проблем со здоровьем среди взрослого населения, формирование когорты лиц с множеством хронических патологий и высокой смертностью. В свою очередь, доказано, что хронические заболевания имеют повышенный риск развития инфекционных заболеваний. В США, например, ежегодно умирает около 45 000 лиц от гриппа, регистрируется 44 000 случаев инвазивных пневмококковых инфекций, около 4000 случаев смерти от вируса папилломы человека [9]. В Нидерландах бремя болезни связано прежде всего с пневмококковой инфекцией у пожилых лиц из-за высокой смертности [10]. Более 80,0% лиц старше 65 лет в мире страдают тем или иным хроническим заболеванием, что само по себе является основанием для их приоритетной иммунизации как лиц ослабленных, подверженных высокому риску инфекционных заболеваний.

Во-вторых, с увеличением возраста наблюдается снижение как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Как следствие, изменяется способ-

ность реализовать иммунный ответ, как на возбудителя заболевания, так и на антигены, входящие в состав той или иной вакцины. Титры антител, формируемые у лиц пожилого возраста, на введение вакцин достоверно ниже, чем у молодых людей, а продолжительность иммунитета значительно короче («убывающий иммунитет») [11–15], что требует разработки специальных вакцин для пожилых людей, содержащих адъюванты, и особых схем иммунизации.

И наконец, в пользу необходимости иммунизации взрослого населения свидетельствуют такие факторы, как рост глобализации и утрата иммунитета, приобретённого в детском возрасте. Все больше и больше лиц путешествуют через границы и восприимчивы к инфекционным болезням, которые не являются эндемичными в их родной стране.

Перечень вакцин, рекомендованных для иммунизации взрослого населения, в различных странах существенно отличается. Наиболее часто рекомендуют вакцины против гриппа (90,9%), гепатита В (81,8%), пневмококковой инфекции (81,8%), столбняка (78,8%), дифтерии (78,8%). Реже используют БЦЖ-вакцину (30,3%), вакцины против эпидемического паротита (30,3%), папилломавирусной инфекции (15,0%) и герпеса Зостер (15,0%) [1].

Большинство стран рекомендуют иммунизацию не для всего взрослого населения, а для групп риска: пожилые люди; взрослые с хроническими заболеваниями, характеризующимися тяжёлым клиническим течением и высокой летальностью; поведенческие и профессиональные группы риска; инвалиды; мигранты; маргинальные группы населения и др.

Какие же прививки и почему необходимы взрослому населению в современных условиях? Вакцины, используемые для взрослого населения, можно разделить на пять групп.

1. Вакцины, используемые для поддержания иммунитета, приобретённого в детстве (бустер доза), — дифтерийный и столбнячный анатоксины, коклюшная вакцина, вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита.

2. Вакцины для пожилых людей: пневмококковая вакцина, вакцина против гриппа, вакцина против Herpes zoster.

3. Вакцины для взрослых групп риска — для лиц, которые по состоянию здоровья, во-первых, более восприимчивы к той или иной инфекции, а во-вторых, заболевание у них протекает достаточно тяжело. Это лица, страдающие хроническими заболеваниями легких, сердца, почек, поджелудочной железы, сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией и др., у которых и грипп, и пневмококковая инфекция встречаются достаточно часто, протекают тяжело, нередко приводя к ле-

тальному исходу. К этой же группе риска следует отнести беременных.

4. К группам профессионального и поведенческого риска относятся лица, которые подвержены риску заболевания в условиях своей профессиональной деятельности (работники образования, транспорта, лабораторий, медицинские работники, работники коммунальной службы, предприятий общественного питания) и девиантного поведения (потребители наркотиков; мужчины, имеющие половые контакты с мужчинами).

5. К группе риска инфицирования следует отнести также лиц, пребывающих в особых условиях организованных коллективов (армия, дома престарелых, учреждения ФСИН), проживающих на эндемичных территориях (клещевой энцефалит, туляремия и др.).

Основными прививками, которые рекомендованы взрослому населению большинства стран, являются прививки против дифтерии и столбняка, которые проводятся каждые 10 лет. Несмотря на то, что заболеваемость дифтерией и столбняком в Европе очень низкая (161 случай столбняка и 36 случаев дифтерии в год в среднем за 2009–2014 гг.), уровень защищенности взрослых от этих инфекций недостаточен. Прослеживается тенденция к увеличению с возрастом числа серонегативных лиц, что обусловлено утратой иммунитета со временем и отсутствием бустер-эффекта вследствие низкой циркуляции возбудителя в условиях спорадического уровня заболеваемости [16–18]. Аналогичная ситуация наблюдается и в России. Более 2,4 млн населения старше 18 лет не вакцинированы против дифтерии. Выявлена недостаточная защищенность от дифтерии лиц старших возрастных групп (50–59 лет, 60 лет и старше), где доля лиц с содержанием в сыворотке крови дифтерийного антитоксина в титре 1:20 и выше составила $89,5 \pm 0,38\%$ и $88,0 \pm 0,54\%$ соответственно [19]. Между тем эпидемическое неблагополучие по дифтерии в странах Азии, Африки и Южной Америки, случаи носительства токсигенных коринебактерий, регистрируемые среди взрослого населения, наблюдаемое увеличение адгезивных свойств коринебактерий требуют поддержания охвата прививками взрослых против дифтерии на высоком уровне (не менее 95,0–98,0%).

Для поддержания иммунитета, приобретённого в детстве, взрослое население должно быть привито против кори и краснухи. Сроки элиминации кори, запланированные на 2010–2015 гг., похоже, переместились в далёкое будущее. Уровень заболеваемости корью, зарегистрированный в Европе в 2016–2017 гг., расценен ВОЗ как эпидемический [2]. Большинство заболевших было зарегистрировано в Румынии (750 случаев), Италии (более 680 случаев) и Германии (более 400 случа-

ев). При этом 43,0% в структуре заболевших составили взрослые старше 20 лет [20]. Продолжается активизация эпидемического процесса кори и в нашей стране. Основная роль в поддержании заболеваемости корью в России также принадлежит социально-профессиональным группам — работники торговли, медицинские работники, работники образовательных учреждений и транспорта [21]. Основной причиной увеличения заболеваемости корью является низкий уровень защищенности взрослого населения. Чрезвычайно важна иммунизация подростков и женщин детородного возраста (не переболевших и не получивших две прививки) против краснухи, так как отсутствие защиты против краснухи у женщин детородного возраста чревато возникновением множественных врождённых дефектов и гибелью плода.

Рост заболеваемости коклюшем в последние годы среди новорожденных детей, вспышки коклюша в родильных домах с числом случаев от 2 до 26 [22], вовлечение в эпидемический процесс взрослых, тяжелое течение заболевания у детей до 1 года, подростков и взрослых диктуют необходимость иммунизации взрослого населения и против коклюша, тем более что фактический уровень заболеваемости среди взрослого населения в сотни раз превышает регистрируемый. Уровень серопротекции от коклюша взрослых, включая беременных, не превышает 20,0–30,0% [23], что обусловило введение в ряде стран для защиты новорожденных детей иммунизации беременных и взрослых в окружении новорожденных детей («технология кокона»). Эффективность иммунизации матери на 27–32-й неделях беременности в предупреждении заболеваемости у новорожденных составляет 89,0% [22]. Группами риска, подлежащими вакцинации против коклюша, в разных странах являются учащиеся средних специальных заведений, студенты вузов, медицинские работники, работники транспорта, сферы образования. Иммунизация медицинских работников против коклюша уже внедрена в ряде стран Европы (9 стран), Канаде, США, Австралии, Гонконге, Сингапуре, Коста-Рике, Аргентине, Уругвае и снижает риск внутрибольничного распространения коклюша с 49% до 2,0% [24, 25]. В России, к сожалению, последнюю прививку против коклюша ребенок получает в 3–4 года. С учетом продолжительности поствакцинального противококлюшного иммунитета, уже к 9–10 годам ребенок утрачивает иммунитет, и формируется значительная когорта лиц, восприимчивых к этой инфекции, среди подростков и взрослых, что приводит к активизации эпидемического процесса. Именно этот процесс мы и наблюдаем сегодня на территории нашей страны. Вышеизложенное диктует необходимость внесения изменений в Национальный

календарь прививок с включением ревакцинации школьников в 6–8 лет (в базовую часть календаря) и иммунизации групп риска (в календарь по эпидемическим показаниям).

Взрослые из группы риска развития инвазивных форм пневмококковых инфекций, профессиональных и поведенческих групп риска, а также лица, пребывающие в условиях организованных коллективов, должны быть привиты против пневмококковой инфекции. По данным ВОЗ, пневмококковая инфекция признается одной из самых опасных из всех предупреждаемых вакцинопрофилактикой и является важной причиной заболеваемости и смертности у лиц всех возрастов. *S. pneumoniae* является наиболее распространенной причиной бактериальной пневмонии у взрослых [26–28]. По оценкам экспертов ВОЗ, в Европе и США *S. pneumoniae* вызывает приблизительно 30,0–50,0% внебольничной пневмонии, требующей госпитализации взрослых лиц [29]. Исследованиями доказано, что риск развития пневмококковой инфекции повышается в несколько раз у пациентов с хроническими заболеваниями, также с увеличением количества фоновых заболеваний и возраста [30, 31, 32].

Прививки против пневмококковых инфекций взрослому населению включены сегодня в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, однако схемы вакцинации взрослых остаются предметом дискуссии экспертного сообщества. Для проведения вакцинации против пневмококковой инфекции зарегистрировано 3 вакцины: 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ13) с 2 мес. жизни; 10-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина для детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет; 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ23) для лиц старше 2 лет. Следует заметить, что тактика вакцинации взрослых остается предметом дискуссии экспертного сообщества. Конъюгированную вакцину для иммунизации взрослых используют Польша, Словакия, Словения и другие страны Европейского Союза, полисахаридную вакцину — Израиль, Япония, Германия, Италия и Швеция, комбинированную схему — Италия, Люксембург, Чехия, Франция и Греция [33].

Многочисленными исследованиями доказана хорошая переносимость и иммунологическая эффективность как полисахаридной, так и конъюгированной вакцин, при этом полисахаридная вакцина обеспечивает более высокое покрытие серотипов *S. pneumoniae*, но неэффективна у детей до 2 лет и иммунокомпрометированных лиц, также не вырабатывает иммунологическую память и не оказывает влияния на уровень носительства *S. pneumoniae*. На введение конъюгированной

вакцины вырабатывается хороший иммунный ответ у детей, начиная с 2-месячного возраста, и сохраняется иммунологическая память, вакцина также эффективна в снижении носительства *S. pneumoniae*.

Согласно международным требованиям по иммунизации против пневмококковой инфекции лиц старше 18 лет, рекомендуется использование комбинированной схемы вакцинации с применением конъюгированных и полисахаридных вакцин для иммунокомпрометированных лиц 19–64 лет, старше 65 лет и лиц из групп риска [34]. Некоторые страны используют ее и для иммунизации взрослого населения в целом, так как данная схема является эффективной, но дорогостоящей. [35]

В свете вышеизложенного подход к вакцинации взрослого населения должен быть дифференцированным в зависимости от наличия у пациента хронических соматических заболеваний и отсутствия/наличия иммунокомпрометирующих состояний. К категории иммунокомпрометированных лиц относятся лица с врожденными и приобретенными иммунодефицитами (в том числе с ВИЧ-инфекцией и ятрогенными иммунодефицитами); пациенты, страдающие нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью и которым требуется диализ; лица с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации); лица с подтеканием спинномозговой жидкости; лица, страдающие гемобластозами, получающие иммуносупрессивную терапию; лица с врожденной или приобретенной (анатомической или функциональной) аспенией; лица, страдающие гемоглобинопатиями (в том числе серповидно-клеточной анемией); лица, состоящие в листе ожидания на трансплантацию органов или после таковой [36]. К категории иммунокомпетентных лиц из групп риска относятся лица с хроническими бронхолегочными заболеваниями (ХОБЛ, бронхиальная астма при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии, при длительном приеме системных ГКС и др.); лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ИБС, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.); лица с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); больные сахарным диабетом; лица, находящиеся в специальных условиях пребывания: военнослужащие (не менее чем за 1 месяц до призыва), находящиеся в местах заключения, пребывающие в социальных учреждениях — домах инвалидов, домах сестринского ухода, интернатах и т.д.); лица, страдающие алкоголизмом; курильщики; работники вредных для дыхательной системы производств; медицинские работники; реконвалесценты острого среднего отита, менингита, пневмонии. В международных

рекомендациях вакцинация ПКВ13 является прерогативой детского возраста, ППСВ23 используется для взрослых, последовательная вакцинация ПКВ13 и ППСВ23 иммунокомпрометированных пациентов является стандартной международной практикой.

Учитывая существенное снижение циркуляции серотипов пневмококков, входящих в ПКВ13, которое произошло за счет массовой вакцинации детей первых лет жизни, в странах Западной Европы в рамках схем вакцинации людей старше 65 лет рекомендовано использовать ППСВ23. В Германии постоянный комитет по вакцинации (STIKO) при пересмотре календаря прививок в 2016 г. сохранил рекомендацию по вакцинации ППСВ23 всех взрослых людей в возрасте старше 60 лет, а также не рекомендовал последовательную вакцинацию ПКВ13 и ППСВ23 в качестве стандартной вакцинации для пожилых людей, исходя из результатов фармакоэкономического моделирования [37]. В Великобритании на этом же основании рекомендовано сохранить ППСВ23 для групп риска и лиц старше 65 лет в ближайшие несколько лет с учетом дополнительных 11 серотипов, входящих в состав вакцины. Эффективно вытесняя вакцинные серотипы из циркуляции, ПКВ оказывают гораздо более широкое воздействие на микробное сообщество, чем предполагалось ранее, вакцинация ПКВ способствовала распространению новых или минорных пневмококковых клонов и увеличивала клональное разнообразие пневмококков не только у вакцинированных, но и у невакцинированных лиц [38].

Как за рубежом, так и в России накоплено достаточное количество данных, свидетельствующих о клинической эффективности вакцинации ПКВ13 и ППСВ23 взрослых из групп риска и пожилых людей.

Несмотря на убедительные данные по эффективности и безопасности пневмококковых вакцин, общий охват населения РФ иммунизацией от ПИ на текущий момент составляет менее 1,0%, при целевом показателе охвата прививками пациентов из групп риска — 10,0%. Между тем уровень охвата вакцинацией в США ПКВ13 в 2016 г. лиц старше 65 лет достиг 40%. В странах Европы уровень охвата вакцинацией пожилых лиц (60 лет и старше) различается. Наиболее высокие показатели охвата отмечены в Испании и Великобритании (более 70,0%), в то же время во Франции он составляет всего 5,0% [39].

Одним из основных недооценённых инфекционных заболеваний в мире является грипп. Ежегодно в мире гриппом болеют 3–5 млн человек, 250 000–500 000 человек умирают [40]. В странах Европейского Союза (ЕС) ежегодно регистрируется более 400 000 заболеваний и до 1200 случаев

смерти. В России по итогам 2016 г. заболеваемость гриппом составила 60,5 на 100 тыс. населения, зарегистрировано 623 летальных исхода. Наиболее эффективным средством борьбы с этим недугом остается вакцинопрофилактика. Профилактическая эффективность противогриппозных прививок (при совпадении штаммового состава гриппозных вакцин с циркулирующими в данном сезоне) составляет в группе лиц до 65 лет 70,0–90,0%, среди пожилых — 60,0–70,0%. По оценке ВОЗ, для предотвращения эпидемии охват населения прививками против гриппа должен быть не менее 30,0%, а в группах риска — не менее 75,0%. В целом, наблюдается общая тенденция увеличения охвата прививками в глобальном масштабе, однако единственной страной, которая достигла целевого показателя ВОЗ по охвату прививками лиц старше 65 лет, являются Нидерланды, где охват прививками составил 82,0%. [41].

В России профилактические прививки против гриппа взрослому населению включены в Национальный календарь профилактических прививок. Используются на практике целый ряд отечественных гриппозных вакцин: трехвалентные цельновирионные, расщепленные и субъединичные вакцины. Разработаны и в ближайшее время будут внедрены в практику четырехвалентные вакцины. Охват населения профилактическими прививками против гриппа в России достиг по итогам 2017 г. более 40,0%.

В большинстве стран ЕС взрослое население прививается против опоясывающего герпеса. Согласно глобальной статистике, 95% людей старше 50 лет имеют иммунитет против ветряной оспы, и, следовательно, несут риск реактивации вируса с развитием опоясывающего герпеса в пожилом возрасте. Риск развития Herpes zoster у взрослых в промышленно развитых странах колеблется от 20,0–35,0% у лиц старше 50 лет до 50,0% у лиц старше 80 лет, в 13,0–40,0% случаев возникают осложнения [42]. Эффективность вакцинации взрослых против опоясывающего лишая в странах ЕС колеблется от 70,0% в группе лиц 50–59 лет до 66,0% у лиц старшего возраста. Однако, несмотря на более низкую профилактическую эффективность данной вакцины, качество жизни пожилых людей улучшается существенно. В России прививки взрослому населению против Herpes zoster не проводятся.

В условиях прогнозируемой активизации эпидемического процесса менингококковой инфекции и тяжести клинического течения взрослые профессиональных групп риска должны быть привиты поливалентными вакцинами (А, С, Y и W135) против менингококковой инфекции. К группам риска заболеваемости менингококковой инфекцией следует отнести призывников (заболева-

емость в 3–4 раз превышает заболеваемость в популяции в целом); студентов, проживающих в общежитиях, лиц, привлеченных к надзору и контролю в области гражданской обороны, защиты населения и территорий от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера, обеспечения пожарной безопасности и безопасности людей на водных объектах; ВИЧ-инфицированных (заболеваемость в 5–24 раза превышает заболеваемость среди ВИЧ-негативных); путешественников, медицинских работников, лиц с первичным иммунодефицитом, трансплантацией стволовых клеток, аспления, онкологическими заболеваниями, трансплантацией органов, хронической почечной недостаточностью; лиц, принимающих иммуносупрессивные препараты; всех иммунокомпрометированных лиц. Вакцинация уже сегодня используется в ряде стран мира (США, Канаде, Австралии, Новой Зеландии и в ряде европейских стран) [43–50]. В России, к сожалению, она пока не включена в Национальный календарь профилактических прививок, однако эпидемическая ситуация требует регламентации в нормативных документах групп риска по менингококковой инфекции с последующей их иммунизацией.

В 86 странах мира рекомендована иммунизация против папилломавирусной инфекции, направленной на предупреждение в первую очередь рака шейки матки. Из 65 государств Европы 30 внедрили прививку против ВПЧ в Национальный календарь прививок. В Румынии, Латвии, Словении и некоторых других странах программы иммунизации против ВПЧ проводятся бесплатно [51]. ВОЗ рекомендует в качестве целевой группы для плановой ВПЧ-вакцинации детей и подростков в пред- или начальной стадии сексуальной активности, в возрасте 9–13 лет. Во многих странах проводятся программы наверстывающей вакцинации молодых женщин до 26 лет, в некоторых странах возрастная граница смещена на более старший возраст. В 16 странах проводится гендернейтральная тактика иммунизации, то есть прививаются не только девочки, но и мальчики, что предупреждает развитие таких злокачественных новообразований, как рак пениса, орофарингеальный рак, анальный рак. Кроме того, вакцинация мальчиков существенно сокращает число источников возбудителя инфекции в популяции и увеличивает профилактический эффект иммунизации в целом.

В России, к сожалению, прививки против ВПЧ-инфекции пока не включены в Национальный календарь профилактических прививок. В ряде субъектов РФ (Московская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Санкт-Петербург, Пермский край и др.) они проводятся в рамках региональных календарей профилактических прививок и программ иммунизации и уже про-

демонстрировали убедительную эффективность в краткосрочных показателях оценки — снижении заболеваемости аногенитальными бородавками. Между тем необходимость иммунизации взрослых против ВПЧ-инфекции продиктована интенсивной диссеминацией ВПЧ среди населения (инфицированность составляет 13,0–40,0%), многообразием клинических форм инфекции и невозможностью нейтрализации источников инфекции, высокой контагиозностью и неконтролируемостью путей передачи. Заболеваемость раком шейки матки в России растёт, смертность от злокачественных новообразований стабильно занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний, в структуре инвалидности рак шейки матки составляет 83,4%. Между тем результаты многих клинических исследований (Финляндия, Австрия) подтверждают эффективность вакцинации женщин в возрасте до 45 лет в профилактике различной патологии шейки матки. Таким образом, согласно многим международным рекомендациям, любой визит женщины в возрасте до 45 лет к гинекологу может быть поводом для обсуждения вакцинации против ВПЧ.

Иммунизация взрослого населения на эндемичных территориях включает прежде всего прививки против клещевого энцефалита, туляремии и других инфекций. Клещевой энцефалит является возрастающей проблемой общественного здравоохранения в Центральной, Северной и Восточной Европе, в том числе в Чехии, Эстонии, Венгрии, Литве, Польше, Латвии, Румынии, Словакии, Словении. На национальном уровне вакцинация против клещевого энцефалита рекомендована в Чехии, Словении, Эстонии и Латвии. Охват прививками составляет от 0,8% в Польше до 16,0% в Чехии [52–54]. В России прививки против клещевого энцефалита включены в Национальный календарь профилактических прививок (раздел по эпидемическим показаниям) и обеспечиваются, в основном, за счёт средств регионального бюджета, промышленных предприятий и собственных средств граждан.

В отличие от вакцинопрофилактики детей, вакцинопрофилактика взрослого населения не обеспечена организационно. В медицинских организациях, обслуживающих взрослое население, отсутствуют кабинеты иммунопрофилактики, ответственные за организацию прививочной работы. Страдает система учёта и отчетности по профилактическим прививкам. Оценка документированной привитости у взрослых, как в глобальном масштабе, так и в странах ЕС, проводится ограниченно, за исключением прививок против гриппа, при которых мониторинг охвата осуществляется в 96,7% европейских стран. В 11 из 33 стран ЕС осуществляется контроль охвата прививками

против гепатита В, в 8 — против столбняка, в 6 — против дифтерии и пневмококковой инфекции [1]. Целесообразно создание единой базы данных по охвату прививками взрослого населения с разработкой компьютерных реестров иммунизации (компьютерной иммуноотеки). Поскольку иммунизация взрослого населения при большинстве инфекций предусматривает иммунизацию групп риска, охват иммунизацией в этих группах имеет решающее значение. К сожалению, только в 4 из 25 стран ЕС, принявших участие в исследовании, собирают данные об иммунизации групп риска. В настоящее время в Европе защищен проект European Vaccination Coverage Collection System (EVACO) для получения достоверных данных по привитости населения. Не предусмотрен контроль охвата иммунизацией взрослых из групп риска и в нашей стране.

Остается нерешенным вопрос вакцинации маргинальных групп населения (цыгане, люди, не привитые по религиозным убеждениям). В последние годы резко увеличилась значимость процессов миграции населения, что также затрудняет полноценное проведение мероприятий по вакцинопрофилактике.

Россия занимает третье место в мире по числу иностранных мигрантов. Миграция определяет прирост населения на 250 000—300 000 человек в год. В 2016 г. численность граждан, имевших действующее разрешение на работу в России, составила 143,9 тыс. человек, из которых 76,6% — граждане из стран дальнего зарубежья (Китай — 110,2 тыс. человек, КНДР — 20,2 тыс., Вьетнам — 8,7 тыс., Турция — 6,9 тыс., США — 0,7 тыс.), 17,4% — из стран СНГ [55].

В целях увеличения охвата прививками труднодоступных групп взрослого населения необходимо организовать вакцинацию при любом посещении медицинской организации (при диспансерном осмотре, при обращении за медицинской помощью, при плановых посещениях поликлиник с детьми, при посещении женских консультаций или при выписке из родильного дома), при заключении брака, при оформлении временного или постоянного гражданства РФ мигрантами, беженцами, при оформлении пенсионных пособий [56].

Многие европейские страны, включая Россию, не имеют национальных рекомендаций по иммунизации взрослого населения. Большинство стран рекомендуют прививки только для групп риска [57—59]. Только 38,7% европейских стран с развитой экономикой имеют комплексный график иммунизации взрослых [1]. Имеются комплексные рекомендации по иммунизации взрослого населения в США и Австралии, которые ежегодно обновляются. Созданы рекомендации для специальных групп взрослого населения: беременных, кормя-

щих грудью, подростков, наркоманов, медицинских работников.

В медицинских организациях отсутствует объективная информация по потребностям в иммунобиологических лекарственных препаратах (ИЛП) в разрезе возрастнo-половых и профессиональных групп, что приводит к распределению вакцин органами Управления здравоохранением пропорционально прикрепленному к ним населению, без учета фона инфицированности и имеющегося у пациентов иммунитета после перенесённых заболеваний.

Не отработаны механизмы финансирования профилактических прививок взрослым. Финансирование программ иммунизации представляет собой автономное решение каждой отдельно взятой страны. Как показали проведенные исследования, в 86,7% стран ЕС прививки против гриппа финансируются государством, в 10,0% — присутствуют государственное и частное финансирование, в 3,3% — никаких средств не предусмотрено. Большинство рекомендуемых для взрослых вакцин финансируются через общественные фонды. Вакцины против ветряной оспы (41,7%), пневмококковой инфекции (26,7%), полиомиелита (50,0%), коклюша (40,0%), эпидемического паротита (25,0%) и ВПЧ-инфекции (33,3%) не имеют финансирования для взрослых в 25,0% европейских стран с развитой экономикой [1]. В США прививки против опоясывающего лишая, коклюша, папилломавирусной инфекции требуют, как правило, значительных затрат пациентов [60]. Между тем эффективный механизм финансирования вакцинации взрослых является важной частью комплексной стратегии иммунизации. В целях обеспечения равной доступности вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, для каждого жителя нашей страны необходимо расширять частный рынок вакцинопрофилактики, продолжить практику осуществления вакцинопрофилактики в рамках федеральных и региональных программ, предоставить регионам право за счет местных бюджетов расширять Национальный календарь прививок, дополняя его зарегистрированными в России и актуальными для регионов вакцинами. Необходимо шире привлекать внебюджетные, негосударственные средства (страховые, благотворительные фонды, средства предприятий и учреждений, личные средства граждан), а также средства ФОМС, ФДС, пенсионного фонда к финансированию региональных программ вакцинопрофилактики.

Отсутствует должная информированность взрослого населения о профилактических прививках, приверженность к вакцинопрофилактике медицинских работников. Стандарты иммунизации взрослого населения не включены в учебные

программы медицинских образовательных учреждений. Требуют совершенствования коммуникационные стратегии обеспечения информированности населения и медицинских работников. Необходимо внести изменения в действующие законодательные акты, регламентирующие ответственность за отказ от профилактических прививок (штрафы, невыплата пособия по больничному листу и др.) и актуализировать формы и процедуры информированного согласия и отказа от необходимых профилактических прививок [61].

Таким образом, вакцинация взрослых является наиболее эффективной мерой профилактики, сохраняя жизни и предотвращая страдания. Улучшение организационных основ вакцинопрофилактики взрослого населения приведёт к снижению заболеваемости и смертности при многих заболеваниях, предотвратит госпитализацию и уменьшит экономические затраты. Одним из основных важных результатов вакцинопрофилактики инфекционных болезней у взрослого населения является улучшение качества жизни, в том числе пожилых людей, которые особенно уязвимы для развития тяжелой инфекционной патологии. Для совершенствования вакцинопрофилактики взрослых и повышения уровня охвата взрослых профилактическими прививками необходимо разработать стратегический план Национальной иммунизации взрослого населения, направленный на преодоление трёх основных барьеров: недооценку прививок взрослому населению законодательной и исполнительной властью, органами и учреждениями здравоохранения и Роспотребнадзора; отсутствие доступности прививок для взрослого населения и отсутствие их адекватного финансирования.

Литература

1. Wu, L.A., Kanitz, E., Crumly, J. et al. *Int J Public Health* (2013) 58: 865. <https://doi.org/10.1007/s00038-012-0438-x>
2. Otto W, Mankertz A, Santibanez S, et al. Ongoing outbreak of mumps affecting adolescents and young adults in Bavaria, Germany, August to October 2010. *Euro Surveill.* 2010;15:21–4.
3. Monsel G, Rapp C, Duong TA, et al. Measles in adults: an emerging disease not sparing medical staff. *Ann Dermatol. Venereol.* 2011;138:107–10.
4. Barret AS, Ryan A, Breslin A, et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January–June 2010. *Euro Surveill.* 2010;15:3–7.
5. Всемирный доклад о старении и здоровье. Всемирная организация здравоохранения, 2016 г. Ссылка активна на 22.01.2018 г. — http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1
6. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the antivaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine* 2009;27(25–26):3240–4.
7. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). 2015. http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf. Zugriffen: 20.2.2017.
8. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine*. 2009;27:3240–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.069>.
9. Pham H, Geraci SA, Burton MJ., CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Adult immunizations: update on recommendations. *Am J Med.* 2011;124:698–701. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.032>.
10. Kristensen M, van Lier A, Eilers R, et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. *Vaccine*. 2016;34:942–9.
11. Hutt, H.J., Bennerscheidt, P., Thiel, B. et al. *Med Klin* (2010) 105: 802. <https://doi.org/10.1007/s00063-010-1137-0>
12. Grimpel E, von Sonnenburg F, Snger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM, et al. Combined reduced-antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005;23:3657–67.
13. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine*. 2004;22:305–8.
14. Hoel T, Wolter JM, Schuerman LM. Combined diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for tetanus-prone wound management in adults. *Eur J Emerg Med.* 2006;13:67–71.
15. Vellinga A, Van DP, Joossens E, et al. Response to diphtheria booster vaccination in healthy adults: vaccine trial. *BMJ.* 2000;320:217.
16. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clinical & Experimental Immunology.* 2017;187:93–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12822>.
17. Wicker S, Maltezu HC. Vaccine-preventable diseases in Europe: where do we stand? *Expert Rev Vaccines.* 2014; <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.933077>.
18. Di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, et al. Comparative seroepidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. *Epidemiol Infect.* 2013;141:132–42.
19. Максимова, Н.М. Дифтерия в России в 21 веке / Н.М. Максимова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2017. — № 5 (96). — С. 4–15.
20. Kunze, U. & Groman, E. *Vienna Med Wochenschr* (2017). <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0598-7>
21. Корь в России: проблемы ликвидации / под ред. Г.Г. Онищенко, А.Ю. Поповой, В.А. Алешкина. — М.: Династия, 2017.
22. Maltezu HC., Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *Journal of Hospital Infection;* 85 (2013): 243–248
23. Фельдблюм, И.В. Состояние противодифтерийного, противостолбнячного и противоклошного иммунитета у взрослых в современных условиях / И.В. Фельдблюм [и др.] // Российский иммунологический журнал. — 2017. — № 11 (20). — С. 64–69.
24. A. Calugar, IR, Ortega-Sanchez, T, Tiwari, L, Oakes, JA, Jahre, TV. Murphy Nosocomial pertussis: cost of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis.* 2006; 42: 981–988.
25. Greer, AL, Fisman, DN. Keeping vulnerable children safe from pertussis: preventing nosocomial pertussis transmis-

sion in the neonatal intensive care unit *Infect Control. HospEpidemiol.* 2009; 30 (11) (2009), pp. 1084 – 1089

26. Welte, T, Torres, A, Nathwani, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax.* 2012; 67: 71-79. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>

27. Биличенко, Т.Н. Частота пневмококковой пневмонии у взрослых больных терапевтических стационаров на трех территориях Российской Федерации / Т.Н. Биличенко [и др.] // Пульмонология. — 2013. — № 4. — С. 29–36.

28. Leon Peto, Behzad Nadjm, Peter Horby, Ta Thi Dieu Ngan, Rogier van Doorn, Nguyen Van Kinh, Heiman F. L. Wertheim. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2014; 108: 326 – 337. <https://doi.org/10.1093/trstmh/tru058>

29. Пневмококковые вакцины: документ по позиции ВОЗ, 2012 год. Еженедельный эпидемиологический бюллетень 6 апреля 2012 г., 87-й год №14, 2012, 87, 129-144. Ссылка активна на 22.01.2018 г. — http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_pneumococcal_2012_RU.pdf

30. Kimberly M. Shea, John Edelsberg, Derek Weycker, Raymond A. Farkouh, David R. Strutton, Stephen I. Pelton. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014; May 27;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>

31. van Hoek A et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect.* 2012; 65(1): 17-24. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.02.017>

32. S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine.* 2015;373:415-427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500245>

33. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Доступно на: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/schedules>

34. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Vaccination. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>

35. Home Australian Immunisation Handbook The National Immunisation Program/ Доступно на: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>

36. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>

37. Falkenhorst G et al Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany, *Bundesgesundheitsbl* 2016;59:1623 – 1657

38. Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, et al. Increased Invasive Pneumococcal Disease, North East England, UK. *Emerging Infectious Diseases.* 2017;23(1):122-126. doi:10.3201/eid2301.160897.

39. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции : междисциплинарное учебное пособие для врачей / под ред. Н.И. Брико. — М.: Ремедиум Поволжье, 2017.

40. World Health Organization (WHO). Fact sheet Influenza No. 211. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en>.

41. Muller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection* 2007;35(5):308 – 19.

42. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *TherAdv Vaccines.* 2015;4:109 – 20. <https://doi.org/10.1177/2051013615599151>.

43. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep.* 2009 Sep 4;58(RR-11):1-166.

44. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, Ortega-Sanchez IR, Martin SW. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1189 – 1194. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6543a3>

45. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014 Jul 1;59(1):144.

46. Canadian Immunization Guide: Part 3 – Vaccination of Specific Populations. Доступно на: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#p3c7t5>

47. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Доступно на: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/Handbook10-home>

48. Immunisation Handbook 2017. Доступно на: www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2017-may17-v2.html

49. van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA, Struben VMD, Anderson AS, Eiden J, et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Aug;23(8):573.e1-573.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.008.

50. Wiedermann, U., Sitte, H.H., Burgmann, H. et al. *Wien Klin Wochenschr* (2016) 128(Suppl 4): 337. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1033-6>

51. O'Flanagan D, Cotter S, Mereckiene J. Finalised report on the decision making process, modalities of implementation and current country status for the introduction of human papillomavirus and rotavirus vaccination into national immunisation programmes in Europe. *VENICE II Work package.* No. 3; 2010. Available from: <http://venice.cineca.org/Venice2 WP3 Report December2010.pdf> [cited September 2011].

52. Kollaritsch H, Chmelik V, Dontsenko I, Grzeszczuk A, Kondrusik M, Usonis V, et al. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine* 2011;29(28):4556 – 64.

53. Stefanoff P, Polkowska A, D'Ancona F, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, et al. Tick-borne encephalitis surveillance systems and vaccination recommendations in UE/EEA, 2009. Collaboration between VENICE II project and ECDC. Available from: <http://venice.cineca.org/final report TBE 19-01-2011.pdf> [cited September 2011].

54. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Dematte L, et al. Reliable surveillance of tick-

borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011;29(6):1283–8.

55. Труд и занятость в России. 2017: Стат.сб./Росстат-Т78 М., 2017.

56. Костинов, М.П. Возможности усовершенствования вакцинопрофилактики в современной России / М.П. Костинов, И.В. Лукачев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2016. — № 4. — С. 60–65.

57. VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points, Kanitz EE, Wu LA, Giambra C, et al. Variation in adult vaccination policies across Europe: an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*. 2012;30:5222–8.

58. European Federation of Internal Medicine ADVICE Working Group, Ozisik L, Tanriover TM, Rigby S. ADVICE for a healthier life: adult vaccination campaign in Europe. *Eur J. Intern Med*. 2016;33:14–20.

59. Wu LA, Kanitz E, Crumly J, et al. Adult immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *Int J Public Health*. 2013;58:865–74. <https://doi.org/10.1007/s00038-012-0438-x>.

60. Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: Standards for Adult Immunization Practice. *Public Health Rep*. 2014 Mar-Apr; 129(2): 115–123. doi: 10.1177/003335491412900203

61. Баранов, А.А. Правовые и этические основы информированного согласия на вакцинацию в России: необходимость изменения подхода / А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2016. — № 13 (2). — С. 116–130.

References

1. Wu, LA., Kanitz, E., Crumly, J. et al. *Int J Public Health* (2013) 58: 865. <https://doi.org/10.1007/s00038-012-0438-x>

2. Otto W, Mankertz A, Santibanez S, et al. Ongoing outbreak of mumps affecting adolescents and young adults in Bavaria, Germany, August to October 2010. *Euro Surveill*. 2010;15:21–4.

3. Monsel G, Rapp C, Duong TA, et al. Measles in adults: an emerging disease not sparing medical staff. *Ann Dermatol. Venereol*. 2011;138:107–10.

4. Barret AS, Ryan A, Breslin A, et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January–June 2010. *Euro Surveill*. 2010;15:3–7.

5. Worldwide report about aging and health. World Health Organization. 2016. *Ssylka aktivna na 22.01.2018 g.* (In Russ.) http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/186463/10/9789244565049_rus.pdf?ua=1

6. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the antivaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine* 2009;27(25–26):3240–4.

7. United Nations Department of Economic and Social Affairs. Population Division. World population ageing 2015 (ST/ESA/SER.A/390). 2015. http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf. Zugriffen: 20.2.2017.

8. Poland GA, Jacobson RM, Ovsyannikova IG. Trends affecting the future of vaccine development and delivery: the role of demographics, regulatory science, the anti-vaccine movement, and vaccinomics. *Vaccine*. 2009;27:3240–4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.069>.

9. Pham H, Geraci SA, Burton MJ., CDC Advisory Committee on Immunization Practices. Adult immunizations: update on recommendations. *Am J Med*. 2011;124:698–701. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2010.07.032>.

10. Kristensen M, van Lier A, Eilers R, et al. Burden of four vaccine preventable diseases in older adults. *Vaccine*. 2016;34:942–9.

11. Hutt, H.J., Bennerscheidt, P., Thiel, B. et al. *Med Klin* (2010) 105: 802. <https://doi.org/10.1007/s00063-010-1137-0>

12. Grimpel E, von Sonnenburg F, Snger R, Abitbol V, Wolter JM, Schuerman LM, et al. Combined reduced-antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and polio vaccine (dTpa-IPV) for booster vaccination of adults. *Vaccine* 2005;23:3657–67.

13. Van Damme P, Burgess M. Immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in adults. *Vaccine*. 2004;22:305–8.

14. Hoel T, Wolter JM, Schuerman LM. Combined diphtheria-tetanus-pertussis vaccine for tetanus-prone wound management in adults. *Eur J Emerg Med*. 2006;13:67–71.

15. Vellinga A, Van DP, Joossens E, et al. Response to diphtheria booster vaccination in healthy adults: vaccine trial. *BMJ*. 2000;320:217.

16. Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clinical & Experimental Immunology*. 2017;187:93–9. <https://doi.org/10.1111/cei.12822>.

17. Wicker S, Maltezou HC. Vaccine-preventable diseases in Europe: where do we stand? *Expert Rev Vaccines*. 2014; <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.933077>.

18. Di Giovine P, Kafatos G, Nardone A, et al. Comparative seroepidemiology of diphtheria in six European countries and Israel. *Epidemiol Infect*. 2013;141:132–42.

19. Maksimova N.M., Yakimova T.N., Markina S.S., Yatskovskii K.A., Adugyuzelov S.E. Diphtheria in Russia in XXI century. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2017; 5(96): 4–15. (In Russ.)

20. Kunze, U. & Groman, E. *Vienna Med Wochenschr* (2017). <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0598-7>

21. Measles in Russia: problems of liquidation. Pod red. Onishchenko G.G., Popovoi A.Yu., Aleshkina V.A. M.: Izdatel'stvo Dinastiya; 2017. (In Russ.)

22. Maltezou HC., Ftika L, Theodoridou M. Nosocomial pertussis in neonatal units. *Journal of Hospital Infection*; 85 (2013): 243–248

23. Fel'dblyum I.V., Subbotina K.A., Nikolaeva A.M., Sosnina O.YU., Vyaznikova T.V., Markovich N.I. The situation about diphtheria, tetanus and pertussis immunity in adults in the modern conditions. *Rossiiskij immunologicheskij zhurnal*. 2017; 11(20) № 1: 64–69

24. A. Calugar, IR, Ortega-Sanchez, T, Tiwari, L, Oakes, JA, Jahre, TV. Murphy Nosocomial pertussis: cost of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006; 42: 981–988.

25. Greer, AL, Fisman, DN. Keeping vulnerable children safe from pertussis: preventing nosocomial pertussis transmission in the neonatal intensive care unit *Infect Control. Hosp Epidemiol*. 2009; 30 (11) (2009), pp. 1084–1089

26. Welte, T, Torres, A, Nathwani, D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax*. 2012; 67: 71–79. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.129502>

27. Bilichenko T.N., Argunova A.N., Antonova O.A., Solov'ev K.I., Gladin S.A., Nikitina N.N., Lyamin A.V., Chigishchev A.P., Puchkina N.E. The frequency of pneumococ-

cal pneumonia in adult patients of therapeutic hospitals in the three territories of the Russian Federation. *Pul'monologiya*. 2013;4: 29-36. (In Russ.)

28. Leon Peto, Behzad Nadjm, Peter Horby, Ta Thi Dieu Ngan, Rogier van Doorn, Nguyen Van Kinh, Heiman F. L. Wertheim. The bacterial aetiology of adult community-acquired pneumonia in Asia: a systematic review. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2014; 108: 326–337. <https://doi:10.1093/trstmh/tru058>

29. Pneumococcal vaccines: document of position WHO. 2012. *Ezhenedel'nyi epidemiologicheskii byulleten'* 6 aprelya 2012 g., 87-i god № 14, 2012, 87, 129-144. *Ssylka aktivna na 22.01.2018 g.* (In Russ.)

30. Kimberly M. Shea, John Edelsberg, Derek Weycker, Raymond A. Farkouh, David R. Strutton, Stephen I. Pelton. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014; May 27;1(1):ofu024. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofu024>

31. van Hoek A et al. The effect of underlying clinical conditions on the risk of developing invasive pneumococcal disease in England. *J Infect*. 2012; 65(1): 17-24. <https://doi:10.1016/j.jinf.2012.02.017>

32. S. Jain, W.H. Self, R.G. Wunderink, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Adults. *The New England Journal of Medicine*. 2015;373:415-427. <https://doi:10.1056/NEJMoa1500245>

33. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2017 global summary. Доступно на: <http://apps.who.int/immunizationmonitoring/globalsummary/schedules>

34. National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Division of Bacterial Diseases. Pneumococcal Vaccination. Доступно на: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/vaccination.html>

35. Home Australian Immunisation Handbook The National Immunisation Program/ Доступно на: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/national-immunisation-program-schedule>

36. Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP. Доступно на: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>

37. Falkenhorst G et al Background paper to the updated pneumococcal vaccination recommendation for older adults in Germany. *Bundesgesundheitsbl* 2016;59:1623–1657

38. Houseman C, Hughes GJ, Chapman KE, et al. Increased Invasive Pneumococcal Disease, North East England, UK. *Emerging Infectious Diseases*. 2017;23(1):122-126. doi:10.3201/eid2301.160897.

39. Epidemiology, clinic and prevention of pneumococcal infection. *Mezhdistsiplinarnoe uchebnoe posobie dlya vrachev*. Pod red. Briko N.I. M.: Izdatelstvo Remedium Povolzhe; 2017. (In Russ.)

40. World Health Organization (WHO). Fact sheet Influenza No. 211. 2009. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en>.

41. Muller D, Szucs TD. Influenza vaccination coverage rates in 5 European countries: a population-based cross-sectional analysis of the seasons 02/03, 03/04 and 04/05. *Infection* 2007;35(5):308–19.

42. Johnson RW, Alvarez-Pasquin M, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *TherAdv Vaccines*. 2015;4:109–20. <https://doi:10.1177/2051013615599151>.

43. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, et al. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of

the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009 Sep 4;58(RR-11):1-166.

44. MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, Ortega-Sanchez IR, Martin SW. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1189–1194. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6543a3>

45. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1;59(1):144.

46. Canadian Immunization Guide: Part 3 – Vaccination of Specific Populations. Доступно на: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html#p3c7t5>

47. The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Доступно на: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/content/Handbook10-home>

48. Immunisation Handbook 2017. Доступно на: www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2017-may17-v2.html

49. van Ravenhorst MB, Bijlsma MW, van Houten MA, Struben VMD, Anderson AS, Eiden J, et al. Meningococcal carriage in Dutch adolescents and young adults; a cross-sectional and longitudinal cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Aug;23(8):573.e1-573.e7. doi: 10.1016/j.cmi.2017.02.008.

50. Wiedermann, U., Sitte, H.H., Burgmann, H. et al. *Wien Klin Wochenschr* (2016) 128(Suppl 4): 337. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1033-6>

51. O'Flanagan D, Cotter S, Mereckiene J. Finalised report on the decision making process, modalities of implementation and current country status for the introduction of human papillomavirus and rotavirus vaccination into national immunisation programmes in Europe. VENICE II Work package. No. 3; 2010. Available from: <http://venice.cineca.org/Venice2 WP3 Report December2010.pdf> [cited September 2011].

52. Kollaritsch H, Chmelik V, Dontsenko I, Grzeszczuk A, Kondrusik M, Usonis V, et al. The current perspective on tick-borne encephalitis awareness and prevention in six Central and Eastern European countries: report from a meeting of experts convened to discuss TBE in their region. *Vaccine* 2011;29(28):4556–64.

53. Stefanoff P, Polkowska A, D'Ancona F, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, et al. Tick-borne encephalitis surveillance systems and vaccination recommendations in UE/EEA, 2009. Collaboration between VENICE II project and ECDC. Available from: <http://venice.cineca.org/final report TBE 19-01-2011.pdf> [cited September 2011].

54. Stefanoff P, Polkowska A, Giambi C, Levy-Bruhl D, O'Flanagan D, Dematte L, et al. Reliable surveillance of tick-borne encephalitis in European countries is necessary to improve the quality of vaccine recommendations. *Vaccine* 2011;29(6):1283–8.

55. Work and employment in Russia. 2017: Stat.sb./Rosstat-T78 M., 2017 (In Russ.)

56. Kostinov M.P., Lukachev I.V. The abilities of improving vaccinal prevention in modern Russia. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2016; 4: 60-65. (In Russ.)

57. VENICE (Vaccine European New Integrated Collaboration Effort) National Gatekeepers, Contact Points, Kanitz EE, Wu LA, Giambia C, et al. Variation in adult vaccination

policies across Europe; an overview from VENICE network on vaccine recommendations, funding and coverage. *Vaccine*. 2012;30:5222–8.

58. European Federation of Internal Medicine ADVICE Working Group, Ozisik L, Tanriover TM, Rigby S. ADVICE for a healthier life: adult vaccination campaign in Europe. *Eur J. Intern Med*. 2016;33:14–20.

59. Wu LA, Kanitz E, Crumly J, et al. Adult immunization policies in advanced economies: vaccination recommendations, financing, and vaccination coverage. *Int J Public*

Health. 2013;58:865–74. <https://doi.org/10.1007/s00038-012-0438-x>.

60. Recommendations from the National Vaccine Advisory Committee: Standards for Adult Immunization Practice. *Public Health Rep*. 2014 Mar-Apr; 129(2): 115–123. doi: 10.1177/003335491412900203

61. Baranov A.A., Briko N.I., Namazova-Baranova L.S., Fedoseenko M.V. Legal and ethical basis for informed consent to vaccination in Russia: the necessity of changing approach. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2016; 13(2): 116-130. (In Russ.)

Авторский коллектив:

Брико Николай Иванович — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(499)248-04-13, e-mail: nbrico@mail.ru

Фельдблюм Ирина Викторовна — заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, д.м.н., профессор; Телефон: 8(3429)218-16-68, e-mail: irinablum@mail.ru

Субботина Ксения Ангреевна — доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: 8(3429)218-16-68, e-mail: ka.subbotina@bk.ru

Бикмиева Алина Валерьевна — доцент кафедры эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, к.м.н.; тел.: 8(3429)218-16-68, e-mail: Polushckina.a@yandex.ru

Цапкова Наталья Николаевна — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова; к.м.н.; тел.: 8(499)248-30-00, e-mail: Tsapkova.natali@yandex.ru

Бойко Елена Алексеевна — старший преподаватель кафедры социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия МПФ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; начальник отделения экспертной поддержки в области биологической безопасности Центра стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью; тел.: 8(499)246-05-18, e-mail: boyko_elena_a@mail.ru

ПОЛИОМИЕЛИТ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ: ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О.Е. Иванова^{1,2}

¹ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Poliomyelitis in modern conditions: achievements and prospects

O.E. Ivanova^{1,2}

¹ Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products named after M.P. Chumakov, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Создание в середине XX в. вакцин против полиомиелита (ПМ) — инактивированной (ИПВ) и живой оральной из штаммов Sabin (ОПВ), с различными свойствами, преимуществами и недостатками, но высокоэффективных, сделало возможной реализацию идеи ликвидации ПМ. С 1988 г. Глобальная программа ВОЗ по искоренению ПМ достигла выдающихся успехов: заболеваемость ПМ, вызванным диким полиовирусом (ПВ), снижена в 10 тыс. раз, число эндемичных стран сократилось до 3, циркуляция дикого ПВ прекращена в 4 регионах мира; искоренен дикий ПВ типа 1, почти 5 лет не выявляется дикий ПВ типа 3. В условиях снижения заболеваемости ПМ, вызванным дикими ПВ, известные негативные свойства трехвалентной ОПВ сделали ее дальнейшее применение проблематичным. Этими негативными свойствами являются: 1) способность вызывать поствакцинальные осложнения; 2) генетическая нестабильность штаммов Sabin, особенно ПВ типа 2, и их способность при определенных условиях (в первую очередь, в условиях низкого коллективного иммунитета к ПВ) быстро восстанавливать нейровирулентность, трансформируясь в циркулирующие вакцинородственные ПВ (ВРПВ), способные вызывать случаи и вспышки ПМ. Для снижения риска, связанного прежде всего с ПВ типа 2, ВОЗ предложила глобальный переход к применению бивалентной ОПВ из типов ПВ 1 и 3, заверченный в 2016 г. В 2019 г. ВОЗ планирует завершить искоренение ПВ типа 1 и 3, а в 2022 г. — полностью отказаться от ОПВ. Условием безопасности такой тактики является поддержание высокого уровня коллективного иммунитета к ПМ. Существуют несколько угроз безопасности этой стратегии. ПВ способны «молчаливо» циркулировать в человеческой популяции длительное время без клинических проявлений ПМ, что при неадекватном эпидемиологическом надзоре может привести к возвращению ПМ. Ре-интродукция как диких ПВ, так и штаммов Sabin может произойти из учреждений, сохраняющих/работающих с ПВ. Источником ВРПВ могут быть люди с первичными иммунодефицитами, длительно выделяющие ПВ. Необходимо поддержание над-

Abstract

The creation in the middle of the 20th century vaccines against poliomyelitis (PM) — inactivated vaccine (IPV) and live oral vaccine from Sabin strains (OPV) with various properties, advantages and disadvantages, but highly effective, made it possible to implement the idea of elimination of PM. Since 1988, the WHO Global Program of PM eradication has achieved remarkable success: the incidence of PM caused by wild poliovirus (PV) has been reduced by 10 thousand times, the number of endemic countries has been reduced to 3, the circulation of wild PV has been discontinued in 4 regions of the world the wild type 2 of PV has been eradicated, and wild type 3 of PV has not been detected for almost 5 years. Under conditions of a decrease in the incidence of PM caused by wild PV, the known negative properties of trivalent OPV made its further use problematic. These negative properties are: 1) the ability to cause post-vaccination complications and 2) the genetic instability of Sabin strains, especially PV of type 2, and their ability under certain conditions (primarily in conditions of low collective immunity to PV) to quickly restore neurovirulence, transforming into circulating vaccine-derived PV (VDPV), capable of causing incidents and outbreaks of PM. In order to reduce the risk associated primarily with type 2 PV, WHO proposed a global switch to the use of bivalent OPV from types 1 and 3, completed in 2016. In 2019, WHO plans to complete eradication of type 1 and 3 PVs, and in 2022 completely abandon the OPV. The precondition for the safety of such tactics is the maintenance of high collective immunity to PM. There are several threats to the security of this strategy. PVs can “silently” circulate in the human population for a long time without clinical manifestations of PM, which, with inadequate epidemiological surveillance can lead to the return of PM. The reintroduction of both wild PV and Sabin strains can occur from institutions that preserve / work with PV. The source of VDPV can be people with primary immunodeficiencies, which continuously excrete PV. It is necessary to maintain surveillance over the PM, expand additional types of surveillance for the PV, strict containment of all PVs. The only way to maintain collective immunity is immunization with trivalent IPV. The current global shortage of IPV poses a significant threat to the world's epidemiological

зора за ПМ, расширение дополнительных видов надзора за ПВ, строгий контейнмент всех ПВ. Единственным способом поддержания коллективного иммунитета будет иммунизация с помощью трехвалентной ИПВ. Существующий в настоящее время глобальный дефицит ИПВ несет значительную угрозу эпидемиологическому благополучию в мире. Решением проблемы является разработка нового поколения безопасных и эффективных вакцин, совершенствование способов введения ИПВ, разработка противовирусных препаратов.

Ключевые слова: полиомиелит, полиовирусы, программа искоренения полиомиелита, полиовирусные вакцины, контейнмент.

Введение

Идея ликвидации инфекционных болезней реализовалась в XX в., когда теоретические основы ликвидации были усилены созданием высокоэффективных вакцин. Успех программ ликвидации некоторых заболеваний в ряде стран (например, в СССР за короткий срок были реализованы программы ликвидации дракункулеза, натуральной оспы, возвратного тифа, трахомы, малярии) послужили основанием для разработки глобальных программ. Принятие декларации о сертификации ликвидации оспы на Земле в 1980 г. триумфально завершило глобальную программу ликвидации оспы. Эта победа, накопленный научный и практический опыт стали основанием для принятия в 1988 г. Глобальной программы ликвидации (искоренения, эрадикации) полиомиелита [1].

Полиомиелит (ПМ) — убиквитарное, высококонтагиозное, острое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом полиомиелита (род *Enterovirus*, семейство *Picornaviridae*). Единственным хозяином и переносчиком вируса является человек. Существуют 3 серотипа полиовируса (ПВ) — типы 1, 2, 3, которые имеют незначительные отличия белков капсида. Иммуниет к ПВ — типоспецифический, поэтому человек, перенесший инфекцию одним из серотипов вируса ПМ, остаётся восприимчивым к инфицированию другими серотипами вируса.

Под искоренением заболевания в настоящее время понимают постоянное снижение до нулевого уровня во всем мире случаев инфекции, вызванной специфическим агентом, которое достигается в результате обдуманных действий. После достижения эрадикации в продолжении этих действий нет необходимости. В контексте современного понимания управления инфекцией под эрадикацией (в русскоязычной литературе устоялся менее точный термин «ликвидация») ПМ подразумевают не только прекращение случаев заболевания во всем мире, но и прекращение существования ПВ в природе. Индикаторами технической возможности искоренения инфекционного заболевания явля-

well-being. The solution to the problem is the development of a new generation of safe and effective vaccines, improving the ways of introducing IPV, developing antiviral drugs.

Key words: *poliomyelitis, polioviruses, global program of poliomyelitis eradication, poliovirus vaccines, containment.*

ются: существование эффективных средств для прерывания трансмиссии инфекционного агента; наличие доступной диагностической системы, достаточно специфичной для выявления уровня инфекции, который может привести к трансмиссии; жизненный цикл возбудителя, искоренение которого планируется, возможен только в человеческом организме, возбудитель не имеет резервуаров среди других позвоночных и не воспроизводится в окружающей среде. Выбор ПМ в качестве инфекции-кандидата для искоренения был основан на накопленных в течение века знаниях о природе и биологических свойствах вируса, хорошо изученной эпидемиологии заболевания, возможностях клинической и лабораторной диагностики, опыте борьбы с ПМ, имеющимся во многих странах и регионах мира, и, в первую очередь, наличии эффективных и доступных вакцин.

Вакцины против полиомиелита

Первой успешной вакциной против ПМ была инактивированная полиовирусная вакцина (ИПВ). Технология приготовления ИПВ на основе диких штаммов вируса (тип 1 — Mahoney, тип 2 — MEF1, тип 3 — Saukett) была предложена в 1953 г. Д. Солком, в 1954 г. ИПВ начали широко применять в США. ИПВ была лицензирована в 1955 г., она вводится инъекционно и доступна в трёхвалентной форме (против вируса ПМ типов 1, 2, 3). ИПВ — высокоэффективная и безопасная вакцина. Её несомненным достоинством является возможность комбинирования с другими антигенами (дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В, гемофильная инфекция) в составе одного вакцинного препарата [2]. Относительно высокая стоимость ИПВ снижается и уже не может считаться недостатком, ограничивающим её применение. Иммунизация с помощью ИПВ требует использования квалифицированного медицинского персонала и стерильного инструментария. Существенным недостатком ИПВ является слабый мукозальный иммунитет (по сравнению с ОПВ) и необходимость большего количества ревакцинаций для создания

стойкого иммунитета [3], что снижает эффективность использования ИПВ для прерывания циркуляции диких полиовирусов. Этот недостаток ИПВ был подтверждён фактом длительной «молчаливой» циркуляции дикого ПВ типа 1 в 2013–2014 гг. в Израиле — стране с высоким уровнем охвата иммунизацией с помощью ИПВ [4].

Высокоаттенуированные штаммы вируса ПМ типов 1, 2 и 3, которые стали основой для живой оральной вакцины (ОПВ), были получены А. Сэбиным в 1954–1955 г. Однако переход от штаммов к созданию и применению вакцины сдерживало существование эффективной вакцины (ИПВ) и сомнения в безопасности применения ОПВ. Только крупномасштабные эпидемиологические и клинические исследования, проведенные в СССР, и последующий опыт использования убедительно продемонстрировали преимущества применения ОПВ — высокую эффективность в отношении всех трех типов ПВ, безопасность, простоту проведения вакцинации. В США ОПВ была лицензирована в 1961 г. в виде моновалентных форм каждого типа (МОПВ1, МОПВ2, МОПВ3), а затем в 1963 г. — в виде трёхвалентной формы (тОПВ) [5]. В СССР с 1957 г. применяли ИПВ, с 1958–1959 гг. — ОПВ, как в виде трёхвалентной вакцины, так и в виде моновалентных и бивалентных препаратов. С 2008 г. Национальный календарь прививок России предусматривает иммунизацию против ПМ с помощью последовательного введения ИПВ и ОПВ: полный курс вакцинации состоит из 2 аппликаций ИПВ и последующих 4 аппликаций ОПВ.

Идея ликвидации ПМ была высказана А. Сэбиным и основывалась на отсутствии резервуара ПВ вне человеческой популяции. Стратегия применения ОПВ в виде массовых кампаний, которые проводятся с коротким промежутком времени и охватывают максимально возможное количество детей вне зависимости от истории предыдущей вакцинации, была разработана и успешно применена М.П. Чумаковым и его сотрудниками в 1959–1960 гг. в СССР. Всего в период 1959–1962 гг. было вакцинировано и ревакцинировано 91 млн 300 тыс. человек разных возрастов (от детей 2 мес. до лиц старше 45 лет) [6]. Эффективность применения ОПВ в виде массовых кампаний на уровне географического региона была убедительно продемонстрирована в странах Центральной и Южной Америки: в 1985 г. по инициативе Пан-Американской организации здравоохранения в этом регионе систематически проводили вакцинальные кампании [7]. Трансмиссия диких ПВ была прервана (последний «местный» случай ПМ был зарегистрирован в 1991 г. в Перу), в 1994 г. Американский регион был сертифицирован как «свободный от полиомиелита» [8]. Однако ОПВ обладает недостатками, значение которых выявилось на фоне

успехов по искоренению диких ПВ. ОПВ способна вызывать вакциноассоциированный паралитический полиомиелит (ВАПП) — крайне редкое поствакцинальное осложнение, клинически неотличимое от случаев ПМ, вызванного диким ПВ. Частота возникновения ВАПП составляет примерно 2–4 случая на 1 млн новорожденных. Обзор данных разных стран мира о случаях ВАПП установил риск возникновения ВАПП как 4,7 случая на 1 млн новорожденных (колебания от 2,4 до 9,7 случая), вследствие чего в мире ежегодно должно возникать 498 случаев ВАПП (от 255 до 1018 случаев) [9]. Наибольшей угрозе развития ВАПП подвержены реципиенты первой дозы ОПВ и дети с дефектами иммунитета [10]. ВАПП может возникнуть не только у реципиентов ОПВ, но и у контактных с ними невакцинированных лиц. Наиболее часто (26–31%) случаи ВАПП связаны с ПВ типа 2 (ПВ2) [9]. Страны, внедрившие в схемы вакцинации хотя бы одну прививку ИПВ до получения ОПВ, успешно элиминировали ВАПП. После перехода на вакцинацию только с помощью ИПВ в 2000 г. в США не было зарегистрировано ни одного случая ВАПП [10]. В России после введения в 2008 г. первичной вакцинации с помощью ИПВ частота возникновения случаев ВАПП значительно снизилась (1,4 случая на млн новорожденных) по сравнению с периодом преимущественного использования ОПВ (4,9 случая на млн новорожденных) [11]. Вторым недостатком ОПВ является способность штаммов Сэбина восстанавливать при определенных условиях нейровирулентность. Проблема вакцинородственных вирусов будет рассмотрена ниже.

Программа искоренения полиомиелита

Особенностью полиовирусной инфекции, которая определила стратегию программы ликвидации полиомиелита, является то, что более чем у 90% инфицированных лиц заболевание протекает бессимптомно или в виде лихорадочного заболевания средней тяжести без последствий, но у 0,1–1% инфекция вызывает поражение ЦНС с необратимыми параличами [5]. Поэтому стратегия ВОЗ по искоренению ПМ основывалась не на клинической диагностике, как это было в случае с оспой, а на менее специфическом, но более чувствительном эпидемиологическом надзоре за синдромом острого вялого паралича (ОВП), возникновение которого может быть обусловлено множеством причин, и вирусологическом исследовании клинических материалов от больных [12]. Частота возникновения ОВП примерно одинакова во всех странах мира, поэтому индикатором чувствительного надзора является выявление 1 случая ОВП на 100 тыс. детей в возрасте до 15 лет.

Обладая важнейшими инструментами для выполнения (наличие вакцин и эпидемиологический

надзор), программа искоренения ПМ получила неслыханную по объему финансовую поддержку 76 международных благотворительных организаций и государств-партнеров: в период 1988 – 2017 гг. «стоимость» программы составила 15 млрд долларов США [13]. Сильной стороной программы стало то, что к ее реализации вместе с учреждениями практического здравоохранения были привлечены научные учреждения; проблемы, возникающие в ходе её выполнения, инициировали интенсивное изучение биологии пикорнавирусов, развитие методов лабораторной диагностики на основе классической вирусологии, молекулярной биологии, серологии, создание новых полиовирусных вакцин, оптимизацию методов их введения, разработку новых стратегий использования вакцин. Первоначально планировалось, что программа будет закончена к 2000 г., и, хотя этого не произошло, она добилась впечатляющих успехов: количество случаев полиомиелита, вызванного диким полиовирусом, снизилось до 483 в 2001 г. (табл. [14], 3 региона ВОЗ (Американский, Западно-Тихоокеанский, Европейский) были сертифицированы как регионы, свободные от полиомиелита, в 1994, 2000, 2002 гг. соответственно [8, 15, 16], в 1999 г. был искоренен дикий полиовирус типа 2 [17]. Однако в последующее десятилетие программа столкнулась со значительными трудностями, как социально-политического характера (конфликты различного рода, препятствующие вакцинации, противодействие вакцинации, высокий уровень рождаемости в экономически слабых странах, опережающий возможности охвата вакцинацией), так и связанными с биологическими особенностями вируса ПМ.

В некоторых регионах мира (прежде всего в Северной Индии) был отмечен неожиданно низкий уровень иммуногенности традиционной тОПВ, несмотря на то, что количество доз, полученных ребенком до 5 лет, доходило до 15 и более [18]. Помимо вышеуказанных причин, это могло быть связано с такими явлениями, как слабый кишечный иммунитет у детей с пониженным питанием, диарея во время вакцинации (что нередко в тропических странах), пораженность другими возбудителями кишечных инфекций или паразитами. Существенное значение имеет явление интерференции между тремя серотипами ПВ, входящими в состав вакцины, после ее введения: в первую очередь формируется иммунный ответ к ПВ2. Для того чтобы преодолеть это явление, была использована тактика проведения дополнительных иммунизаций с использованием моновалентных вакцин против ПВ типа 1 и 3. При планировании этих мероприятий опирались на то, что дикий ПВ2 к этому моменту был искоренен. Эта тактика оказалась успешной, в 2014 г. 4-й регион ВОЗ (регион

Таблица

Количество случаев полиомиелита в мире, вызванных дикими (ДПВ) и циркулирующими вакцинородственными (цВРПВ) полиовирусами (данные ВОЗ от 30.08.17 г.) [87]

Год	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
ДПВ	719	483	1918	784	1255	1979	1997	1315	1651	1604	1352	650	223	416	359	74	37	10
цВРПВ	12	13	4	0	2	51	25	72	82	184	60	66	71	65	56	32	5	49
Всего	731	496	1922	784	1257	2030	2022	1387	1733	1788	1412	716	294	481	415	106	42	59

Юго-Восточной Азии, в который входит Индия) был сертифицирован как «свободный от полиомиелита» [19].

Вакцинородственные полиовирусы

Серьезным препятствием, которое поставило под угрозу возможность выполнения программы, стали вакцинородственные ПВ-вирусы, происходящие из вакцинных штаммов Сэбина (ВРПВ). К ВРПВ относят полиовирусы, имеющие > 1% дивергенции по сравнению с вакцинными штаммами Сэбина типов 1 и 3 и > 0,6% по сравнению с вакцинным штаммом Сэбина типа 2 [20]. ВРПВ обладают повышенной нейровирулентностью, способностью к трансмиссии, могут вызывать случаи и вспышки заболевания полиомиелитом. Формирование таких штаммов происходит при определенных условиях, прежде всего в популяции с низким уровнем коллективного иммунитета. Кроме того, источником ВРПВ могут быть лица, страдающие иммунодефицитными заболеваниями (первичные В-клеточные и комбинированные иммунодефициты) [20], которые могут длительно (более 10 лет) выделять ПВ. Различают 3 категории ВРПВ: 1) цВРПВ — вирусы с доказанной историей циркуляции и передачи от человека к человеку; 2) иВРПВ — вирусы, выделенные от людей с первичными иммунодефицитами; 3) нВРПВ — вирусы, источник происхождения которых не установлен. Длительная циркуляция в популяции или длительная персистенция приводят к генетическим изменениям в геноме ПВ — потере мутаций аттенуации или рекомбинации (как гетеротипической, так и с неполиомиелитными энтеровирусами человека, преимущественно группы С) [21]. ВРПВ могут становиться эндемичными, могут быть импортированы в свободные от полиомиелита страны/регионы и стать причиной случаев заболевания или вспышек в недостаточно вакцинированной популяции [22, 23]. Несколько факторов повлияли на то, что связь вспышек ПМ со штаммами, происходящими из оральной вакцины, была установлена спустя 40 лет от начала применения ОПВ: к 2000 г. были разработаны методы, позволяющие провести быстрое изучение генома полиовируса [21], сформирована масштабная сеть лабораторий ВОЗ по диагностике ПМ, способная быстро детектировать и идентифицировать ВРПВ. Наиболее важным стало понимание того факта, что большинство вспышек, вызванных ВРПВ, возникают там, где существует недостаточный уровень охвата вакцинацией. Риск возникновения цВРПВ, кроме того, зависит от санитарно-гигиенических условий проживания населения и серотипа ПВ (типы 1, 2 и 3 составляют 13%, 86%, 1% соответственно) [24]. Первые вспышки ПМ, вызванные цВРПВ, были зафиксированы в Египте (1988 — 2003 гг.), Доминиканской Республике (2000 — 2001 гг.), Гаити (2000 — 2001 гг.).

Скорость и степень дивергенции от вакцинного штамма цВРПВ типа 2, выделенных в Египте в 1988 — 2003 гг., указывает, что все египетские цВРПВ произошли от одного предка, происходящего из одного эпизода «ОПВ-инфекции» в 1983 г. В течение 5 лет в Египте установилась широкая циркуляция цВРПВ типа 2 и образовалось несколько независимых цепей трансмиссии в отдельных группах населения [23]. Неадекватное применение различных ОПВ (3-валентной, моно- и бивалентной) в ходе дополнительных иммунизационных мероприятий в Нигерии (низкий уровень охвата, непродуманное чередование вакцин разной формуляции) привело к возникновению растянутой на несколько лет вспышки ПМ (в течение июля 2005 г. — июня 2010 г. было зарегистрировано 315 случаев полиомиелита) и установлению устойчивой циркуляции цВРПВ типа 2 (формирование более 7 генотипических линий цВРПВ типа 2 указывало на широкую циркуляцию и провалы в уровне коллективного иммунитета [22]. В мире с 2000 г. зарегистрировано 1014 случаев полиомиелита, вызванного цВРПВ [25]. ВОЗ полагает, что с момента искоренения дикого ПВ2 в 1999 г. все случаи полиомиелита, связанные с ПВ этого типа, являются результатом продолжающегося использования 3-валентной ОПВ [26].

Если угрозу формирования ВРПВ среди плохо вакцинированной популяции можно преодолеть с помощью повышения уровня охвата вакцинацией, то возможность выделения ВРПВ лицами с первичными иммунодефицитами (ПИД) в настоящее время предотвратить невозможно. Даже если такие больные не вакцинируются ОПВ, сохраняется опасность их инфицирования в результате контакта с реципиентом вакцины. Описан случай возникновения паралитического ПМ у 44-летней жительницы США, вызванный ВРПВ типа 2, которым она была инфицирована почти 12 лет назад, когда её сын получил ОПВ [27]. С 1962 г. в мире выявлено 111 случаев длительного выделения иВРПВ [28]. Многие из них были выявлены только после того, как у человека возник ОВП [29]. В мире была выполнена серия специальных исследований, направленных на изучение длительного или хронического выделения полиовируса лицами с ПИД в странах с разным уровнем экономического развития [30 — 33], которые показали важность проблемы для программы искоренения ПМ и способствовали более активному выявлению больных ПИД, выделяющих полиовирус. Среди иВРПВ преобладает ПВ типа 2 (64%), затем тип 1 (21%) и тип 3 (15%).

Стратегия заключительного этапа

В 2015 г. вспышки полиомиелита, вызванные цВРПВ типа 2, происходили в 5 странах мира (Нигерия, Пакистан, Гвинея, Бирма, Южный Судан),

в 22 странах мира были единичные выделения цВРПВ типа 2 [26]. На фоне значительных успехов по искоренению диких ПВ ВРПВ, обладающие такой же вирулентностью, представляют одну из наиболее трудных проблем. В связи с этим на основе рекомендаций Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ (SAGE) был разработан «Стратегический план ликвидации полиомиелита и осуществления завершающего этапа в 2013–2018 гг.» [34], в котором обозначены 4 основные цели: 1) прекращение всех случаев передачи дикого ПВ к концу 2014 г., а также любых новых вспышек, вызванных цВРПВ в течение 120 дней после подтверждения индексного случая заболевания; 2) усиление систем иммунизации и отказ от использования ОПВ; 3) сдерживание и сертификация, в ходе которых все 194 государства-члена ВОЗ будут участвовать в работе по достижению сертификации всех регионов мира как «свободных от полиомиелита» и обеспечению безопасного хранения всех запасов ПВ; 4) планирование наследия призвано обеспечить свободное от полиомиелита состояние мира в будущем и использование знаний, функциональных элементов, инфраструктуры и потенциала, накопленного Глобальной инициативой по ликвидации полиомиелита, в других программах общественного здравоохранения. Отказ от использования ОПВ осуществляется поэтапно, и в силу вышеописанных причин было предложено отказаться в первую очередь от использования компонента ПВ2, а странам, использующим тОПВ в схемах иммунизации, внедрить бивалентную ОПВ из типов 1 и 3 (так называемое «переключение»). Необходимыми условиями для этого являются отсутствие вспышек, вызванных цВРПВ2 в течение 6 предшествующих месяцев, создание и последующее поддержание высокого уровня коллективного иммунитета к ПВ2. Предполагалось, что ПВ2, происходящие из вакцины, использованной до «переключения», не будут долго циркулировать среди населения. Для поддержания иммунитета к ПВ2 страны, применяющие оральную вакцину в схемах иммунизации, должны внедрить по крайней мере 1 дозу трехвалентной (типы 1, 2, 3) ИПВ. Значительная часть научного мирового сообщества [35, 36] выражала опасения в отношении безопасности такого решения. Известно, что единственная доза ИПВ создает иммунитет не у всех детей [48]. Следовательно, значительная часть населения мира, родившаяся после прекращения использования тОПВ, может быть восприимчива к ПВ2, и с годами эта прослойка будет нарастать. Это опасение усугублялось тем, что имеющиеся производители ИПВ на момент «переключения» не могли полностью обеспечить потребности в этой вакцине. При планировании «переключения» исходили из того, что наибольший риск возникно-

вения цВРПВ2 будет в течение первых 6–12 месяцев [38]. Предварительные теоретические расчеты и модельные исследования [39] показали, что риск появления ПВ2 после «переключения» будет высоким в течение первых 2 лет (при этом риск последующей циркуляции будет низким), в течение 4 и более лет он будет снижаться, но по мере снижения уровня мукозального иммунитета будет расти риск последующей циркуляции и возникновения вспышек в случае реинтродукции вируса. В зоне высокого риска находятся страны, в которых выявляли дикие ПВ или цВРПВ2 с 2000 г., группы с низким коллективным иммунитетом. Для купирования возможных вспышек ВОЗ рекомендует использовать мОПВ типа 2. Такой подход может быть эффективен при одномоментном высоком охвате вакцинацией восприимчивого населения, в противном случае внесенный живой вирус может стать источником формирования нового поколения цВРПВ [40].

Следует признать, что безопасность предложенной стратегии была основана в значительной мере на теоретических расчетах. Тем не менее, на 68-й сессии ВА3 все страны мира поддержали предложение ВОЗ, и в период с 17 апреля по 1 мая 2016 г. 155 стран и территорий, где использовалась тОПВ, перешли на применение биОПВ.

Как изменилась ситуация с ПМ после прекращения использования тОПВ? В 2015 г. в мире было зарегистрировано 74 случая ПМ, связанного с диким ПВ, и 32 случая ПМ, вызванного цВРПВ (12 – цВРПВ 2), в 2016 г. – 37 и 5 (2 – цВРПВ 2) соответственно, в 2017 г. (данные ВОЗ на 20 сентября 2017 г. <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/>) – 10 и 49 (только цВРПВ 2) случаев соответственно. Вспышки, вызванные цВРПВ 2, в 2016 г. зарегистрированы в Пакистане и Нигерии, в 2017 г. – в Демократической Республике Конго и Сирийской Арабской Республике (8 и 39 случаев ПМ соответственно). В 2017 г. с диким ПВ типа 1 были связаны случаи в 3 эндемичных странах, в которых никогда не прерывалась передача местного дикого ПВ (Афганистан, Пакистан, Нигерия). В ответ на вспышки, вызванные цВРПВ2, с мая 2016 г. по март 2017 г. в 6 странах мира (Камерун, Чад, Мозамбик, Нигер, Нигерия, Пакистан) применяли мОПВ2 (данные на март 2017 г.) [26].

Учитывая то, что с момента отказа от применения тОПВ популяционный кишечный иммунитет к ПВ2 будет ослабевать, выявление ПВ2 (дикого, ВРПВ, штамма Сэбина) в любом образце, полученном из любого источника, рассматривается ВОЗ как «чрезвычайная ситуация в общественном здравоохранении, требующая проведения расследования и оценки риска и реагирования/ответных мер» [41]. Глобальная сеть лабораторий

по ПМ ВОЗ, насчитывающая 146 аккредитованных ВОЗ лабораторий в 92 странах, охватывающая все 6 регионов ВОЗ, проводит вирусологический мониторинг ПВ2 с помощью исследования образцов стула от случаев ОВП и сточных вод. В период, предшествующий изъятию ПВ2 из тОПВ (январь — апрель 2016 г.), этот вирус был обнаружен в 43 странах, в последующий период (январь — март 2017 г.) количество таких стран сократилось до 7 [26]. Полученные данные показали высокое значение надзора за окружающей средой для выявления циркуляции ПВ. Важно отметить, что ПВ2 в большинстве случаев выделяли в странах, которые применяли мОПВ2 (6 стран в 2017 г. и 4 страны в 2016 г., более 100 млн доз мОПВ2 было использовано после «переключения» в Нигерии, Пакистане, Мозамбике, Сирии, ДРК, Нигере, Чаде, Камеруне). Недостаточно эффективное и растянутое во времени проведение иммунизационных кампаний может привести к восстановлению циркуляции ПВ2 и появлению новых цВРПВ2 [42] и перечеркнет все усилия, направленные на искоренение этого ПВ. Выделение ПВ2 после «переключения» в странах, не использующих мОПВ2, может быть следствием продолжающегося использования тОПВ. Так, в сентябре — октябре 2016 г. в Индии в 5 образцах сточных вод, отобранных в 3 районах, были обнаружены ПВ2 (штамм Сэбина). В ходе экстренных ответных мер в течение месяца было проверено несколько складов вакцин, частных ретейлеров, более 5 тыс. государственных и частных учреждений здравоохранения: 50 флаконов с тОПВ было найдено у частных ретейлеров и в клиниках [43].

Контейнмент

В эпоху после прекращения применения ОПВ любое возвращение ПВ в популяцию (в том числе штаммов Сэбина) будет чрезвычайно опасно. Источником ПВ могут быть прежде всего учреждения, сохраняющие ПВ в научных, производственных или иных целях. Для снижения риска непредвиденного возвращения ПВ в популяцию ВОЗ инициировала программу контейнмента (максимальная изоляция, безопасное хранение не только диких ПВ, но и вакцинных штаммов Сэбина). После «переключения» началась стадия контейнмента всех ПВ2. Потенциальными источниками ПВ являются (по степени возможного риска) производства полиовирусной вакцины (как ОПВ, так и ИПВ из диких штаммов и штаммов Сэбина), контрольные производственные лаборатории; диагностические и научные лаборатории (в первую очередь лаборатории глобальной сети по ПМ); иные лаборатории, которые работают или хранят материалы, собранные в период эндемичной трансмиссии дикого ПВ2 или использования вакцинных штам-

мов Сэбина типа 2 в программах иммунизации. Разработанный ВОЗ «Глобальный план действий ВОЗ по снижению риска распространения вируса полиомиелита после ликвидации очагов инфекции определенных типов диких полиовирусов и постепенного прекращения использования живой пероральной полиовирусной вакцины (OPV)» [44] определил 3 этапа выполнения действий по контейнменту: I (завершен) — подготовка к уничтожению ПВ2 и глобальная координация готовности; II (в стадии выполнения) — период уничтожения ПВ2 и контейнмент ПВ2; III (начнется только после искоренения диких ПВ типа 1 и 3). К июню 2017 г. в 30 странах мира были определены 86 учреждений, работающих или сохраняющих ПВ2 [45], в это число входят 21 из 146 лабораторий Глобальной сети лабораторий ВОЗ по ПМ. Наибольшее количество таких учреждений (32, 37%) расположены в Европейском регионе ВОЗ. Мероприятия по контейнменту не ограничивают проведение исследований по ПМ или выпуск вакцин, но направлены на создание условий, обеспечивающих безопасность таких работ. Контейнмент ПВ и сертификация — дорогостоящий процесс, необходимы значительные средства для его выполнения, обучения международных экспертов, работы проверочных групп в учреждениях и т.д. Существенные затраты потребуются от учреждений, работающих или сохраняющих ПВ для обеспечения необходимых условий. Оправданность этих мер иллюстрируют эпизоды промышленных аварий или эпизоды контаминации в лаборатории. В 1992 г. в Нидерландах [46] сотрудник предприятия, выпускающего ИПВ, а затем его 18-месячный сын были инфицированы производственным диким штаммом ПВ типа 1. В 2002–2003 гг. в Индии были зарегистрированы 7 случаев паралитического ПМ, связанных с диким штаммом МЕФ ПВ2, который использовался при производстве ИПВ [47]. В 2004 г. в России был зафиксирован факт внутрилабораторной контаминации исследуемых образцов сточных вод диким штаммом Mahoney ПВ типа 1. Этот эпизод произошел спустя 8 лет после прекращения использования диких штаммов ПВ в вирусологических лабораториях России; лаборатория документально подтвердила их уничтожение, но продолжала использовать, ошибочно полагая вакцинными [48]. Известны эпизоды обнаружения диких ПВ в коллекционных штаммах риновирусов [49]. Дикий ПВ2 был обнаружен в препарате, который входил в набор для профессионального тестирования европейских диагностических лабораторий [50]. Дикие вирусы ПМ выявляли в коллекциях образцов стула, собранных более 20 лет назад в двух странах Юго-Восточной Азии, в которых в это время циркулировали дикие ПВ. Образцы хранились в замороженном состоянии и время от времени

использовались для исследований по проблеме кишечных вирусов, не относящихся к роду энтеровирусов [51]. В апреле 2017 г. на предприятии по производству полиовирусной вакцины в Нидерландах произошла утечка дикого ПВ2, был инфицирован один работник; вирус, который он выделял, был обнаружен в сточных водах [52].

Реальный риск «возвращения» ПВ представляют лица с ПИД, длительно выделяющие вирус. Ярким примером является случай выделения ПВ2 пациентом с общим переменным иммунодефицитом в течение более 30 лет с момента получения иницирующей дозы ОПВ 4 августа 1986 г.) [53]. Проблема усугубляется тем, что в развивающихся странах больные с ПИД плохо выявляются, и сведения о продолжительности их жизни отсутствуют. Количество выявленных лиц с иммунодефицитами, которые длительно выделяли ПВ, значительно меньше прогнозируемого математическим моделированием [54]. В настоящее время не существует способов прервать инфекцию и прекратить выделение ПВ такими больными. Поэтому разработка средств для лечения полиовирусной инфекции, противовирусных препаратов, моноклональных антител является важной задачей [55, 56].

Будущее вакцинации против полиомиелита

Если первоначально Программа искоренения ПМ ориентировалась на прекращение вакцинации после достижения цели (т.е. искоренения ПВ), то сейчас все более реальным итогом выполнения программы представляется элиминация — этап, который требует продолжения вакцинации. Единственной альтернативой традиционной ОПВ из штаммов Сэбина в настоящее время является ИПВ (традиционная из диких штаммов или с-ИПВ из штаммов Сэбина). Производство ИПВ из штаммов Сэбина может, хотя и не до конца, решить такие проблемы традиционной ИПВ из диких штаммов, как повышенная биологическая безопасность производства и, соответственно, дороговизна препарата, позволит увеличить количество производителей, что чрезвычайно важно в условиях глобального дефицита ИПВ. С-ИПВ может входить в состав комбинированных вакцин. Поэтому на этапе перехода от применения ОПВ к ИПВ эта вакцина может сыграть существенную роль. В Нидерландах по инициативе ВОЗ была разработана технология производства и контроля с-ИПВ [57], переданная в ряд развивающихся стран [58]. Собственные вакцины лицензированы в Китае и Японии (в Японии комбинированная 4-валентная вакцина с компонентом с-ИПВ включена в Национальный календарь [59], с-ИПВ разработана в России в ФГБНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» [60]. Вместе с тем, и с-ИПВ не может окончательно снять проблему биобезопасности, так как работа со штамма-

ми Сэбина после глобальной сертификации будет требовать обеспечения условий, аналогичных для работы с дикими штаммами. Идеальной была бы вакцина, сочетающая в себе лучшие стороны ИПВ и ОПВ (безопасность для реципиента, невозможность реверсии вирулентности вакцинных штаммов, с одной стороны, и высокая иммуногенность, естественный путь введения, способность формировать мукозальный иммунитет, дешевизна препарата с другой стороны, и гарантирующая безопасность производства). Поэтому исследования по созданию новых полиовирусных вакцин идут в нескольких направлениях. Ряд исследовательских групп работают над созданием новых, генетически стабильных штаммов-кандидатов для новой ОПВ [61]. Проводятся исследования по созданию «пустых» вирусных частиц ПВ, не содержащих РНК, а следовательно, безопасных, но обладающих иммуногенными свойствами [62]. Иммуногенность полиовирусных вакцин может быть повышена с помощью усовершенствования технологии производства, например использования более чувствительных культур клеток для приготовления вирусного субстрата (клетки PerC6 из сетчатки [63] или с помощью применения адъювантов [64]. Успешно реализуется направление поиска альтернативных путей введения ИПВ — продемонстрирована эффективность внутрикожного введения ИПВ в частичной дозировке с помощью безыгольных приспособлений [65, 66]; показана эффективность интраназального и сублингвального пути введения [67]; совершенствуются способы доставки антигена — пластыри с микроиглами являются успешной альтернативой безыгольным устройствам [68].

Заключение

Планируя стратегию иммунизации после глобального прекращения использования ОПВ, Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ в апреле 2017 г. рекомендовала внедрение 2 доз 3-валентной ИПВ в схемы иммунизации, сохранение ИПВ в схемах иммунизации в течение по крайней мере 10 лет после глобального прекращения применения ОПВ; страны, в которых находятся учреждения, сохраняющие ПВ, будут продолжать вакцинацию с помощью ИПВ до особого решения ВОЗ [69].

На заключительном этапе реализации программы искоренения ПМ и после глобальной сертификации независимо от того, будет достигнута эрадикация или элиминация инфекции, необходимы чрезвычайно веские доказательства отсутствия циркуляции ПВ, поэтому все виды надзора за ПВ (надзор за ОВП, за объектами окружающей среды, за группами риска, за лицами с ПИД) должен продолжаться, информативность его должна повышаться.

Литература

1. WHO. World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: 1988. Available at: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>
2. WHO. Polio vaccines: WHO position paper — March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016; 91 (12): 145-168.
3. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8205-8214.
4. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner R., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Eurosurveillance.* 2013; 18 (38). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>.
5. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598-645.
6. Ворошилова, М.К. Иммунология, эпидемиология и профилактика полиомиелита и сходных с ним заболеваний / М.К. Ворошилова. — М.: Медицина, 1966. — 439 с.
7. Olivé J.-M., Risi J.B., de Quadros C.A. National Immunization Days: experience in Latin America. *J Infect Dis.* 1997; 175 (S1):189-193.
8. CDC. Certification of poliomyelitis eradication — the Americas, 1994. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 1994; 43: 720-722.
9. Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S1): 380 — 389.
10. Alexander L.N., Seward J.F., Santibáñez T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA.* 2004; 292 (14):1696 — 1701.
11. Иванова, О.Е. Вакциноассоциированный паралитический полиомиелит в Российской Федерации в период изменения схемы вакцинации (2006 — 2013 гг.) / О.Е. Иванова [и др.] // *Вопр вирусол.* — 2016. — № 61(1). — С. 9 — 16.
12. Aylward R.B., Hull H.F., Cochi S.L., Sutter R. W., Olive J.-M., Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ.* 2000; (3): 285-297.
13. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/financing/>
14. WHO. Available at: <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>
15. CDC. Certification of poliomyelitis eradication — the Western Pacific region, October 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2001; 50: 1-3.
16. CDC. Certification of poliomyelitis eradication — European Region, June 2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2002; 51: 572-574.
17. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 — apparent global interruption. *Wkly Epidemiol Rec.* 2001; 76 (13): 95-97.
18. Grassly N.C., Fraser C., Wenger J., Deshpande J.M., Sutter R.W., Heymann D.L., et al. New Strategies for the Elimination of Polio from India. *Science.* 2006; 314 (5802): 1150-1153.
19. Bahl S., Kumar R., Menabde N., Thapa A., McFarland J., Swezyet V., al. Polio-free certification and lessons learned — South-East Asia. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2014; 63 (42): 941-946.
20. Burns C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-Derived Polioviruses. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 283-293.
21. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol.* 2005; 59: 587-635.
22. Wassilak S., Pate M.A., Wannemuehler K., Jenks, J., Burns, C., Chenoweth, P., et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J Infect Dis.* 2011; 203 (7): 898-909.
23. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N., et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993. *J Virol.* 2003; 77 (15): 8366-8377.
24. WHO. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet_March-2017.pdf
25. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>
26. Diop O.M., Asghar H., Gavrilin E., Moeletsi N.G., Benito G.R., Paladin F., et al. Virologic Monitoring of Poliovirus Type 2 after Oral Poliovirus Vaccine Type 2 Withdrawal in April 2016 — Worldwide, 2016-2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2017; 66 (20): 538-542.
27. DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta L., Christensen J., et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med.* 2011; 364 (24): 2316-2323.
28. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-virus/vaccine-derived-polio-viruses/>
29. Khetsuriani N., Prevots D.R., Quick L., Elder M.E., Pallansch M., Kew O. et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis.* 2003; 188 (12): 1845-1852.
30. Иванова, О.Е. Поиск лиц, длительно выделяющих вирус полиомиелита, среди больных с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / О.Е. Иванова [и др.] // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2014. — № 6 (79). — С. 8 — 16.
31. de Silva R., Gunasena S., Ratnayake D. Wickremesinghe G.D., Kumarasiri C.D., Pushpakumara B.A., et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine.* 2012; Vol. 30 (52): 7561-7565.
32. Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F., Faure-Fontenla M.A., da Silva E., Khan A.J., et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ.* 2004; 82 (1): 3-8.
33. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiongo-Recto M., da Silva R., Shahmahmoodi S., et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 368-372.
34. WHO. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf
35. Agol V., Cello J., Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. Eradicating polio: A balancing act. *Science.* 2016; 351 (6271): 348.
36. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E., Agol V.I. Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol.* 2007; 5 (12): 952-958.
37. Lopez-Medina E., Melgar M., Gaensbauer J.T., Bandyopadhyay A.S., Borate B.R., Weldon W.C., et al. Inactivated polio vaccines from three different manufacturers have equivalent safety and immunogenicity when given as 1 or 2 additional doses after bivalent OPV: Results from a randomized controlled trial in Latin America. *Vaccine.* 2017; 35 (28): 3591-3597.

38. Tebbens R.J.D., Pallansch M.A., Kew O.M., Caceres V.M., Jafari H., Cochi S.L., et al. Risks of Paralytic Disease Due to Wild or Vaccine-Derived Poliovirus After Eradication. *Risk Anal.* 2006; 26 (6): 1471 – 1505.
39. WHO. Protocol for notification, risk assessment, and response following detection of poliovirus type 2 following globally-coordinated cessation of serotype 2-containing oral polio vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6_Type_2_response_protocol_14_oct_clean.pdf
40. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Wassilak S.G., Cochi S.L., Thompson K.M., et al. Characterization of outbreak response strategies and potential vaccine stockpile needs for the polio endgame. *BMC Infect Dis.* 2016; 24 (16): 137. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1465-7>
41. WHO. SOP. Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2. Protocol for poliovirus type 2. WHO 2017. Available at: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/05/POL-SOPs-Part-2-260517-.pdf>
42. Garon J., Sutter R.W., Orenstein W. High population immunity reduces poliovirus community transmission. *The Lancet Infect Dis.* 2017; 17 (10): 1009-1011. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30417-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30417-6/fulltext)
43. Bah S.I., Hampton L.M., Bhatnagar P., Gao G.S., Haldar P., Sangal L., et al. Detection of Sabin-like type 2 poliovirus after global cessation of trivalent oral poliovirus vaccine in Hyderabad and Ahmedabad, India, August – September 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017; 92 (1): 9-11.
44. WHO. WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use – GAP III// WHO. Geneva, Switzerland. 2015. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf
45. Previsani N., Singh H., St Pierre J., Boualam L., Fournier-Caruana J., Sutter R.W. et al. Progress Toward Containment of Poliovirus Type 2 – Worldwide, 2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2017; 66(24). P. 649-652.
46. Mulders M.N., Reimerink J.H., Koopmans M.P., van Loon A.M., van der Avoort H.G.A.M. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into The Netherlands (1979-1995). *J Infect Dis.* 1997; 176(3): 617-624.
47. Deshpande J.M., Nadkarni S.S., Siddiqui Z.A. Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Medical Res.* 2003; 118: 217-223.
48. Иванова, О.Е. Ликвидация полиомиелита в мире: внутрилабораторная контаминация диким полиовирусом в условиях выполнения программы безопасного лабораторного хранения диких полиовирусов (контейнмента) в Российской Федерации / О.Е. Иванова [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2006. — № 6. — С. 43 – 46.
49. Davies M., Bruce C., Bewley K., Outlaw M., Mioulet V., Lloyd G., et al. Poliovirus type 1 in working stocks of typed human rhinoviruses. *Lancet.* 2003; 361 (9364): 1187-1188.
50. Savolainen C., Hovi T. Caveat: poliovirus may be hiding under other labels. *Lancet.* 2003; 361 (9364): 1145-1146.
51. Pallansch M., Staples M. Wild polioviruses found in stored potential infectious materials. WHO. Polio Lab Network. 2002; 8: 1-2.
52. Previsani N. European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2—Netherlands. Communicable disease threats report. Week 16, April 16 – 22. 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable%20Disease%20Threats%20Report%2C%2022%20April%202017.pdf>
53. Dunn G, Klapa D., Wilton T., Stone L, Minor P.D., Martin J. Twenty-Eight Years of Poliovirus Replication in an Immunodeficient Individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog.* 2015; 11(8): 1-15. Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005114>
54. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Thompson K.M. Modeling the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus excretors and the potential benefits of antiviral drugs. *BMC Infect Dis.* 2015; 15: 379. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1115-5>
55. Chen Z., Chumakov K., Dragunsky E., Kouliavskaya D., Makiya M., Neverov A., et al. Chimpanzee-human monoclonal antibodies for treatment of chronic poliovirus excretors and emergency postexposure prophylaxis. *J of Virol.* 2011; 85(9): 4354-4362.
56. McKinlay M.A., Collett M.S., Hincks J.R., Oberste M.S., Pallansch M.A., Okayasu H., et al. Progress in the Development of Poliovirus Antiviral Agents and Their Essential Role in Reducing Risks That Threaten Eradication. *J Infect Dis.* 2014; 210 (S 1): 447-453.
57. Verdijsk P., Rots N.Y., Bakker W.A. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines.* 2011; 10(5): 635-644.
58. Okayasu H., Sein C., Hamidi A., Bakker W.A., Sutter R.W. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: A progress report. *Biologicals.* 2016; 44 (6): 581-587.
59. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine.* 2016; 34 (16): 1975 – 1985.
60. Иванов, А.П. Экспериментальные подходы к разработке инактивированной полиовирусной вакцины на основе штаммов Сэбина / А.П. Иванов [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 4 (89). — С. 59 – 64.
61. Чумаков, К. Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее / К. Чумаков, А. Ишмухаметов // Современные вакцины: технологии разработки и области применения / И.С. Лукашевич, Г.С. Ширван. — М.: ООО Группа Ремедиум, 2017. — С. 81 – 102.
62. Fox H., Knowlson S., Minor P.D., Macadam A.J. Genetically thermostabilised, immunogenic poliovirus empty capsids; a strategy for non-replicating vaccines. *PLOS Pathogens.* 2017; January 19: 1-14: Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006117>.
63. Sanders B.P., Oakes Ide L., van Hoek V., Liu Y., Marissen W., Minor P.D., et al. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine.* 2015; 33(48): 6611-6616.
64. Verdijsk P., Rots N.Y., van Oijen M.G., Weldon W.C., Oberste M.S., Okayasu H., et al. Safety and immunogenicity of a primary series of Sabin-IPV with and without aluminum hydroxide in infants. *Vaccine.* 2014; 32(39): 938-944.
65. Jarrahian C., Weston A-R., Saxon G, Creelman B., Kachmarik G., Anand A., et al. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine.* 2017; 35 (14): 1789 – 1796.
66. Resik S., Tejeda A., Diaz M., Okayasu H., Sein C., Molodtckiy N.A., et al. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Dis.* 2017; 215(2): 175-182.
67. Kraan H., Soema P., Amorij J-P., Kersten G. Intranasal and sublingual delivery of inactivated polio vaccine. *Vaccine.* 2017; 35 (20): 2647 – 2653.

68. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., et al. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J Control Release*. 2016; 242: 141-147.

69. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of experts on immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (22): 301-320.

References

1. WHO. World Health Assembly. Global Eradication of poliomyelitis by the year 2000. Resolution WHA 11.28. Geneva: 1988. Available at: <http://www.who.int/ihr/polioresolution4128en.pdf>

2. WHO. Polio vaccines: WHO position paper - March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2016; 91 (12): 145-168.

3. Okayasu H., Sutter R.W., Czerkinsky C., Ogra P.L. Mucosal immunity and poliovirus vaccines: impact on wild poliovirus infection and transmission. *Vaccine*. 2011; 29 (46): 8205-8214.

4. Anis E., Kopel E., Singer S.R., Kaliner R., Moerman L., Moran-Gilad J. et al. Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Eurosurveillance*. 2013; 18 (38). Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20586>.

5. Sutter R.W., Kew O.M., Cochi S.L., Aylward R.B. Poliovirus vaccine-live. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier-Saunders; 2013: 598-645.

6. Voroshilova M.K. Immunologiya, ehpidemiologiya i profilaktika poliomieliita i skhodnyh s nim zabolevaniy. M.: Medicina; 1966. 439 c.

7. Olivé J.-M., Risi J.B., de Quadros C.A. National Immunization Days: experience in Latin America. *J Infect Dis*. 1997; 175 (S1):189-193.

8. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas, 1994. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 1994; 43: 720-722.

9. Platt L.R., Estivariz C.F., Sutter R.W. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: a review of the epidemiology and estimation of the global burden. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S1): 380 – 389.

10. Alexander L.N., Seward J.F., Santibanzas T.A., Pallansch M.A., Kew O.M., Prevots D.R. et al. Vaccine policy changes and epidemiology of poliomyelitis in the United States. *JAMA*. 2004; 292 (14):1696 – 1701.

11. Ivanova O.E. Ereemeeva T.P., Morozova N.S., Shakaryan A.K., Gmyl A.P., Yakovenko M.L. i dr. Vakcinoassociirovannyj paraliticheskij poliomielit v Rossijskoj Federacii v period izmeneniya skhemy vakcinacii (2006-2013 gg.). *Vopr virusol*. 2016; 61(1): 9-16.

12. Aylward R.B., Hull H.F., Cochi S.L. Sutter R. W., Olive J.-M., Melgaard B. Disease eradication as a public health strategy: a case study of poliomyelitis eradication. *Bull World Health Organ*. 2000; (3): 285-297.

13. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/financing/>

14. WHO. Available at: <https://extranet.who.int/polio/public/CaseCount.aspx>

15. CDC. Certification of poliomyelitis eradication – the Western Pacific region, October 2000. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 2001; 50: 1-3.

16. CDC. Certification of poliomyelitis eradication - European Region, June 2002. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 2002; 51: 572-574.

17. WHO. Transmission of wild poliovirus type 2 – apparent global interruption. *Wkly Epidemiol Rec*. 2001; 76 (13): 95-97.

18. Grassly N.C., Fraser C., Wenger J. Deshpande J.M., Sutter R.W., Heymann D.L., et al. New Strategies for the Elimination of Polio from India. *Science*. 2006; 314 (5802): 1150-1153.

19. Bahl S., Kumar R., Menabde N., Thapa A., McFarland J., Swezyet V., al. Polio-free certification and lessons learned – South-East Asia. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 2014; 63 (42): 941-946.

20. Burns C., Diop O.M., Sutter R.W., Kew O.M. Vaccine-Derived Polioviruses. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 283-293.

21. Kew O.M., Sutter R.W., de Gourville E.M., Dowdle W.R., Pallansch M.A. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol*. 2005; 59: 587-635.

22. Wassilak S., Pate M.A., Wannemuehler K., Jenks, J., Burns, C., Chenoweth, P., et al. Outbreak of type 2 vaccine-derived poliovirus in Nigeria: emergence and widespread circulation in an underimmunized population. *J Infect Dis*. 2011; 203 (7): 898-909.

23. Yang C., Naguib T., Yang S., Nasr E., Jorba J., Ahmed N., et al. Circulation of endemic type 2 vaccine-derived poliovirus in Egypt from 1983-1993. *J Virol*. 2003; 77 (15): 8366-8377.

24. WHO. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPEI-cVDPV-factsheet_March-2017.pdf

25. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-now/this-week/circulating-vaccine-derived-poliovirus/>

26. Diop O.M., Asghar H., Gavrilin E., Moelets N.G., Benito G.R., Paladin F., et al. Virologic Monitoring of Poliovirus Type 2 after Oral Poliovirus Vaccine Type 2 Withdrawal in April 2016 - Worldwide, 2016-2017. *Morbidity Mortal Wkly Rep*. 2017; 66 (20): 538-542.

27. DeVries A.S., Harper J., Murray A., Lexau C., Bahta .L., Christensen J., et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011; 364 (24): 2316-2323.

28. WHO. Available at: <http://polioeradication.org/polio-today/polio-prevention/the-virus/vaccine-derived-polio-viruses/>

29. Khetsuriani N., Prevots D.R., Quick L., Elder M.E, Pallansch M., Kew O. et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis*. 2003; 188 (12): 1845-1852.

30. Ivanova O.E., Silenova O.V., Setdikova N.H., Latysheva T.V., Kondratenko I.V., Ereemeeva T.P. i dr. Poisk lic, dlitelno vydelyayushchih virus poliomieliita, sredi bolnyh s pervichnymi immunodeficitami v Rossijskoj Federacii. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2014; 6 (79): 8-16.

31. de Silva R., Gunasena S., Ratnayake D. Wickremesinghe G.D., Kumarasiri C.D., Pushpakumara B.A., et al. Prevalence of prolonged and chronic poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders in Sri Lanka. *Vaccine*. 2012; Vol. 30 (52): 7561-7565.

32. Halsey N.A., Pinto J., Espinosa-Rosales F., Faure-Fontenla M.A., da Silva E., Khan A.J., et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ*. 2004; 82 (1): 3-8.

33. Li L., Ivanova O., Driss N., Tiongco-Recto M., da Silva R., Shahmehmoodi S., et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 368-372.

34. WHO. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/PEESP_EN_A4.pdf

35. Agol V., Cello J., Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E. Eradicating polio: A balancing act. *Science*. 2016; 351 (6271): 348.
36. Chumakov K., Ehrenfeld E., Wimmer E., Agol V.I. Vaccination against polio should not be stopped. *Nat Rev Microbiol*. 2007; 5 (12): 952-958.
37. Lopez-Medina E., Melgar M., Gaensbauer J.T., Bandyopadhyay A.S., Borate B.R., Weldon W.C., et al. Inactivated polio vaccines from three different manufacturers have equivalent safety and immunogenicity when given as 1 or 2 additional doses after bivalent OPV: Results from a randomized controlled trial in Latin America. *Vaccine*. 2017; 35 (28): 3591-3597.
38. Tebbens R.J.D., Pallansch M.A., Kew O.M., Caceres V.M., Jafari H., Cochi S.L., et al. Risks of Paralytic Disease Due to Wild or Vaccine-Derived Poliovirus After Eradication. *Risk Anal*. 2006; 26 (6): 1471 – 1505.
39. WHO. Protocol for notification, risk assessment, and response following detection of poliovirus type 2 following globally-coordinated cessation of serotype 2-containing oral polio vaccine. Available at: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/6_Type_2_response_protocol_14_oct_clean.pdf
40. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Wassilak S.G., Cochi S.L., Thompson K.M., et al. Characterization of outbreak response strategies and potential vaccine stockpile needs for the polio endgame. *BMC Infect Dis*. 2016; 24 (16): 137. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1465-7>
41. WHO. SOP. Responding to a poliovirus event or outbreak. Part 2. Protocol for poliovirus type 2. WHO 2017. Available at: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2017/05/POL-SOPs-Part-2-260517-.pdf>
42. Garon J., Sutter R.W., Orenstein W. High population immunity reduces poliovirus community transmission. *The Lancet Infect Dis*. 2017; 17 (10): 1009-1011. Available at: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(17\)30417-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30417-6/fulltext)
43. Bah S.I., Hampton L.M., Bhatnagar P., Gao G.S., Haldar P., Sangal L., et al. Detection of Sabin-like type 2 poliovirus after global cessation of trivalent oral poliovirus vaccine in Hyderabad and Ahmedabad, India, August – September 2016. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (1): 9-11.
44. WHO. WHO Global Action Plan to minimize poliovirus facility-associated risk after type-specific eradication of wild polioviruses and sequential cessation of oral polio vaccine use – GAP III// WHO. Geneva, Switzerland. 2015. Available at: http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/12/GAPIII_2014.pdf
45. Previsani N., Singh H., St Pierre J., Boualam L., Fournier-Caruana J., Sutter R.W. et al. Progress Toward Containment of Poliovirus Type 2 - Worldwide, 2017. *Morbid Mortal Wkly Rep*. 2017; 66(24). P. 649-652.
46. Mulders M.N., Reimerink J.H., Koopmans M.P., van Loon A.M., van der Avoort H.G.A.M. Genetic analysis of wild-type poliovirus importation into The Netherlands (1979-1995. *J Infect Dis*. 1997; 176(3): 617-624.
47. Deshpande J.M., Nadkarni S.S., Siddiqui Z.A. Detection of MEF-1 laboratory reference strain of poliovirus type 2 in children with poliomyelitis in India in 2002 & 2003. *Indian J Medical Res*. 2003; 118: 217-223.
48. Ivanova O.E., Ereemeeva T.P., Korotkova E.A., Yakovenko M.L., Kuribko S.G., Fedorova V.B. i dr. Likvidaciya poliomieliita v mire: vnutilaboratornaya kontaminaciya dikim poliovirusom v usloviyah vypolneniya programmy bezopasnogo laboratornogo hraneniya dikih poliovirusov (kontejnmenta) v Rossijskoj Federacii. *Voprosy virusologii*. 2006; 6: 43-46.
49. Davies M., Bruce C., Bewley K., Outlaw M., Mioulet V., Lloyd G., et al. Poliovirus type 1 in working stocks of typed human rhinoviruses. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1187-1188.
50. Savolainen C., Hovi T. Caveat: poliovirus may be hiding under other labels. *Lancet*. 2003; 361 (9364): 1145-1146.
51. Pallansch M., Staples M. Wild polioviruses found in stored potential infectious materials. WHO. Polio Lab Network. 2002; 8: 1-2.
52. Previsani N. European Center for Disease Control. Poliomyelitis-facility-related infection with WPV2—Netherlands. Communicable disease threats report. Week 16, April 16 – 22. 2017. Available at: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Communicable%20Disease%20Threats%20Report%2C%2022%20April%202017.pdf>
53. Dunn G, Klapsa D., Wilton T., Stone L, Minor P.D., Martin J. Twenty-Eight Years of Poliovirus Replication in an Immunodeficient Individual: Impact on the Global Polio Eradication Initiative. *PLoS Pathog*. 2015; 11(8): 1-15. Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1005114>
54. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Thompson K.M. Modeling the prevalence of immunodeficiency-associated long-term vaccine-derived poliovirus excretors and the potential benefits of antiviral drugs. *BMC Infect Dis*. 2015; 15: 379. Available at: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-015-1115-5>
55. Chen Z., Chumakov K., Dragunsky E., Kouivaskaia D., Makiya M., Neverov A., et al. Chimpanzee-human monoclonal antibodies for treatment of chronic poliovirus excretors and emergency postexposure prophylaxis. *J of Virol*. 2011; 85(9): 4354-4362.
56. McKinlay M.A., Collett M.S., Hincks J.R., Oberste M.S., Pallansch M.A., Okayasu H., et al. Progress in the Development of Poliovirus Antiviral Agents and Their Essential Role in Reducing Risks That Threaten Eradication. *J Infect Dis*. 2014; 210 (S 1): 447-453.
57. Verdijk P., Rots N.Y., Bakker W.A. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10(5): 635-644.
58. Okayasu H., Sein C., Hamidi A., Bakker WA, Sutter RW. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: A progress report. *Biologicals*. 2016; 44 (6): 581-587.
59. Shimizu H. Development and introduction of inactivated poliovirus vaccines derived from Sabin strains in Japan. *Vaccine*. 2016; 34 (16): 1975 – 1985.
60. Ivanov A.P., Klebleeva T.D., Ivanova O.E., Ipatova E.G., Gmyl L.V., Ishmuhametov A.A. Eksperimentalnye podhody k razrabotke inaktivirovannykh poliovirusnoj vakciny na osnove shtammov Sebina. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika*. 2016; 4 (89): 59-64.
61. Chumakov K., Ishmuhametov A. Vakciny protiv poliomieliita: nastoyashchee i budushchee. V kn: Lukashevich I.S., Shirvan G.S., red. *Sovremennye vakciny: tekhnologii razrabotki i oblasti primeneniya*. M.: OOO Gruppya Remedium, 2017: 81-102.
62. Fox H., Knowlson S., Minor P.D., Macadam A.J. Genetically thermos-stabilised, immunogenic poliovirus empty capsids; a strategy for non-replicating vaccines. *PLOS Pathogens*. 2017; January 19: 1-14: Available at: <http://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006117>
63. Sanders B.P., Oakes Ide L., van Hoek V., Liu Y., Marissen W., Minor P.D., et al. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6(®) cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine*. 2015; 33(48): 6611-6616.
64. Verdijk P., Rots N.Y., van Oijen M.G., Weldon W.C., Oberste M.S., Okayasu H., et al. Safety and immunogenicity of a primary series of Sabin-IPV with and without aluminum hydroxide in infants. *Vaccine*. 2014; 32(39): 938-944.

65. Jarrahian C., Weston A-R., Saxon G., Creelman B., Kachmarik G., Anand A., et al. Vial usage, device dead space, vaccine wastage, and dose accuracy of intradermal delivery devices for inactivated poliovirus vaccine (IPV). *Vaccine*. 2017; 35 (14): 1789–1796.

66. Resik S., Tejeda A., Diaz M., Okayasu H., Sein C., Molo-decky N.A., et al. Boosting Immune Responses Following Fractional-Dose Inactivated Poliovirus Vaccine: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2017; 215(2): 175-182.

67. Kraan H., Soema P., Amorij J-P., Kersten G. Intranasal and sublingual delivery of inactivated polio vaccine. *Vaccine*. 2017; 35 (20): 2647–2653.

68. Schipper P., van der Maaden K., Romeijn S., Oomens C., Kersten G., Jiskoot W., et al. Repeated fractional intradermal dosing of an inactivated polio vaccine by a single hollow microneedle leads to superior immune responses. *J Control Release*. 2016; 242: 141-147.

69. WHO. Meeting of the Strategic Advisory Group of experts on immunization, April 2017 – conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017; 92 (22): 301-320.

Автор:

Иванова Ольга Евгеньевна — руководитель отдела полиомиелита и других энтеровирусных инфекций института полиомиелита Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова, профессор кафедры организации и технологии производства иммунобиологических препаратов института трансляционной медицины и биотехнологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: 8(495)841-90-07, +7-916-677-24-03, e-mail: ivanova_oe@chumakovs.su

ОБНАРУЖЕНИЕ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В МОКРОТЕ У БОЛЬНЫХ КОИНФЕКЦИЕЙ ВИЧ/ТУБЕРКУЛЕЗ РАЗЛИЧНЫМИ МЕТОДАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Б. Викторова¹, С.Ю. Дегтярева², Е.И. Кулабухова^{2,3}, Е.Н. Белобородова², В.Н. Зимина²

¹ Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

² Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum in patients coinfecting with HIV / tuberculosis by various methods (literature review)

I.B. Viktorova¹, S.Yu. Degtyareva², E.I. Kulabukhova^{2,3}, E.N. Beloborodova², V.N. Zimina²

¹ Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Novokuznetsk, Russia

² Russian University of Friendship of Peoples, Moscow, Russia

³ Central Science Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

Резюме

В обзоре представлены данные об особенностях бактериовыделения при коинфекции ВИЧ/туберкулез и частоте обнаружения кислотоустойчивых микроорганизмов при микроскопии мазка в зависимости от уровня иммунного статуса пациента. Рассмотрены предикторы положительного роста микобактерии туберкулеза из мокроты при отрицательной микроскопии у данной категории пациентов. Приведен опыт разных стран мира относительно эффективности различных диагностических алгоритмов выявления туберкулеза при коинфекции ВИЧ/ТБ, обсуждается роль молекулярно-генетических методов в диагностике туберкулеза. Согласно данным, представленным в обзоре, информативность метода микроскопии мазка мокроты значительно варьирует и зависит от множества факторов, в том числе от иммунного статуса пациента с ВИЧ-инфекцией и уровня лаборатории, в которой проводится исследование. Различная информативность микроскопии мазка в совокупности с особенностями клинической и рентгенологической картины туберкулеза у пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к задержке диагностики и отсроченному началу противотуберкулезной терапии. Культуральные и молекулярно-генетические методы исследования мокроты повышают частоту обнаружения возбудителя, однако диагностика туберкулеза с помощью посевов не может считаться быстрой у пациентов с иммунодефицитом. Поэтому в условиях продолжающегося увеличения количества пациентов с коинфекцией быстрые молекулярно-генетические методы выявления ДНК МБТ должны быть включены в алгоритм обследования на туберкулез при обращении в первичное звено медицинской помощи, оказываемой пациентам с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: коинфекция ВИЧ/туберкулез, диагностика туберкулеза, метод микроскопии мазка, молекулярно-генетические методы диагностики туберкулеза.

Abstract

The review presents the special aspects of bacillary excretion in tuberculosis patients co-infected with HIV and the yield of acid-fast smear depending on the CD4-cell count. Predictors of positive growth of Mycobacterium tuberculosis from sputum under negative microscopy in this category of patients are considered. The experience of different countries of the world on the effectiveness of various diagnostic algorithms for detecting tuberculosis in HIV/TB co-infection and the role of molecular-genetic methods in the diagnosis of tuberculosis are discussed.

According to the data presented in the review, the yield of acid-fast sputum smear microscopy varies significantly, and depends on a variety of factors, including the immune status of the patient with HIV infection, the level of the laboratory service. The different yield of the smear microscopy in combination with the subclinical course of tuberculosis and atypical radiologic presentation in patients with HIV infection leads to a delay in diagnosis and to late initiation of antituberculosis therapy.

The culture and the molecular-genetic methods of sputum examination increase the frequency of detection of the pathogen, however, the diagnosis of tuberculosis by culture can not be considered rapid in patients with immunodeficiency. Therefore, in the context of the continuing increase in the number of patients with co-infection, rapid, molecular-genetic methods for the detection of MTB DNA should be included in the algorithm for screening for tuberculosis of HIV-infected patients during their first encounter with the healthcare system.

Key words: co-infection HIV/tuberculosis, diagnostics of tuberculosis, smear microscopy, molecular-genetic methods for the detection of MTB DNA.

Обнаружение возбудителя в мокроте является одним из важнейших достоверных критериев диагностики туберкулеза (ТБ) органов дыхания. У больных ВИЧ-инфекцией (ВИЧ-и) быстрая и достоверная диагностика особенно важна, так как длительная диагностика ТБ у этой категории пациентов значительно ухудшает прогноз заболевания [1].

Отсутствие бактериовыделения не позволяет отвергнуть болезнь, однако диагноз ТБ, установленный на основании косвенных критериев, в иностранной литературе принято обозначать как вероятный, хотя он также регистрируется как случай туберкулеза [2]. Тем не менее, очевидно, что при установлении так называемого «вероятного» туберкулеза существует серьезный риск гипердиагностики заболевания.

Несмотря на длительность изучения проблемы коинфекции (ВИЧ-и/ТБ), сведения о частоте обнаружения возбудителя туберкулеза в мокроте у больных ВИЧ-инфекцией при различном уровне иммунодефицита носят противоречивый характер.

До эры начала глобальной эпидемии ВИЧ-инфекции считалось, например, что на каждый случай ТБ с положительным результатом микроскопии мазка мокроты (ММ) приходится 1,22 случая ТБ с отрицательной микроскопией (или внелегочного ТБ); больные с отрицательным результатом ММ считались менее заразными, среди них наблюдались меньшие показатели смертности.

Распространение ВИЧ-и/ТБ изменило это представление, так как с началом эпидемии уже в 1990-е гг. было отмечено изменение соотношения результатов ММ: в странах с высоким бременем коинфекции была отмечена диспропорция в сторону ТБ с отрицательной микроскопией мазка мокроты. [3]. Исследование из Малави (1995 г.), посвященное результатам лечения туберкулеза с отрицательной ММ ($n=4240$), показало более высокую смертность среди случаев ТБ с отрицательной ММ (25%) в сравнении с больными ТБ и бактериовыделением по ММ (20%), что объяснили значительным числом лиц с ВИЧ-инфекцией среди случаев ТБ с отрицательной микроскопией [4].

Мнение о том, что ТБ с отрицательной ММ встречается, как правило, среди пациентов с ВИЧ-инфекцией, существовало длительное время [5, 6]. Рядом исследователей было показано, что кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) удавалось реже обнаружить в мокроте пациентов с коинфекцией, чем при ТБ без ВИЧ-инфекции [7–10], поэтому рост случаев ВИЧ-и/ТБ приводил к увеличению случаев с отрицательной ММ [11–15]. Показательно, что, несмотря на длительность изучения проблемы коинфекции в мире, научные сведения об информативности различных методов выявле-

ния возбудителя в мокроте крайне разноречивы. Обращает на себя внимание, что данные о частоте выявления КУМ в ММ у больных с ВИЧ-и/ТБ значительно различаются в разных странах на протяжении ряда лет, что, возможно, зависит от качества исследований в лаборатории действующей противотуберкулезной программы.

По данным некоторых исследований, проведенных в разные годы, чувствительность ММ при ВИЧ-и/ТБ составляет 43–51% [16], а в отдельных странах с ограниченными ресурсами и высокой распространенностью ВИЧ-и/ТБ — и того ниже. Так, исследование из Замбии, выполненное 25 лет назад (1993 г.), на примере 72 больных с ВИЧ-и/ТБ выявило, что положительный ММ при легочном ТБ среди лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), встречался в 43% случаев. Кроме того, в этом исследовании у ЛЖВ имелась выраженная тенденция к низкой градации ММ или отрицательной ММ, а при бактериологическом исследовании мокроты в случаях коинфекции часто определялся медленный рост микобактерий туберкулеза (МБТ) с малым количеством колоний [17].

В дальнейшем сведения о частоте выявления КУМ в ММ оставались также довольно неоднородны: авторы из Танзании (2007 г.) сообщили об обнаружении КУМ в ММ в 66,7% случаев ВИЧ-и/ТБ с поражением органов дыхания [18], тогда как исследования из Эфиопии (2007 г.), Индии (2011 г.) и Вьетнама (2012 г.) показали весьма низкую частоту положительной микроскопии ММ при коинфекции: 26,8%, 25,6% и 29% соответственно [19–21]. В более позднем исследовании на примере крупного лечебного учреждения (750 коек, 29 000 госпитализаций в год) в Бразилии за почти двухлетний период было продемонстрировано, что только в 34,8% случаев коинфекции был зарегистрирован положительный результат микроскопии мазка мокроты, а отрицательная микроскопия мазка мокроты чаще встречалась при отсутствии кашля и типичных для туберкулеза рентгенологических изменений [22].

Существует точка зрения, что у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов выше 200 клеток/мкл из-за типичного течения легочного ТБ бактериовыделение встречается чаще, в отличие от лиц с уровнем CD4-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл, при котором высокая частота отрицательной микроскопии затрудняет не только диагностику ТБ, но и его дифференциальную диагностику с другими вторичными заболеваниями (в частности, с пневмоцистной пневмонией, саркомой Капоши и проч.), что требует применения альтернативных методов выявления возбудителя и в ряде случаев проведения тест-терапии вероятного ТБ [3]. При этом отрицательные результаты микроскопии встречаются тем чаще, чем глубже иммуносу-

прессия и, следовательно, отчетливо хуже результаты лечения с более высокими показателями смертности. Некоторые авторы даже расценивали положительный результат ММ при коинфекции как независимый фактор благоприятного исхода лечения ТБ [23].

Недавнее исследование на примере 50 больных ВИЧ-и/ТБ с изучением корреляции между уровнем CD4 и частотой обнаружения КУМ выявило, что ТБ с отрицательной ММ чаще встречается у лиц с выраженной иммуносупрессией [24]. Похожие результаты показало исследование из Республики Конго, где при обследовании на ТБ 775 больных положительный результат ММ при подозрении на ТБ у ЛЖВ был только у 29,3%, отрицательный — в 70,7% случаев, тогда как при ТБ без ВИЧ-и микроскопия была положительной у 57%, отрицательной — у 43% пациентов. Авторами этого исследования так же была показана прямая связь частоты обнаружения возбудителя в мазке мокроты со степенью иммунодефицита: лица с коинфекцией и бактериовыделением по ММ имели более высокие показатели CD4 ($385,4 \pm 278,1$ кл/мкл) в сравнении с теми, у кого ММ была отрицательной ($239,6 \pm 274,9$ кл/мкл) ($p < 0,03$). Кроме того, отмечено, что пациенты с CD4 < 350 клеток/мкл достоверно чаще были среди тех, у кого микроскопия мазка была отрицательной ($p < 0,007$) [25].

Противоположные данные опубликованы в исследовании R.L. Smith et al. (1994 г.), выполненном на примере больных коинфекцией в Нью-Йорке, где 60% больных с ВИЧ-и/ТБ ($n = 100$) имели положительный результат микроскопии, при этом частота бактериовыделения по ММ не зависела от относительного уменьшения частоты деструктивных форм ТБ; было также показано, что частота выявления КУМ в ММ не зависела от выраженности иммуносупрессии: так, у пациентов с коинфекцией и уровнем CD4-лимфоцитов < 50 кл/мкл, $50 - 200$ кл/мкл и > 200 кл/мкл положительный результат ММ был в 58%, 60% и 56% случаев соответственно. Примечательно, что у больных с ВИЧ-и/ТБ, вызванным лекарственно-устойчивыми МБТ, положительные результаты микроскопии регистрировались в 65% случаев, а при диссеминированных формах ТБ — в 96%. [26]. D. Affolabi et al. (2011 г.) сообщили, что в Бенине 98% всех случаев ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией и без нее сопровождаются бактериовыделением по ММ, что позволяет говорить о редкости олигобациллярного и небациллярного ТБ вообще, и при ВИЧ-инфекции в частности [27].

Отечественные данные по этой проблематике также весьма неоднородны: в начале изучения проблемы коинфекции в РФ бактериовыделение регистрировали только у 19% больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [28]. В последующем

было отмечено, что бактериовыделение (как методом микроскопии, так и посевом) у больных ВИЧ-инфекцией одинаково часто регистрируется вне зависимости от наличия и степени иммунодефицита [1, 29].

Учитывая неоднородные данные по частоте бактериовыделения при коинфекции, рядом исследователей были предприняты попытки выяснения факторов, ассоциированных с отрицательным результатом микроскопии мазка в случаях ВИЧ-и/ТБ. Так, исследование 2009 г., проведенное в Камбодже ($n = 881$), показало, что чувствительность ММ при коинфекции составила 59%, а специфичность — 97%; предикторами отрицательной ММ в этом исследовании стали возраст (старше 50 лет), наличие клинических симптомов (кашель > 3 недель или кровохарканье или лихорадка > 1 месяца) и патологических изменений на рентгенограмме [30]. Результаты проспективного мультицентрового исследования с участием 175 ЛЖВ (медиана уровня CD4-лимфоцитов — 36 клеток/мкл) из Камбоджи, Сенегала и Центральноафриканской Республики, госпитализированных хотя бы с одним респираторным симптомом и рентгенологически определяемой патологией в легких и положительной ММ, в 63% случаев ($n = 110$) показали связь между отрицательной микроскопией ММ и сопутствующей инфекцией респираторного тракта. Так, отрицательный результат ММ при ТБ достоверно чаще определялся у больных с дополнительно имеющейся другой (нетуберкулезной) инфекцией дыхательных путей (пневмоцистоз, бактериальные, грибковые и паразитарные пневмонии, МАС-инфекция), одышкой и локальными интерстициальными затемнениями в легких. Кроме того, в этом исследовании было убедительно продемонстрировано, что отрицательный результат ММ редко встречался при тяжелой иммуносупрессии (CD4-лимфоциты < 50 кл/мкл.), наличии внутригрудной лимфаденопатии и деструктивных изменениях в легких [31].

Исследование, проведенное в Танзании с участием 318 больных с ВИЧ-инфекцией показало, что предикторами ТБ с отрицательной ММ, но положительной культурой стали наличие сухого кашля, одышки, низкие показатели количества эозинофилов крови, наличие анемии и деструкций при рентгенологическом исследовании. Авторы также сообщили о недостаточной информативности ММ в рамках первичного алгоритма обследования ЛЖВ на ТБ, когда мокрота во всех случаях отрицательной ММ отправлялась на культуральное исследование: чувствительность и специфичность алгоритма выявления ТБ с отрицательной микроскопией мазка была 28,1% и 74,5% соответственно [32]. Известно, что люминесцентная микроскопия, будучи наиболее информативным методом иссле-

дования мазка мокроты, не применяется широко в ряде регионов мира из-за своей высокой стоимости, в связи с чем были предприняты попытки повышения информативности исследования мазка мокроты с применением менее дорогой LED-микроскопии или использования альтернативных способов: методов концентрации мокроты, флотации или суточного сбора материала. Такие методики, по мнению некоторых авторов, способны повысить чувствительность еще на 13–33% в сравнении с обычной ММ, когда в качестве референтного стандарта используются культуральные методы исследования мокроты [33–35]. Вместе с тем, обзор 14 исследований, посвященный информативности ММ, показал, что преимущества метода флотации при исследовании ММ у больных коинфекцией сильно преувеличены, поэтому данная методика не должна применяться в рутинной диагностике ТБ у ЛЖВ [36].

Из имеющихся публикаций известно, что наиболее чувствительные технологии для выявления возбудителя (культуральное исследование и молекулярно-генетические методы) в некоторых странах с высоким бременем коинфекции применяются недостаточно широко из-за ограниченности ресурсов, и основой лабораторной диагностики туберкулеза в таких регионах остается микроскопия мазка мокроты. Тем не менее, большинство авторов подтверждают эффективность и диагностическое преимущество культуральных методов перед ММ у больных ВИЧ-и/ТБ [37–39]. В то же время имеются научные данные о некоторых особенностях результатов культурального исследования у больных коинфекцией: у них определяется более скудный и медленный рост МБТ в сравнении с больными ТБ без ВИЧ-и [17]. Для изучения информативности алгоритма диагностики ТБ у ЛЖВ в странах с ограниченными ресурсами рутинное обследование (совокупность клинических симптомов, рентгенологических данных и ММ на КУМ) сравнивали с диагностикой ТБ методом посева на жидкие питательные среды. Исследование из стран Африки к югу от Сахары и стран Южной Америки показало, что стандартный набор исследований оказался менее эффективным в сравнении с культуральным [38]. Изучение эффективности алгоритма диагностики ТБ у ЛЖВ (сделанного на основе рекомендации ВОЗ, 2007 г.) было проведено в Кении, где также было показано, что использование культурального метода отчетливо повышает диагностику ТБ у ЛЖВ [40]. При этом значимыми предикторами положительного роста МБТ из мокроты у лиц с ВИЧ-и/ТБ при отрицательной микроскопии стали положительный LF-LAM тест мочи (липоарабиноманнановый тест бокового сдвига) и наличие рентгенологических изменений, характерных для ТБ [2].

Принимая во внимание существующие алгоритмы микробиологического обследования на туберкулез среди ЛЖВ в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, нельзя не отметить сведения о различной информативности исследования ММ в зависимости от уровня лаборатории. Результаты недавнего исследования, выполненного в Руанде (2016 г.) на примере 96 больных с коинфекцией, показали, что чувствительность различных методик исследования мокроты среди случаев коинфекции была достоверно ниже, чем при ТБ без ВИЧ-инфекции, а их информативность при диагностике туберкулеза зависела от уровня лаборатории. Так, в периферийных лабораториях первичного звена чувствительность ММ с классической окраской по Цилю – Нильсену составила в среднем 55,1%, люминесцентной и LED-микроскопии – 37%, чувствительность Xpert составила 77,6%. В городских лабораториях показатели информативности были выше: чувствительность ММ с окраской по Цилю – Нильсену была 58,3%, люминесцентной и LED-микроскопии – 62,5% и Xpert – 90% [41]. Учитывая, что первичное обследование на ТБ среди ЛЖВ проводится в общелечебной сети (где не предусмотрены люминесцентная или LED-микроскопия), недостатки классической ММ с окраской по Цилю – Нильсену могут привести к тому, что у значительной части ЛЖВ туберкулез не будет диагностирован, а это, принимая во внимание сложности клинко-рентгенологической диагностики туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией, приведет к отсроченной противотуберкулезной терапии [42, 43]. Подобная ситуация с недостаточной информативностью первичного обследования ЛЖВ на ТБ, по мнению авторов, заставляет задуматься о пересмотре и совершенствовании национального алгоритма диагностики ТБ из-за риска гиподиагностики ТБ среди ЛЖВ [25].

По данным M. Matee et al. (2008 г.), активный скрининг ЛЖВ на ТБ с исследованием серии из трех анализов мазка мокроты способен выявить многим более половины больных (55%) с последующей положительной культурой. В этом исследовании чувствительность ММ варьировала от 22,6% (при последующем росте МБТ не более 20 КОЕ) до 94,2% (при дальнейшем росте > 100 КОЕ). Диагностическая ценность серии ММ оказалась следующей: 92,1%, 1,8% и 7,1% для первой, второй и третьей порций соответственно. Прогностическая ценность положительного результата и прогностическая ценность отрицательного результата для ММ при диагностике ТБ у ЛЖВ были 84,5% и 99,1% соответственно [4431 (0.3%)].

Есть также данные о том, что при ВИЧ-и/ТБ с отрицательной микроскопией подавляющее большинство случаев (93%) ТБ диагностируются при

последующем положительном росте культуры МБТ из второй серии мокроты [45]. Исследование мокроты у пациентов до и после выполнения фибробронхоскопии, а также посевы бронхо-альвеолярной лаважной жидкости не повышают чувствительность культурального исследования в условиях высокой распространенности олигобациллярного ТБ среди ЛЖВ [46].

В последние годы в научной литературе достаточно активно обсуждается сравнительный анализ информативности выявления МБТ у больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с ВИЧ-негативными пациентами молекулярно-генетическими методами. Однако и в этом направлении данные исследований разноречивы. Так, в исследовании из Бразилии было показано, что чувствительность выявления КУМ методом микроскопии мокроты с окраской по Цилю – Нильсену у ВИЧ-инфицированных была ниже в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции (43% против 68%), при этом чувствительность молекулярно-генетических методов детекции МБТ не имела значимых различий (72% и 75% соответственно) [47]. Схожие данные были получены и в других исследованиях — тест Gene Xpert MTB/RIF показал себя значительно более информативным методом, нежели ММ [48–51].

Однако, согласно другим исследованиям, молекулярно-генетические методы детекции МБТ у больных ВИЧ-инфекцией обладают меньшей информативностью в сравнении с пациентами без ВИЧ-инфекции [3].

В Российской Федерации с 2014 г. приказом МЗ № 951 больным с подозрением на туберкулез органов дыхания рекомендовано для выявления МБТ исследовать как минимум два образца мокроты тремя дополняющими друг друга методами: люминесцентной микроскопией или с окраской по Цилю – Нильсену, посевом на жидкие среды с использованием автоматизированных систем и молекулярно-генетическими исследованиями [52]. В одном из наших исследований (Зими́на В.Н. и соавт., 2017 г.) было показано, что при условии проведения двукратного исследования мокроты тремя методами (люминесцентной микроскопией, выявлением ДНК МБТ с помощью ПЦР в реальном времени с использованием системы «АмплиТуб-РВ» и посевом с использованием автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 на жидкую питательную среду Мидлбрук), достоверно лучшую чувствительность полный алгоритм продемонстрировал среди больных коинфекцией (ВИЧ-и/ТБ) в сравнении с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (87,1 и 71,2%). При этом при анализе каждого метода отдельно оказалось, что у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции чаще удавалось выявить КУМ методом люминесцентной микроскопии, чем у пациентов с коинфекцией (32,8 и

24,2% соответственно), а чувствительность остальных методов не различалась. У больных коинфекцией достоверно чаще регистрировали скудное и реже — обильное бактериовыделение методом посева на плотные среды, чем у больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции [53].

Заключение

Таким образом, приведенные в обзоре данные свидетельствуют о сохраняющихся противоречиях в оценке информативности фенотипических методов выявления микобактерий в мокроте у больных коинфекцией с различным иммунным статусом. Диапазон информативности микроскопии и культурального исследования достаточно велик и составляет от 24,2% до 66,7%, достигая максимума (96%) в некоторых случаях диссеминированного ТБ. Различная информативность ММ может существенно затруднять быструю диагностику ТБ у больных с ВИЧ-инфекцией в общечелечной сети, так как результаты микроскопии во многом зависят от уровня и опыта лабораторной службы. Особенности бактериовыделения при коинфекции выявили проблему диагностики олигобациллярного ТБ у больных ВИЧ-и с необходимостью изучения факторов, связанных с отрицательной микроскопией мазка. Культуральные и молекулярно-генетические методы исследования мокроты обладают неоспоримым преимуществом перед микроскопией, повышая информативность поиска возбудителя в мокроте у больных коинфекцией. Однако диагностика ТБ с помощью посевов не может считаться быстрой у пациентов с иммунодефицитом, поэтому в алгоритм обследования на туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией должны быть включены быстрые, молекулярно-генетические методы выявления ДНК МБТ при первом подозрении на туберкулез, еще на этапе обследования у инфекциониста, терапевта, пульмонолога.

Литература

1. Пантеле́ев, А.М. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / А.М. Пантеле́ев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2010. — Т.2, № 1. — С. 16–22.
2. Nakiyingi L, Nonyane BAS, Sengooba W, et al. Predictors for MTB Culture-Positivity among HIV-Infected Smear-Negative Presumptive Tuberculosis Patients in Uganda: Application of New Tuberculosis Diagnostic Technology. PLoS One. [Internet]. July 2015 [cited 2018 Feb 20] ;10(7):e0133756. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133756>
3. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2000;4: 97-107.
4. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. Treatment outcome of patients with smear-negative and smear-positive pulmonary tuberculosis in the National Tuberculosis Control Programme, Malawi. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999; 93: 443–446.

5. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. "Smear-negative" pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: Poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2001; 5:847–85.
6. Perkins MD, Cunningham J. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1):S15-S27.
7. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet.* 2007; 369: 2042–2049.
8. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis — The perfect storm. *J Infect Dis.* 2007; 196(Suppl 1): S86-S107
9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):903-908.
10. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med.* 2010;362(8):707-716.
11. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(1):6-16.
12. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med.* 2013;2013:1-11.
13. Dimairo M, MacPherson P, Bandason T, et al. The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Feb 20];5(7):e11849. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011849>
14. Brouwer M, Gudo PS, Simbe CM, Perdigão P, van Leth F. Are routine tuberculosis programme data suitable to report on antiretroviral therapy use of HIV-infected tuberculosis patients? *BMC Res Notes.* 2013;6(1):23.
15. Desikan P. Sputum smear microscopy in tuberculosis: is it still relevant? *Indian J Med Res.* 2013;137(3):442-444.
16. Cattamanchi A, Dowdy DW, Davis JL, et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis.* 2009;9(1):53.
17. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(3):191-194.
18. Kibiki GS, Mulder B, van der Ven AJAM, et al. Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid. *Trop Med Int Health.* 2007;12(10):1210-1217.
19. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, et al. Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(2):116-122.
20. Patel AK, Thakrar SJ, Ghanchi FD. Clinical and laboratory profile of patients with TB/HIV coinfection: A case series of 50 patients. *Lung India.* 2011;28(2):93-96.
21. Nguyen DTM, Nguyen HQ, Beasley RP, Ford CE, Hwang L-Y, Graviss EA. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Tuberc Res Treat.* 2012;2012:6.
22. Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One* [Internet]. Jan 2016 [cited 2018 Feb 20];11(1):e0147933. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147933>
23. Teshome Kefale A, Anagaw Y. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2017;Volume 10:161-169.
24. Swarooprani NB, Wadekar MD, Rajakumar S. Impact of CD4 Count on sputum smear for AFB in HIV-TB Co infection. *Indian J Microbiol Res.* 2016;3(2):126.
25. Linguissi LSG, Mayengue PI, Sidib A, et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):578.
26. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest.* 1994;106(3):684-686.
27. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, et al. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):67-70.
28. Фролова, О.П. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных и меры его профилактики: дис. ...Д-ра мед наук / О.П. Фролова. — СПб.: 1998. — 301 с.
29. Загдын, З.М. Поздно выявленный туберкулез среди больных инфицированных и не инфицированных ВИЧ в Ленинградской области и причины их смерти / З.М. Загдын [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. — 2010. — Т. 2, № 1. — С.70–77.
30. Tamhane A, Chheng P, Dobbs T, Mak S, Sar B, Kimerling ME. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):347-354.
31. Chartier L, Leng C, Sire J-M, et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One* [Internet]. 2011 June [cited 2018 Feb 20];6(6):e21212. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021212>
32. Swai HF, Mugusi FM, Mbwambo JK. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):475.
33. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):664-674.
34. Yassin MA, Cuevas LE. How many sputum smears are necessary for case finding in pulmonary tuberculosis? *Trop Med Int Health.* 2003;8(10):927-932.
35. Dorman SE. New diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (Suppl 3):S173-S177.
36. Cattamanchi A, Davis JL, Pai M, Huang L, Hopewell PC, Steingart KR. Does Bleach Processing Increase the Accuracy of Sputum Smear Microscopy for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2433-2439.
37. Davis JL, Worodria W, Kitembo H, et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2010 March [cited 2018 Feb 20];5(3):e9859. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009859>
38. Swindells S, Komarow L, Tripathy S, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):532-539.
39. Padmapriyadarsini C, Tripathy S, Sekar L, et al. Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Sputum Smear—Negative

Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63(3):331-338.

40. Huerga H, Varaine F, Okwaro E, et al. Performance of the 2007 WHO algorithm to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in a HIV prevalent setting. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Feb 20];7(12):e51336. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051336>

41. Ngabonziza JCS, Ssengooba W, Mutua F, et al. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):660.

42. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis*. 2005;40(10):1500-1507.

43. Quincó P, Bühner-Sékula S, Brandão W, et al. Increased sensitivity in diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients through the small-membrane-filter method of microscopy. *J Clin Microbiol*. 2013;51(9):2921-2925.

44. Matee M, Mtei L, Lounasvaara T, et al. Sputum microscopy for the diagnosis of HIV-associated pulmonary tuberculosis in Tanzania. *BMC Public Health*. 2008;8(1):68.

45. Ssengooba W, Kiwanuka N, Kateete DP, Katamba A, Joloba ML. Incremental yield of serial sputum cultures for diagnosis of tuberculosis among HIV infected smear negative pulmonary TB suspects in Kampala, Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Feb 20];7(5):e37650. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037650>

46. Aderaye G, G/Egziabher H, Aseffa A, Worku A, Lindquist L. Comparison of acid-fast stain and culture for *Mycobacterium tuberculosis* in pre- and post-bronchoscopy sputum and bronchoalveolar lavage in HIV-infected patients with atypical chest X-ray in Ethiopia. *Ann Thorac Med*. 2007;2(4):154-157.

47. Scherer LC, Sperhake RD, Rossetti MLR, Ruffino-Netto A, Kritski AL. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect Dis Rep*. 2011;3(1):3.

48. O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic. *Clin Infect Dis*. 2012;55(9):1171-1178.

49. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Feb 20];1:CD009593. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub2/full>

50. Carriquiry G, Otero L, Gonz lez-Lagos E, et al. A Diagnostic Accuracy Study of Xpert®MTB/RIF in HIV-Positive Patients with High Clinical Suspicion of Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Feb 21];7(9):e44626. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044626>

51. Pantoja T, Opiyo N, Lewin S, et al. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Feb 21];9:CD011086. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011086.pub2/full>

52. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 "Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания". — Доступно по ссылке: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения 21.02.2018).

53. Зими́на, В.Н. Выявление микобактерий туберкулеза в мокроте и массивность бактериовыделения у больных туберкулезом с различным ВИЧ-статусом / В.Н. Зими́на [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. — 2017. — Т. 95, № 7. — С. 17–23.

References

1. Panteleev A.M. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. 2010; 2(1):16-22 (In Russian).

2. Nakiyingi L, Nonyane BAS, Ssengooba W, et al. Predictors for MTB Culture-Positivity among HIV-Infected Smear-Negative Presumptive Tuberculosis Patients in Uganda: Application of New Tuberculosis Diagnostic Technology. *PLoS One*. [Internet]. July 2015 [cited 2018 Feb 20] ;10(7):e0133756. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0133756>

3. Colebunders R, Bastian I. A review of the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4: 97-107.

4. Harries AD, Nyirenda TE, Banerjee A, Boeree MJ, Salaniponi FM. Treatment outcome of patients with smear-negative and smear-positive pulmonary tuberculosis in the National Tuberculosis Control Programme, Malawi. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1999; 93: 443-446.

5. Hargreaves NJ, Kadzakumanja O, Whitty CJM, Salaniponi FML, Harries AD, Squire SB. "Smear-negative" pulmonary tuberculosis in a DOTS programme: Poor outcomes in an area of high HIV seroprevalence. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2001; 5:847-85.

6. Perkins MD, Cunningham J. Facing the Crisis: Improving the Diagnosis of Tuberculosis in the HIV Era. *J Infect Dis*. 2007; 196(Suppl 1):S15-S27.

7. Getahun H, Harrington M, O'Brien R, Nunn P. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet*. 2007; 369: 2042–2049.

8. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis — The perfect storm. *J Infect Dis*. 2007; 196(Suppl 1): S86-S107

9. Monkongdee P, McCarthy KD, Cain KP, et al. Yield of Acid-fast Smear and Mycobacterial Culture for Tuberculosis Diagnosis in People with Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(9):903-908.

10. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An Algorithm for Tuberculosis Screening and Diagnosis in People with HIV. *N Engl J Med*. 2010;362(8):707-716.

11. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD. Providing HIV care for co-infected tuberculosis patients: a perspective from sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(1):6-16.

12. Narasimhan P, Wood J, MacIntyre CR, Mathai D. Risk Factors for Tuberculosis. *Pulm Med*. 2013;2013:1-11.

13. Dimairo M, MacPherson P, Bandason T, et al. The risk and timing of tuberculosis diagnosed in smear-negative TB suspects: a 12 month cohort study in Harare, Zimbabwe. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Feb 20];5(7):e11849. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0011849>

14. Brouwer M, Gudo PS, Simbe CM, Perdigão P, van Leth F. Are routine tuberculosis programme data suitable to report on antiretroviral therapy use of HIV-infected tuberculosis patients? *BMC Res Notes*. 2013;6(1):23.

15. Desikan P. Sputum smear microscopy in tuberculosis: is it still relevant? *Indian J Med Res*. 2013;137(3):442-444.

16. Cattamanchi A, Dowdy DW, Davis JL, et al. Sensitivity of direct versus concentrated sputum smear microscopy in HIV-infected patients suspected of having pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2009;9(1):53.

17. Elliott AM, Namaambo K, Allen BW, et al. Negative sputum smear results in HIV-positive patients with pulmonary tuberculosis in Lusaka, Zambia. *Tuber Lung Dis.* 1993;74(3):191-194.
18. Kibiki GS, Mulder B, van der Ven AJAM, et al. Laboratory diagnosis of pulmonary tuberculosis in TB and HIV endemic settings and the contribution of real time PCR for *M. tuberculosis* in bronchoalveolar lavage fluid. *Trop Med Int Health.* 2007;12(10):1210-1217.
19. Kassu A, Mengistu G, Ayele B, et al. Coinfection and clinical manifestations of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected adults at a teaching hospital, northwest Ethiopia. *J Microbiol Immunol Infect.* 2007;40(2):116-122.
20. Patel AK, Thakrar SJ, Ghanchi FD. Clinical and laboratory profile of patients with TB/HIV coinfection: A case series of 50 patients. *Lung India.* 2011;28(2):93-96.
21. Nguyen DTM, Nguyen HQ, Beasley RP, Ford CE, Hwang L-Y, Graviss EA. Performance of Clinical Algorithms for Smear-Negative Tuberculosis in HIV-Infected Persons in Ho Chi Minh City, Vietnam. *Tuberc Res Treat.* 2012;2012:6.
22. Campos LC, Rocha MVV, Willers DMC, Silva DR. Characteristics of Patients with Smear-Negative Pulmonary Tuberculosis (TB) in a Region with High TB and HIV Prevalence. *PLoS One* [Internet]. Jan 2016 [cited 2018 Feb 20];11(1):e0147933. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147933>
23. Teshome Kefale A, Anagaw Y. Outcome of tuberculosis treatment and its predictors among HIV infected patients in southwest Ethiopia. *Int J Gen Med.* 2017;Volume 10:161-169.
24. Swarooprani NB, Wadekar MD, Rajakumar S. Impact of CD4 Count on sputum smear for AFB in HIV-TB Co infection. *Indian J Microbiol Res.* 2016;3(2):126.
25. Linguissi LSG, Mayengue PI, Sidibé A, et al. Prevalence of national treatment algorithm defined smear positive pulmonary tuberculosis in HIV positive patients in Brazzaville, Republic of Congo. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):578.
26. Smith RL, Yew K, Berkowitz KA, Aranda CP. Factors affecting the yield of acid-fast sputum smears in patients with HIV and tuberculosis. *Chest.* 1994;106(3):684-686.
27. Affolabi D, Akpona R, Odoun M, et al. Smear-negative, culture-positive pulmonary tuberculosis among patients with chronic cough in Cotonou, Benin. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011;15(1):67-70.
28. Frolova O.P. Osobennosti techenija tuberkuleza u VICH-inficirovannyh i mery ego profilaktiki [Special features of the course of tuberculosis in HIV co-infected patients and methods of its prevention] [dissertation]. St. Petersburg (Russia); 1998, 301p. (In Russian).
29. Zagdyn Z.M., Velenov A.Ju., Shabalin V.N. Hajmer R // VICH-infekcija i immunosupressija .2010; 2(1): 70-77 (In Russian).
30. Tamhane A, Chheng P, Dobbs T, Mak S, Sar B, Kimerling ME. Predictors of smear-negative pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients, Battambang, Cambodia. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(3):347-354.
31. Chartier L, Leng C, Sire J-M, et al. Factors associated with negative direct sputum examination in Asian and African HIV-infected patients with tuberculosis (ANRS 1260). *PLoS One* [Internet]. 2011 June [cited 2018 Feb 20];6(6):e21212. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0021212>
32. Swai HF, Mugusi FM, Mbwambo JK. Sputum smear negative pulmonary tuberculosis: sensitivity and specificity of diagnostic algorithm. *BMC Res Notes.* 2011;4(1):475.
33. Steingart KR, Ng V, Henry M, et al. Sputum processing methods to improve the sensitivity of smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2006;6(10):664-674.
34. Yassin MA, Cuevas LE. How many sputum smears are necessary for case finding in pulmonary tuberculosis? *Trop Med Int Health.* 2003;8(10):927-932.
35. Dorman SE. New diagnostic tests for tuberculosis: bench, bedside, and beyond. *Clin Infect Dis.* 2010;50 (Suppl 3):S173-S177.
36. Cattamanchi A, Davis JL, Pai M, Huang L, Hopewell PC, Steingart KR. Does Bleach Processing Increase the Accuracy of Sputum Smear Microscopy for Diagnosing Pulmonary Tuberculosis? *J Clin Microbiol.* 2010;48(7):2433-2439.
37. Davis JL, Worodria W, Kitembo H, et al. Clinical and radiographic factors do not accurately diagnose smear-negative tuberculosis in HIV-infected inpatients in Uganda: a cross-sectional study. *PLoS One* [Internet]. 2010 March [cited 2018 Feb 20];5(3):e9859. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0009859>
38. Swindells S, Komarow L, Tripathy S, et al. Screening for pulmonary tuberculosis in HIV-infected individuals: AIDS Clinical Trials Group Protocol A5253. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17(4):532-539.
39. Padmapriyadarsini C, Tripathy S, Sekar L, et al. Evaluation of a Diagnostic Algorithm for Sputum Smear—Negative Pulmonary Tuberculosis in HIV-Infected Adults. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(3):331-338.
40. Hueriga H, Varaine F, Okwaro E, et al. Performance of the 2007 WHO algorithm to diagnose smear-negative pulmonary tuberculosis in a HIV prevalent setting. *PLoS One* [Internet]. 2012 Dec [cited 2018 Feb 20];7(12):e51336. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0051336>
41. Ngabonziza JCS, Ssengooba W, Mutua F, et al. Diagnostic performance of smear microscopy and incremental yield of Xpert in detection of pulmonary tuberculosis in Rwanda. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):660.
42. Mtei L, Matee M, Herfort O, et al. High rates of clinical and subclinical tuberculosis among HIV-infected ambulatory subjects in Tanzania. *Clin Infect Dis.* 2005;40(10):1500-1507.
43. Quincó P, Bühner-Sékula S, Brandão W, et al. Increased sensitivity in diagnosis of tuberculosis in HIV-positive patients through the small-membrane-filter method of microscopy. *J Clin Microbiol.* 2013;51(9):2921-2925.
44. Matee M, Mtei L, Lounasvaara T, et al. Sputum microscopy for the diagnosis of HIV-associated pulmonary tuberculosis in Tanzania. *BMC Public Health.* 2008;8(1):68.
45. Ssengooba W, Kiwanuka N, Kateete DP, Katamba A, Joloba ML. Incremental yield of serial sputum cultures for diagnosis of tuberculosis among HIV infected smear negative pulmonary TB suspects in Kampala, Uganda. *PLoS One* [Internet]. 2012 May [cited 2018 Feb 20];7(5):e37650. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0037650>
46. Aderaye G, G/Egziabher H, Aseffa A, Worku A, Lindquist L. Comparison of acid-fast stain and culture for *Mycobacterium tuberculosis* in pre- and post-bronchoscopy sputum and bronchoalveolar lavage in HIV-infected patients with atypical chest X-ray in Ethiopia. *Ann Thorac Med.* 2007;2(4):154-157.
47. Scherer LC, Sperhake RD, Rossetti MLR, Ruffino-Netto A, Kritski AL. Usefulness of the polymerase chain reaction dot-blot assay, used with Ziehl-Neelsen staining, for the rapid and convenient diagnosis of pulmonary tuberculosis in human immunodeficiency virus-seropositive and -seronegative individuals. *Infect Dis Rep.* 2011;3(1):3.
48. O'Grady J, Bates M, Chilukutu L, et al. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay at a tertiary care referral hospital in a setting where tuberculosis and HIV infection are highly endemic. *Clin Infect Dis.* 2012;55(9):1171-1178.

49. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* [Internet]. 2014 Jan [cited 2018 Feb 20];1:CD009593. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009593.pub2/full>
50. Carriquiry G, Otero L, Gonzalez-Lagos E, et al. A Diagnostic Accuracy Study of Xpert®MTB/RIF in HIV-Positive Patients with High Clinical Suspicion of Pulmonary Tuberculosis in Lima, Peru. *PLoS One* [Internet]. 2012 Sep [cited 2018 Feb 21];7(9):e44626. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044626>
51. Pantoja T, Opiyo N, Lewin S, et al. Implementation strategies for health systems in low-income countries: an overview of systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017 Sep [cited 2018 Feb 21];9:CD011086. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011086.pub2/full>
52. Edict no. 951 by RF MoH as of 29.12.2014. Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendacij po sovershenstvovaniju diagnostiki i lechenija tuberkuleza organov dyhaniya. [On Approval of Guidelines for Improvement of Respiratory Tuberculosis Diagnostics and Treatment]. Available from: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> [cited 2018 Feb 21]. (In Russian)
53. Zimina V.N., Mikova O.E., Vareckaja T.A., Degtjareva S.Ju., Sergevnin V.I. Tuberkuljoz i bolezni ljogkih. 2017;95(7): 17-23. (In Russian).

Авторский коллектив:

Викторова Ирина Борисовна — доцент кафедры фтизиопульмонологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей — филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н.; тел./факс: 8(3843)45-42-19; e-mail: irinaviktoroff@mail.ru

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

Кулабухова Екатерина Игоревна — заведующая лабораторией кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов, аспирант Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии; тел./факс: 8(495)788-00-02; e-mail: ekulabukhova@mail.ru.

Белобородова Елена Николаевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института Российского университета дружбы народов; тел./факс: 8(495)365-25-33; e-mail: lenor.schmidt@gmail.com

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

РОЛЬ БИОБАНКОВ В ИЗУЧЕНИИ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИММУНИТЕТА

О.С. Коншина, М.Ю. Еропкин, И.Ю. Никоноров, М.Г. Позднякова
Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

Role of biobanks in the study of population immunity
O.S. Konshina, M.Yu. Eroepkin, I.Yu. Nikonorov, M.G. Pozdnyakova
Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Обзор посвящен оценке популяционного иммунитета и эффективности вакцинации против гриппа. Многолетние наблюдения за коллективным (популяционным) иммунитетом, включая поствакцинальный, при гриппе остаются важной составляющей эпидемиологического надзора. Новые возможности в исследовании популяционного иммунитета открываются с созданием системы биологических банков (биобанков). Приводятся данные по принципам построения биобанков в мире, сферы их применения, современное состояние данной отрасли. Представлены сведения о коллекциях возбудителей инфекционных заболеваний. Даны предложения по построению сети биобанков в Российской Федерации с внедрением в систему эпидемиологического надзора за вирусными заболеваниями. Обсуждается структура наполняемости биобанков образцами, принципы подбора доноров биологических образцов, методы их лабораторного изучения.

Ключевые слова: популяционный иммунитет, эффективность вакцинации, биобанк, система хранения биологических образцов.

Abstract

Review focuses on estimation of population immunity and effectiveness of vaccination against socially significant influenza infection. Long-term observations of the population immunity, including post-vaccine seroprevalence to influenza are an important component of surveillance. The possibility of use of systems of biological banks (biobanks) in these investigations is of great interest. The data on the principles of biobanks design in the world, the scope of their application, the present state of the industry are described. The information about collections of infectious diseases agents is presented. Suggestions to build a network of biobanks in the Russian Federation and its implementation in the system of epidemiological influenza surveillance are formed. The biobanks filling by samples, principles of selection of donors biological specimens, methods of laboratory research are discussed.

Key words: population immunity, vaccine effectiveness, biobank, system of storage of biological samples.

Актуальность проблемы

В настоящее время во всем мире специфическую профилактику инфекционных болезней рассматривают как самый экономичный и доступный способ борьбы с ними. Вакцинация является средством достижения активного долголетия во всех социальных слоях населения как развитых, так и развивающихся стран [1].

Исследование коллективного иммунитета против инфекционных заболеваний, на которые можно воздействовать средствами вакцинопрофилактики, является фундаментальным и актуальным направлением по изучению состояния здоровья популяции человека. Принципы понятия и изучения популяционного иммунитета формировались не одно десятилетие.

По А.А. Селиванову, коллективный иммунитет — это интегральное и динамически изменяемое качественное выражение фено- и генотипически неоднородных индивидуальных характе-

ристическим иммунорезистентности. Соответственно, постоянное наличие восприимчивых лиц и лиц-носителей обеспечивает выживание и сохранение вида возбудителей в условиях, когда его биологическая активность и распространение ограничены, а неоднородности в структуре коллективного иммунитета позволяют обеспечить сохранение неоднородности генофонда возбудителя и возможность его направленной изменчивости [2].

Многолетние наблюдения за коллективным (популяционным) иммунитетом являются важной составляющей эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Практическая значимость этих наблюдений продиктована необходимостью выявления особенностей эпидемического процесса инфекционных заболеваний, прогнозированием циркуляции и рециркуляции возбудителей, их изменчивости. Длительные наблюдения позволяют выявить уровень и характер изменений анамнестического иммунитета насе-

ния к возбудителям инфекций и, соответственно, определять как интенсивность эпидемического процесса, так и экологические условия формирования возбудителей, способных к активной циркуляции. Методологические приемы исследования и оценки популяционного иммунитета имеют ограничения в плане информации о наблюдаемых лицах при исследовании популяционного иммунитета и в настоящее время.

Согласно Л.П. Зуевой, современное понятие популяционного иммунитета определяется как приобретенное состояние специфической защищенности популяции (всего населения, отдельных групп населения), слагающееся из иммунитета индивидумов, входящих в эту популяцию. Идеальная ситуация, при которой развитие эпидемического процесса не произойдет, если все люди, входящие в популяцию, иммунны, то есть популяционный иммунитет составляет 100%. При естественном развитии эпидемического процесса такая ситуация возникает довольно редко, хотя при помощи вакцинации подобное положение для некоторых инфекций возможно [3].

Вполне естественно, что проблема качественного эпидемиологического наблюдения необходима при оценке эффективности вакцинации в общественном здравоохранении, особенно при выполнении программ массовой иммунизации на протяжении нескольких лет.

Характеристика популяции по напряженности популяционного иммунитета может базироваться на 4 критериях: эпидемиологический, этиологический, клинический, иммунологический [4].

Эпидемиологический критерий: сущность эпидемического процесса состоит во взаимодействии возбудителя-паразита и человека-хозяина на популяционном (видовом) уровне. При этом восприимчивость населения к инфекционным болезням выражается индексом контагиозности (отношение числа заболевших к числу восприимчивых).

В этиологическом критерии имеют значение количественная (инфицирующая доза) и качественная (патогенность, вирулентность, тропность и др.) характеристики этиологического агента, влияющие на развитие, течение и исход инфекционного процесса.

Суть клинического критерия: инфекционная болезнь характеризуется периодичностью, стадийностью, фазностью и цикличностью течения [4].

Иммунологический критерий: специфичность иммунного ответа по отношению к возбудителю, вызвавшему заболевание. Стереотипность иммунологических реакций с одной стороны и специфичность с другой позволяют использовать ряд серологических маркеров иммунного ответа в качестве диагностических тестов. Внедрение в прак-

тику методов иммуноферментного анализа (ИФА), реакции торможения гемагглютинации (РТГА) и др. дало возможность проводить скрининговые иммунологические исследования при многих инфекционных заболеваниях и четко дифференцировать острую фазу болезни, носительство, затяжное и хроническое течение. Иммунитет после перенесенного заболевания может быть стойким, пожизненным (ветряная оспа, корь, краснуха) или же нестойким, непродолжительным, субтипо- и типоспецифическим (грипп, парагрипп). Активная профилактическая иммунизация позволяет сформировать напряженный поствакцинальный иммунитет.

Формирование популяционного иммунитета с охватом 95% и более населения позволяет при некоторых инфекциях свести заболеваемость к единичным случаям (дифтерия, полиомиелит) [5, 6] и даже к полной их ликвидации (натуральная оспа) [7].

Популяционный иммунитет играет большую роль в предотвращении распространения воздушно-капельных инфекций (тормозит и снижает интенсивность развития эпидемического процесса). Роль популяционного иммунитета может быть заметна уже при защищенности ограниченной части популяции. Для полного исключения развития эпидемического процесса необходимо с помощью вакцинации обеспечить защиту не менее 96–98% восприимчивых людей. Длительные наблюдения позволяют выявить уровень и характер изменений анамнестического иммунитета населения к возбудителям инфекций и, соответственно, определять как интенсивность эпидемического процесса, так и экологические условия формирования возбудителей, способных к активной циркуляции [8].

Невосприимчивость популяции основана на наличии специфического иммунитета у значительной части населения. Доля иммунного населения, необходимая для определения коллективного иммунитета, непостоянна и зависит от возбудителя, его способности к трансмиссии, распределения в популяции иммунных и восприимчивых к инфекции лиц, а также от воздействия других сопутствующих факторов, например социально-экономических, экологических и т.д.

На современном этапе оценка популяционного иммунитета и эффективности вакцинации невозможна без развития биомедицинской науки. Новым этапом в данном направлении надзора за вирусными инфекциями может явиться создание сети национального биологического банка сывороток как элемента развития планового серологического (иммунологического) контроля.

Биобанки зарекомендовали себя важным инструментом в клинических и научных исследованиях, проводимых для разработки биомаркеров, методов генной терапии, диагностических тестов

и новых лекарственных препаратов, а также для изучения этиологии заболеваний человека. В то же время большинство биобанков остаются разрозненными и зачастую функционируют в отсутствие единых стандартов хранения, критериев качества биологических образцов, их вариационного распределения, баз данных о донорах, биоинформационной среды и программного обеспечения [9].

Изучение популяционного иммунитета входит в систему эпидемиологического надзора за инфекциями. Исследования коллекций сывороток позволяют получить дополнительную информацию о широте циркуляции возбудителей инфекций на разных территориях и среди разных групп населения за длительные периоды времени; о причинах и особенностях вспышек неясной этиологии; об эффективности противоэпидемических и профилактических мероприятий, в том числе программ массовой плановой иммунизации; о фактической численности восприимчивого и защищенного населения и пр.

В связи с этим применение биобанков в оценке популяционного иммунитета должно стать неотъемлемой частью эпидемиологического надзора за инфекционными заболеваниями. Понятие биобанка или биорепозитория/биодепозитория трактуется как коллекция тех или иных биоматериалов, длительно хранящихся и сохраняющих на протяжении всего периода хранения свои биологические свойства. При этом такая система обладает собственной инфраструктурой, использует современные биотехнологии и информационные системы. В качестве образцов в биобанках чаще всего представлены биологические жидкости (сыворотка крови, слюна, моча), биопсийные материалы — образцы клеток и тканей (как нормальные, так и патологически измененные), клеточные культуры, бактерии, вирусы, образцы ДНК.

По мнению ряда ученых, биорепозиторий — это учреждение, активно участвующее в исследовательских проектах и государственных инициативах, в задачи которого входят:

- получение, обработка и хранение образцов;
- возможность создавать образцы;
- распространение по запросу компетентных учреждений материалов для научных целей;
- функционирование на стыке геномики, этики и общественной пользы [10].

По определению Ю. Смирновой, биобанк — это разновидность биорепозитория, специализированного хранилища биологических материалов для научных и медицинских целей. В биорепозиториях могут содержаться образцы, полученные от разных живых организмов. Термин «биобанк» применяется, как правило, к коллекциям образцов, взятых у человека [11].

Роль биобанков в системе биологической безопасности

Важнейшая роль биобанков состоит в повышении биобезопасности страны [12, 13]. Концепция биологической безопасности предусматривает предотвращение потенциальных и реальных биологических угроз на разных уровнях биориска. Банк сывороток крови имеет важнейшее значение в системе оценки состояния популяционного иммунитета для определения риска и степени эпидемиологической опасности распространения на отдельных территориях страны социально значимых и опасных инфекционных заболеваний с помощью информативной паспортизированной коллекции сывороток крови [14].

Важным аспектом построения эффективной системы биологической защиты является создание глобальной системы мониторинга инфекционной заболеваемости, контроля и прогноза развития эпидемического процесса. Для решения данной задачи требуется адекватное информационное обеспечение, уровень которого в значительной мере определяется наличием паспортизированной коллекции сывороток крови населения страны, позволяющей получать данные о популяционном иммунитете, преобладании отдельных инфекций, защищенности населения в масштабах страны и т.д. С этой целью в большинстве стран мира в последние годы были созданы национальные банки сывороток, которые функционируют в рамках единой международной сети [15].

В России банк сывороток имеется на базе Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (около 30 000 образцов), а также Научно-исследовательского института гриппа (около 5000 сывороток доноров из различных регионов РФ). По мнению участников проекта, создание и успешное функционирование национального банка сывороток крови позволит решать следующие основные задачи [12, 13]:

- повысить эффективность системы сероэпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения в интересах биологической безопасности Российской Федерации;
- дать оценку состояния популяционного иммунитета к актуальным инфекциям и оценить риск и степень эпидемиологической опасности их распространения на отдельных территориях Российской Федерации;
- расширить спектр мониторируемых инфекций (в том числе вновь возникающих) с учетом потребностей в сфере интересов национальной безопасности страны;
- создать и реализовать алгоритм обнаружения мутантных форм вирусов с учетом их вариабельности, а также разработать контрольные па-

нели для мониторинга чувствительности диагностических методов и тест-систем по отношению к мутантным формам;

- сформировать коллекцию образцов сывороток крови с наличием инфекционных возбудителей, резистентных к лечебным препаратам;

- осуществлять кратко- и долгосрочное прогнозирование изменений эпидемической ситуации по актуальным вирусным инфекциям среди как конкретных групп населения, так и отдельных территорий Российской Федерации;

- проводить научное обоснование профилактических и противоэпидемических мероприятий в системе биологической безопасности для определенных групп населения Российской Федерации и декретированных контингентов (в том числе военнослужащих) при возможном ухудшении эпидемической ситуации в отношении отдельных инфекций и угрозе биологической опасности;

- обеспечивать информацией, необходимой для принятия оптимальных решений при угрозе и возникновении чрезвычайных ситуаций, связанных с распространением патогенов.

Исследования сывороток доноров, хранящихся в созданном биобанке Научно-исследовательского института позволило определить уровень популяционного иммунитета к циркулирующим вирусам гриппа и штаммам, введенным в состав гриппозных вакцин, и обеспечило формирование уточненного прогноза на предстоящий эпидемический сезон, а также контроль за состоянием популяционного иммунитета к потенциально пандемическим вирусам гриппа субтипов А(Н5N1) и А(Н7N9) [16].

Не менее важную роль, чем биобанки высших животных и растений, играют банки микроорганизмов и вирусов. Коллекционирование патогенных или условно-патогенных для человека вирусов имеет целью сохранение генофонда вирусов XX и XXI вв. для настоящих и будущих поколений исследователей. Собрать типовые штаммы, международные стандарты, производственные и селекционированные в лабораториях, или выделить от больных людей, животных и переносчиков — это лишь часть коллекционной задачи. Необходимо сохранить оригинальные штаммы вирусов на многие десятилетия без изменений их первоначальных свойств — биологии, антигенной и генетической структуры, иммуногенной потенции. Лучше всего хранить штаммы без пассажей многие десятилетия. Как правило, рабочие коллекции микроорганизмов и вирусов в России имеются при большинстве институтов, работающих по соответствующей тематике. Некоторые из них имеют статус государственных, как, например, Государственная коллекция вирусов (ГКВ) при Научно-исследовательском институте вирусологии им. Д.И. Ивановского (в настоящее время Научно-исследователь-

ский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи) [17]. Учреждения вирусологического профиля депонируют в ГКВ наиболее значимые, хорошо изученные, оригинальные штаммы с целью патентной процедуры, чтобы получить удостоверение о депонировании оригинального авторского штамма и номер ГКВ. Это удостоверение необходимо для последующего патентования созданных авторами препаратов из этого производственного штамма, а также при защите диссертационной работы. Обширная коллекция вирусов гриппа и ОРВИ (более 7000 образцов) создана Научно-исследовательским институтом гриппа. Она включает референс-штаммы для каждого сезона и эпидемические штаммы, выделенные в разных странах мира, включая Российскую Федерацию, за более чем 80-летний период.

В деле биобанкинга, с учетом высокой стоимости создания и поддержания коллекций биоматериалов и достаточно узкой специализации отдельных коллекций, большую роль играет международное сотрудничество и кооперация, поэтому большие перспективы имеет концепция распределенных или сетевых биобанков.

Примером такой сети может служить GOARN (Global Outbreak Alert and Response Network — глобальная сеть предупреждения и ответа на вспышки инфекционных болезней), созданная в рамках Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [18]. Ее цели:

- 1) помощь странам в контроле заболеваний путем обеспечения технической поддержки при эпидемических вспышках в затронутых районах;

- 2) исследование эпидемических событий и оценка рисков быстро возникающих угроз инфекционных болезней;

- 3) поддержка национальной готовности к вспышкам и обеспечение того, чтобы проводимые мероприятия имели реальный длительный эффект в отношении эпидемических угроз.

Создана сеть диагностических лабораторий с высокой степенью биобезопасности (I–II группы патогенности по российской классификации или BSL-4 и BSL-3 по международной), выразивших готовность сотрудничать и делиться своими технологиями, биоматериалами, в том числе патогенами, результатами изучения и контроля возникающих инфекционных болезней — EDPLN (Emergency And Dangerous Pathogens Laboratory Network — лабораторная сеть по опасным патогенам и чрезвычайным ситуациям). В рамках этой сети создан специальный фонд для безопасной транспортировки образцов, подозреваемых на зараженность вирусом Эбола.

Еще один пример сетевых коллекций — EVA (European Virus Archive — Европейский вирусный архив), находящийся сейчас на второй стадии разви-

тия — EVAg (European Virus Archive goes Global) [19]. EVA создавали в качестве ответа на необходимость скоординированной и легкодоступной для специалистов коллекции вирусов, которая была бы доступна для исследовательских учреждений, организаций здравоохранения и промышленных предприятий.

В биобанкинге существенное место занимают вопросы биоэтики. Так, профессор Бернис Элгер (Bernice Elger) из университета Женевы заявил на конференции 13 мая 2015 г. по биобанкингу в связи с эпидемией Эболы [10], что «быть этически корректным и приемлемым не только совершенно необходимо, основываясь на правах человека и цели здравоохранения, но это также наиболее экономически выгодная стратегия в долгосрочном плане». Он считает, что образцы, инфицированные вирусом Эбола, не должны принадлежать ни донору, ни конкретному исследователю — это общее достояние, которое должно служить интересам человечества.

Развитие биобанков невозможно без добровольных доноров. Врач обязан просить у пациента-донора разрешение на использование его данных, а пациент дает «информированное согласие», подтверждающее согласие на передачу персональных данных. В то же время, несмотря на такую обязательную процедуру и обещание, что образцы будут использованы только во благо медицины, не все потенциальные доноры относятся к этому с энтузиазмом, а некоторые иногда даже не знают о своем участии в тех или иных исследованиях. Эта ситуация описана, например в отношении репозитория сывороток Министерства обороны США [20]. По словам координатора проекта Рубертон, банк не уничтожает образцы даже в случае, если этого требуют отдельные доноры материала. Такие запросы редки, но это часто объясняется незнанием того, что их образцы продолжают храниться после окончания соответствующих исследований. До сих пор никому еще не удалось получить обратно свои образцы из хранилища, признает профессор Рубертон. Кроме того, 900 000 образцов из 55,5 млн не имеют прямого отношения к специализации репозитория, так как получены от членов семей военнослужащих или резервистов.

Определение групп населения для изучения популяционного иммунитета и эффективности вакцинации

Изучение популяционного иммунитета ко всем значимым управляемым и прочим инфекциям проводится только среди взрослого населения от 18 до 60 лет и по сути является ретроспективным. Для статистической обработки можно рекомендовать выделить следующие возрастные группы: 18 — 29 лет, 30 — 39 лет, 40 — 49 лет и 50 — 60 лет. Возрастные группы от 0 до 18 лет в изучение попу-

ляционного иммунитета не включаются. Данные возрастные группы могут включаться в проспективные исследования.

Чем более узкую генеральную совокупность мы исследуем, тем меньше ошибок возникает при анализе, т.к. исключаются посторонние факторы, влияющие на исследуемый признак. Если возрастные группы рассматривать отдельно, возможно более корректно оценить долю иммунных людей для генеральной совокупности.

Индивидуальная анкета субъекта исследования

Сбор биологических образцов без подробного анамнеза о доноре не имеет смысла. Данные об образце должны включать индивидуальную анкету субъекта исследования с паспортом биологического образца.

Индивидуальная анкета обязательно включает в себя этический компонент — информированное согласие донора на включение взятой у него пробы в биобанк для хранения и проведения возможных исследований впоследствии.

Паспорт образца должен включать:

- демографические данные о доноре (Ф.И.О., пол, раса донора и его родителей, место и дата рождения донора, место жительства);
- отношение донора к группе риска;
- данные анамнеза (перенесенные заболевания, наследственные заболевания, хронические болезни, хирургические вмешательства, соматические заболевания и т.п.);
- сведения о полученных прививках (с комментариями: со слов или документально подтверждено);
- результаты лабораторных, инструментальных исследований;
- шифр образца.

В паспортной части особо должна быть выделена информация о вхождении донора в группу риска (беременные, медицинский персонал, страдающие хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, в том числе бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями и др.).

Биобанк формируется из сывороток доноров, получаемых из 7 федеральных округов (ФО) Российской Федерации (Центральный ФО, Южный ФО, Северо-Западный ФО, Дальневосточный ФО, Сибирский ФО, Уральский ФО, Приволжский ФО).

Методология выборки доноров (добровольцев, пациентов) биологических образцов

Оптимальный подход к подбору доноров биологических образцов предполагает следующие вероятностные выборки [21]:

1. Случайная — способ извлечения объектов из генеральной совокупности, при котором каждая из возможных выборок имеет равную вероятность быть отобранной. Предполагает однородность генеральной совокупности. Этот метод сложен в исполнении, поэтому часто используется отбор с помощью регулярной процедуры, несущественной для изучаемого вопроса. Например, отбор по дню недели, в который поступает пациент, или по букве фамилии и пр.

2. Стратифицированная — генеральная совокупность разбивается на страты (слои), каждая из страт состоит из однородных объектов. Из каждого слоя извлекается случайная выборка (например, страты по возрасту). Используется, когда нецелесообразно изучать генеральную совокупность одинаково тщательно во всех стратах, при необходимости сравнения показателей в различных стратах и др.

3. Кластерная — данные для исследуемой выборки выбираются не отдельными элементами, а блоками. Использование обусловлено удобством исследования, часто используется отбор объектов территориальных единиц (районов, домов, поликлиник и пр.).

4. Комбинированная — сочетает предыдущие типы, образующие ступени отбора.

Наиболее просто реализовать невероятностные выборки. Отбор в этом случае ведется по субъективным критериям, а не по принципу случайности.

5. Квотная — выделяется несколько групп объектов, для каждой группы задается количество объектов, включаемых в выборку.

6. Стихийная — включаются наиболее доступные объекты.

Другие типы выборок являются менее подходящими для подобных типов исследований.

Оптимальным для изучения генеральной совокупности в пределах страны является использование комбинированного отбора с включением в исследование объектов из различных территориально-административных субъектов Российской Федерации. Отбор волонтеров, подходящих по критериям включения/исключения, можно провести любым наиболее удобным методом.

Поскольку существуют определенные сложности с набором добровольцев (доноров) и в основном для этих целей используют сыворотки со станций переливания крови, следует применять комбинированную выборку.

Объем выборки, учитывая ретроспективность анализа не по одному инфекционному заболеванию, а по группе инфекционных заболеваний, должен составлять от 1500 до 2500 сывороток в год, по 120 — 150 сывороток ежемесячно в каждом регионе.

Кроме изучения популяционного иммунитета, материалы биобанков могут применяться в имму-

нологическом мониторинге, осуществляемом как в плановом порядке, так и по эпидемическим показаниям. Иммунологический мониторинг — это компонент подсистемы информационного обеспечения системы эпидемиологического надзора за инфекциями. Именно в эту подсистему должна быть встроена сеть биобанков или же работать автономно, но в тесном взаимодействии с системой эпиднадзора. Данный мониторинг должен охватывать контингенты эпидемиологического риска; индикаторные группы для оценки иммунопрофилактики, а по эпидпоказаниям — больных инфекционными заболеваниями или при подозрении на таковые, контактных с источником инфекции или фактором передачи. Число субъектов в индикаторных группах должно быть 80 — 100 человек ежегодно от административного района.

Для оценки популяционного иммунитета могут использоваться различные статистические критерии — параметрические (одновыборочный *t*-критерий Стьюдента, *Z*-тест); непараметрические (одновыборочный критерий Уилкоксона, знаковый тест) [22].

Популяционный иммунитет при гриппе

Грипп относится к неуправляемым инфекциям, так как не удается устранить источник инфекции и контролировать воздушно-капельный путь передачи вируса. Единственным эффективным способом ограничения распространения заболевания среди населения служит вакцинопрофилактика, направленная на снижение восприимчивости к возбудителю [23]. Проводится большое количество исследований по изучению эффективности вакцин, в том числе в системе эпиднадзора с использованием серологических методов диагностики. Пример такого исследования — наблюдение на протяжении трех последовательных эпидсезонов гриппа, с августа 2010 г. по декабрь 2013 г., за 10 650 пациентами разных возрастных групп с острыми респираторными заболеваниями в 101 клинике, расположенной по всей территории США. Для оценки эффективности авторы статьи проанализировали результаты лабораторных исследований вируса гриппа, вакцинальный анамнез, сопоставили заболеваемость гриппом в основной группе в зависимости от охвата прививками по сравнению с контрольной группой [24]. Авторы данных исследований подтверждают важную роль вакцинации для снижения заболеваемости гриппом и бремени ежегодных эпидемий гриппа. Также многими авторами показано, что при проведении контролируемых клинических исследований эффективность вакцинации выше, чем эффективность в обсервационных исследованиях [25].

Население Земли по противогриппозному иммунитету и восприимчивости к гриппу можно ус-

ловно разделить на три группы, со временем изменяющиеся и взаимно пополняющиеся. Из них одна, состоящая из лиц, иммунных к гомологичному инфекционному вирусу, обычно очень хорошо, но кратковременно (около 1 года) защищена от гриппа; другая — неиммунная к инфекционному вирусу, наоборот, высоко восприимчива к инфекции. Третья основная группа, включающая около половины населения Земли, в различной степени иммунна к родственным вариантам эпидемического вируса, поэтому имеет длительную частичную защиту от ежегодно повторяющегося сезонного гриппа [26].

Анализ изменений уровня популяционного иммунитета взрослого населения более 20 городов России к циркулирующим вирусам гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B в период 2009—2015 гг. показал последовательное нарастание СГТ антител к вирусу гриппа A(H1N1)pdm09 после каждого из последующих сезонов активной циркуляции пандемического вируса. Уровень популяционного иммунитета у взрослых к возбудителям сезонных эпидемий — вирусам гриппа A(H3N2) и B на протяжении всего наблюдаемого периода был достоверно выше, чем к вирусу гриппа A(H1N1)pdm09. Полученные данные служат одним из оснований для составления прогнозов развития заболеваемости гриппом в предстоящий эпидемический сезон и соответствующих рекомендаций по защите населения от гриппа [16].

Оценка популяционного иммунитета и эффективности вакцинации, а также иммунологический мониторинг являются неотъемлемой частью действующего эпидемиологического надзора в Российской Федерации с возможным улучшением за счет стандартизации исследований и создания Национального банка сывороток крови. Методология оценки популяционного иммунитета, эффективности вакцинопрофилактики, иммунологического мониторинга с внедрением биобанков должна расширить информационную составляющую касательно каждого биологического образца. Функционирование биобанков должно осуществляться в непосредственной связи с лечебными учреждениями, службами переливания крови. С внедрением биобанков на территорию РФ система сероэпидемиологического мониторинга актуальных инфекций среди населения станет более гибкой, доступной и, соответственно, более эффективной, расширится спектр мониторируемых инфекций (в том числе вновь возникающих); увеличится степень достоверности кратко- и долгосрочного прогнозирования изменений эпидемической ситуации по актуальным инфекциям среди конкретных групп населения как на отдельных территориях, так и в целом по Российской Федерации.

Масштабные исследования напряженности популяционного иммунитета к циркулирующим

и потенциально пандемическим вирусам гриппа проводятся в нашей стране на протяжении более 30 лет. Анализ этих результатов свидетельствует о необходимости стандартизации исследований [27], понимании изменений в структуре иммунной прослойки населения в результате ежегодных эпидемий гриппа. Формирование биобанка позволит расширить эти исследования в отношении других, наиболее актуальных вирусных инфекций.

Нерешенные вопросы

Для создания теоретических основ формирования целевых биобанков и организации системы хранения и порядка изучения биоматериалов, а также реализации практических задач здравоохранения необходимо:

- упорядочить стандарты отбора и хранения биообразцов;
- создать критерии качества биообразцов;
- объединить разрозненные базы данных, уже созданные на территории РФ, в единую систему;
- разработать программное обеспечение и надежную защиту данных.

При этом на практике важно отработать алгоритмы забора биоматериала. Оценка должна производиться несколькими современными методами диагностики, позволяющими определять у актуальных возбудителей их свойства (в современных экологических условиях), фармакологический спектр их чувствительности. Необходимо особое внимание уделить возбудителям, имеющим пограничное значение для популяции человека и животных, в связи с угрозой изменения видовой невосприимчивости, под воздействием агрессивной внешней среды.

Данные биобанков возможно использовать для решения задач в области как эпидемиологии и иммунологии, так и усовершенствования стратегии вакцинации.

Литература

1. Брико, Н.И. Эпидемиология: учебник для ВУЗов / Н.И. Брико, В.И. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 368 с.
2. Селиванов, А.А. Фазовое развитие эпидемического процесса / А.А. Селиванов // Актуальные вопросы эпидемиологии. — Таллинн: Валгус, 1981. — С. 7—11.
3. Зуева, Л.П. Восприимчивость и популяционный иммунитет в эпидемическом процессе. Современная стратегия иммунопрофилактики населения / Л.П. Зуева [и др.]. — СПб.: Издательство СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2014. — С. 48—52.
4. Цыркунов, В.М. Инфекционные болезни и профилактика внутрибольничных инфекций / В.М. Цыркунов. — Минск: Асар, 2012. — С. 262.
5. Mullaert J, Abgrall S, Lele N, Batteux F, Slama LB, Meritet JF, Lebon P, Bouchaud O, Grabar S, Launay O; ANRS VIHVO Study Group. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. Vaccine.

2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036. Epub 2015 Jul 23.

6. Dragomirescu CC, Coldea IL, Ilie A, Stănescu A, Ungureanu V, Popa MI. Seroprevalence study of anti diphtheria antibodies in two age-groups of Romanian adults. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014 Jan-Jun;73(1-2):18-24.

7. Amjadi O, Rafiei A, Haghsheenas M, Navaei RA, Valadan R, Hosseini-Khah Z, Omran AH, Arabi M, Shakib RJ, Mousavi T, Ashrafi GH. A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol.* 2017 Feb;87:49-59. doi: 10.1016/j.jcv.2016.12.001. Epub 2016 Dec 6.

8. Иванников, Ю.Г. Эпидемиология гриппа / Ю.Г. Иванников, А.Т. Исмагулов. — СПб.: Казахстан, 1983. — 204 с.

9. Трофимов, Н.А. Отрасль биобанков в ближайшем будущем / Н.А. Трофимов // Наука за рубежом. — 2012. — № 13. — С. 4—12. www.issras.ru/global_science_review (дата обращения 20.07.2015).

10. WHO First Consultation on Ebola Biobanking Geneva, Switzerland, 13 May 2015 http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/1st_consult Ebola_biobank/en/

11. Смирнова, Ю. «Банковское дело» как путь к персонализированной медицине / Ю. Смирнова // Наука и жизнь. — 2013. — № 1. — URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/21579/> (дата обращения 25.07.15).

12. Семененко, Т.А. Роль банка сывороток крови в системе биологической безопасности страны / Т.А. Семененко // Вестник Росздравнадзора. — 2010. — № 3. — С. 55—58. — URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-banka-syvorotok-krovi-v-sisteme-biologicheskoy-bezopasnosti-strany> [Дата обращения 18.12.2015].

13. Семененко, Т.А. Состояние популяционного иммунитета в отношении управляемых инфекций (по материалам банка сывороток крови) / Т.А. Семененко [и др.]. // Эпидем. и Инфек. Блезн. Акт.вопр. — 2012. — № 6. — С. 10—15.

14. Гушин, В.А. Иммунологическая память как основа рациональной вакцинопрофилактики населения. Обоснование системы серозидемиологического мониторинга в России / В.А. Гушин [и др.] // Вестник Российского Гос. Мед. университета. — 2017. — № 5. — С. 5—28.

15. Van Kerkhove Maria D, Siddhivinayak Hirve, Koukounari Artemis, Mounts Anthony W. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries for the H1N1pdm serology working group. DOI:10.1111/irv.12074 Available from: www.influenzajournal.com.

16. Коншина, О.С. Результаты многолетнего изучения популяционного иммунитета к вирусам гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В у взрослого населения России / О.С. Коншина [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 7 (1). — С. 27—33. DOI:10.15789/2220-7619-2017-1-27-33.

17. Государственная коллекция вирусов ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского» Министерство здравоохранения РФ [Internet]. Available from: <http://viruscollection.ru/site/about> (дата обращения 18.02.2018 г.)

18. Strengthening health security by implementing the International Health Regulations [Internet]. Available from: http://www.who.int/entity/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/index.html

19. Gould EA. The European Virus Archive: A new source for virology research / EA Gould, Xde Lamballerie, B Goutard. *Antiviral Res.* 2012;95(2):167-171. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.005.

20. Marton DF. Pentagon's giant blood serum bank may provide PTSD clues. *Scientific American.* [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 May 25]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/blood-serum/>

21. Балинова, В.С. Статистика в вопросах и ответах : учебное пособие. / В.С. Балинова. — М.: Проспект, 2004. — 343 с.

22. Айвазян, С.А. Прикладная статистика: Основы моделирования и первичная обработка данных : Справочное изд. / С.А. Айвазян, И.С. Енюков, Л.Д. Мешалкин. — М.: Финансы и статистика, 1983. — 471 с.

23. Kelly H, Steffens I. Complexities in assessing the effectiveness of inactivated influenza vaccines. *Euro Surveill.* Feb 2013;18(7): pii=20403.

24. Закс, Л. Статистическое оценивание / Л. Закс ; пер. В.Н. Варыгин, под ред. Ю.П. Адлера и В.Г. Горского. — М.: Статистика, 1976. — 598 с.

25. Cowling BJ, Fenga, Finellib SL, Steffensb A, Fowlkes A. Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network. *Vaccine.* 2016 Jan; 34(1):61—66.

26. Кузнецов, О.К. Длительность активно приобретенной иммунной защиты от гриппа / О.К. Кузнецов [и др.] // Мед. Акад. Журн. — 2010. — № 10 (1). — С. 11—13.

27. Методические рекомендации «Определение уровня популяционного иммунитета у взрослого населения Российской Федерации к сезонным и потенциально пандемическим вирусам гриппа». — СПб.: Роспотребнадзор, 2017. — 11 с.

References

1. Briko N.I., Pokrovsky V.I. *Epidemiology Textbook.* Moscow, 2015. — 368 p. (in Russian).

2. Selivanov A. A. Fazovoe razvitie jepidemicheskogo processa / Aktual'nye voprosy jepidemiologii. — Tallinn: Valgus, 1981;1: 7-11 (in Russian).

3. Zueva L.P. Vospriimchivost' i populjacionnyj immunitet v jepidemicheskom processe. Sovremennaja strategija immunoprofilaktiki naselenija/ L.P. Zueva [i dr.]. — SPb.: Izdatel'stvo SZGMU im. I.I. Mechnikova, 2014 (in Russian).

4. Cyrkunov V.M. Infekcionnye bolezni i profilaktika vnutribol'nichnyh infekcij / V. M. Cyrkunov Minsk: Asar, 2012. — 262 p. (in Russian).

5. Mullaert J, Abgrall S, Lele N, Batteux F, Slama LB, Meritet JF, Lebon P, Bouchaud O, Grabar S, Launay O; ANRS VIHVO Study Group. Diphtheria, tetanus, poliomyelitis, yellow fever and hepatitis B seroprevalence among HIV1-infected migrants. Results from the ANRS VIHVO vaccine sub-study. *Vaccine.* 2015 Sep 11;33(38):4938-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.036. Epub 2015 Jul 23.

6. Dragomirescu CC, Coldea IL, Ilie A, Stănescu A, Ungureanu V, Popa MI. Seroprevalence study of anti diphtheria antibodies in two age-groups of Romanian adults. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014 Jan-Jun;73(1-2):18-24.

7. Amjadi O, Rafiei A, Haghsheenas M, Navaei RA, Valadan R, Hosseini-Khah Z, Omran AH, Arabi M, Shakib RJ, Mousavi T, Ashrafi GH. A systematic review and meta-analysis of seroprevalence of varicella zoster virus: A nationwide population-based study. *J Clin Virol.* 2017 Feb;87:49-59. doi: 10.1016/j.jcv.2016.12.001. Epub 2016 Dec 6.

8. Ivannikov Ju.G. *Jepidemiologija grippa/ Ju.G. Ivannikov, A.T. Ismagulov.* — SPb.: Kazakhstan, 1983. — 204 p. (in Russian).

9. Trofimov N.A. Otrast' biobankov v blizhajshem budushem. *Nauka za rubezhom,* May 2012 № 13, p. 4 — 12. www.issras.ru/global_science_review (cited 20.07.2015) (in Russian).

10. WHO First Consultation on Ebola Biobanking Geneva, Switzerland, 13 May 2015 http://www.who.int/medicines/ebola-treatment/1st_consult Ebola_biobank/en/

11. Smirnova Ju. «Bankovskoe delo» kak put' k personalizirovannoj medicine. /Ju. Smirnova // *Nauka i zhizn'* — 2013. — №1. URL: <http://www.nkj.ru/archive/articles/21579/> (cited 25.07.15) (in Russian).

12. Semenenko T. A. Rol' banka syvorotok krovi v sisteme biologicheskoy bezopasnosti strany / T. A. Semenenko // Vestnik Roszdravnadzora — 2010. — № 3. — p. 55-58. [Internet] URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/rol-banka-syvorotok-krovi-v-sisteme-biologicheskoy-bezopasnosti-strany> [cited 18.12.2015] (in Russian).
13. Semenenko T. A. Sostojanie populjacionnogo immuniteta v otnoshenii upravljajemyh infekcij (po materialam banka syvorotok krovi) / T. A. Semenenko [i dr.]. // Jepidem. i Infek. bolezni. Akt.vopr. — 2012. — № 6 — p. 10-15 (in Russian).
14. Guschin V.A. Immunologicheskaya pamiat' kak osnova racionalnoy vakcinoprofilaktiki naseleniya. Obosnovanie sistemy sero'pidemiologicheskogo monitoring v Rossii / V.A. Guschin [i dr.] // Vestnik Rossijskogo Gos. Med. Univeriseta. — 2017. — № 5 — p. 5-28.
15. Van Kerkhove Maria D, Siddhivinayak Hirve, Koukounari Artemis, Mounts Anthony W. Estimating age-specific cumulative incidence for the 2009 influenza pandemic: a meta-analysis of A(H1N1)pdm09 serological studies from 19 countries for the H1N1pdm serology working group. DOI:10.1111/irv.12074 Available from: www.influenzajournal.com.
16. Konshina OS. Population immunity to influenza virus A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B in the adult population of the Russian Federation long-term research results/ Konshina OS, Sominina AA, Smorodintseva EA, Stolyarov KA, Nikonorov IYu. // Russian Journal of Infection and Immunity — Infektsiya i immunitet 2017;7(1):27-33. DOI:10.15789/2220-7619-2017-1-27-33
17. Gosudarstvennaja kollekcija virusov FGBU «NII virusologii im. D.I. Ivanovskogo» Ministerstvo zdravooohranenija of the Russian Federation [Internet]. Available from: <http://virus-collection.ru/site/about> (cited 18.02.2018)
18. Strengthening health security by implementing the International Health Regulations [Internet]. Available from: http://www.who.int/entity/ihr/alert_and_response/outbreak-network/en/index.html
19. Gould EA. The European Virus Archive: A new source for virology research / EA Gould, Xde Lamballerie, B Goutard. // Antiviral Res. — 2012. — V. 95., No. 2. — P. 167-171. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.05.005.
20. Marton DF. Pentagon's giant blood serum bank may provide PTSD clues. Scientific American. [Internet]. 2013 Aug [cited 2015 May 25]. Available from: <https://www.scientificamerican.com/article/blood-serum/>.
21. Balinova V.S. Statistika v voprosah i otvetah. Uchebnoe posobie. / V.S. Balinova. — M.: Prospekt, 2004. — 343 p. — ISBN 5-9803256-1-1. (in Russian).
22. Ajvazjan S.A. Prikladnaja statistika: Osnovy modelirovaniya i pervichnaja obrabotka dannyh. Spravochnoe izd. / S. A. Ajvazjan, I. S. Enjukov, L. D. Meshalkin. — M.: Finansy i statistika. — 1983. — 471 p. (in Russian).
23. Kelly H, Steffens I. Complexities in assessing the effectiveness of inactivated influenza vaccines. Euro Surveill. Feb 2013;18(7): pii=20403.
24. Zaks L. Statisticheskoe ocenivanie / Per. V.N. Varygin. Pod red. Ju.P. Adlera i V.G. Gorskogo. M.: Statistika, 1976. — 598 p. (in Russian).
25. Benjamin J. Cowling, Shuo Fenga, Lyn Finellib, Andrea Steffensb, Ashley Fowlkes Assessment of influenza vaccine effectiveness in a sentinel surveillance network. Vaccine. 2016 Jan; 34(1):61 — 66.
26. Kuznecov O.K. Dlitel'nost' aktivno priobretennoj immunnost' zashchity ot grippe. / O.K. Kuznecov, L.A. Stepanova, E.G. Golovacheva, O.V. Gashinskaja // Med. Akad. Zhurn. — 2010. — T. 10 №1 — S.11-13. (in Russian).
27. Metodicheskie rekomendacii «Opredelenie urovnya populjacionnogo immuniteta u vzroslogo naseleniya Rossijskoi Federacii k sezonnym i potencialno pandemicheskim virusam grippe». Rospotrebnadzor, St.-Peterburg/ — 2017/ — 11 S (in Russian)

Авторский коллектив:

Коншина Ольга Сергеевна — научный сотрудник лаборатории изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ Научно-исследовательского института гриппа; тел.: +7-921-920-18-11, e-mail: olga.konshina@influenza.spb.ru

Еропкин Михаил Юрьевич — заведующий лабораторией эволюционной изменчивости вирусов гриппа Научно-исследовательского института гриппа, д.б.н.; тел.: 8(812)499-15-23, e-mail: mikhail.eropkin@influenza.spb.ru

Никоноров Игорь Юрьевич — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8 (812)499-15-77, e-mail: igor.nikonorov@influenza.spb.ru

Позднякова Марина Георгиевна — старший научный сотрудник лаборатории испытаний новых средств защиты от вирусных инфекций Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-37, e-mail: marina.pozdnyakova@influenza.spb.ru

АСПЕРГИЛЛЕЗ ЛЕГКИХ У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Я.И. Козлова¹, Ю.В. Борзова¹, О.В. Шадривова¹, И.Е. Сулова¹, О.В. Аак¹, С.М. Игнатьева¹, Т.С. Богомолова¹, В.А. Понная¹, Т.А. Степаненко², А.В. Орлов^{1,3}, С.А. Красовский⁴, Н.Н. Климко¹

¹Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург, Россия

³Детская городская больница № 4 Святой Ольги, Санкт-Петербург, Россия

⁴Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

Pulmonary Aspergillosis in Patients with Cystic Fibrosis in Russian Federation

Ya.I. Kozlova¹, Yu.V. Borzova¹, O.V. Shadrivova¹, I.E. Suslova¹, O.V. Aak¹, S.M. Ignat'eva¹, T.S. Bogomolova¹, V.A. Ponnaja¹, T.A. Stepanenko², A.V. Orlov^{1,3}, S.A. Krasovskiy⁴, N.N. Klimko¹

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

²Multidisciplinary City Hospital № 2, Saint-Petersburg, Russia

³Saint Olga Children's City Hospital № 4, Saint-Petersburg, Russia

⁴Science Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

Резюме

Цель. Оценить частоту развития различных форм аспергиллеза легких у больных муковисцидозом.

Материалы и методы. В 2014–2017 гг. в проспективное исследование в разных регионах РФ включили 190 больных муковисцидозом в возрасте от 1 до 37 лет (130 детей, 60 взрослых). Всем пациентам провели аллергологическое обследование (кожные тесты с грибковыми аллергенами, определение уровня общего IgE и специфических IgE к грибковым аллергенам) и микологическое обследование (микроскопия и посев респираторных субстратов). По показаниям выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки.

Результаты. У больных муковисцидозом частота микогенной сенсибилизации составила 57 %, к *Aspergillus* spp. – 27 %. Аллергический бронхолегочный аспергиллез выявили у 5,7 % пациентов, хронический аспергиллез легких – у 4,2 %, инвазивный аспергиллез развился у одного пациента (0,5 %) на фоне иммунодепрессивной терапии после трансплантации печени.

Заключение. Впервые определена частота развития аспергиллеза легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации (10,5 %). Больным муковисцидозом показано микологическое обследование для своевременного лечения различных вариантов аспергиллеза легких.

Ключевые слова: муковисцидоз, аспергиллез, аллергический бронхолегочный аспергиллез, *Aspergillus*.

Abstract

The aim: to assess the incidence of various forms of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis.

Materials and methods. In 2014–2017 yy. in prospective study in different regions of Russia were included 190 patients with cystic fibrosis aged 1 to 37 years. Children – 130, adults – 60. All patients underwent allergy (skin tests with fungal allergens, total IgE level, specific IgE to fungal allergens) and mycology (microscopy and cultural investigations of respiratory biomaterials) testing. Chest computed tomography was performed according to the indications.

Results. The incidence of fungal sensitization in patients with cystic fibrosis was 57 %, to *Aspergillus* spp. – 27 %. The incidence of allergic bronchopulmonary aspergillosis was 5,7 %, chronic lung aspergillosis – 4,2 %, invasive aspergillosis developed in one patient (0,5 %) during immunosuppressive therapy after liver transplantation.

Conclusion. The incidence of pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in the Russian Federation was first determined (10.5 %). Mycology testing is indicated for patients with cystic fibrosis for early treatment of different variants of pulmonary aspergillosis.

Key words: cystic fibrosis, lung aspergillosis, allergic bronchopulmonary aspergillosis, *Aspergillus*.

Введение

Aspergillus spp. – это возбудители инвазивного аспергиллеза (ИА) и хронического аспергиллеза легких (ХАЛ), а также источники большого количества аллергенов [1, 2]. Конидии этих плесневых

грибов присутствуют как в открытом воздухе, так и в жилых и производственных помещениях. При этом размер конидий *Aspergillus* spp. (3–5 мкм) позволяет глубоко проникать в респираторный тракт [3]. К основным группам риска развития

аспергиллеза легких относят: иммуноскомпромированных больных, пациентов с дефектами мукоцилиарного клиренса и нарушением функции эпителиальных клеток (бронхиальная астма, муковисцидоз), а также больных с ранее возникшими полостями легких (туберкулез, опухоль) [2–5]. Клинические проявления заболеваний, обусловленных *Aspergillus* spp., варьируют от доброкачественной колонизации до тяжелых поражений легких, таких как ИА и ХАЛ, а также аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) [5].

У больных муковисцидозом (МВ) диагностика аспергиллеза легких затруднена в связи с неспецифичностью клинических и рентгенологических проявлений [6, 7]. В настоящее время данные о распространенности различных форм аспергиллеза легких у больных МВ недостаточны и противоречивы.

Цель исследования — оценить частоту развития различных форм аспергиллеза легких у больных муковисцидозом.

Материалы и методы

В 2014–2017 гг. в проспективное исследование в разных регионах РФ включили 190 больных муковисцидозом в возрасте от 1 до 37 лет (медиана — 14 лет): мужчин — 96, женщин — 94; детей — 130, взрослых — 60.

Лабораторная диагностика аспергиллеза включала микроскопию и посев респираторных субстратов, а также серологические и гистологические исследования. Материал (бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), мокроту, промывные воды околоносовых пазух носа) засевали на среду Сабуро, посевы инкубировали при 37°C в течение 10 дней. Полученные культуры *Aspergillus* spp. идентифицировали по морфологическим признакам. При микроскопии использовали нативный препарат или окраску калькофлюором белым, отмечали наличие септированного мицелия, ветвящегося под углом 45°.

Наличие галактоманна в сыворотке крови и БАЛ оценивали иммуноферментным методом с использованием специфической диагностической тест-системы PLATELIA® *Aspergillus* (BIO-RAD Laboratories, США). Диагностически значимым считали индекс оптической плотности (ИОП) выше 0,5 в сыворотке крови и БАЛ [8]. Всем пациентам определяли уровень IgG к *Aspergillus fumigatus* с помощью иммуноферментной системы «Аспергилл-IgG-ИФА-Бест (ЗАО «Вектор Бест»).

Больным проводили аллергологическое обследование, которое включало кожное тестирование с 6 грибковыми аллергенами: *Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*, *Rhizopus*, *Candida* («Allergopharma», Германия, разрешение этического комитета СЗГМУ им. И.И. Мечникова от 24.06.2014). Методом иммуноферментного ана-

лиза определяли уровень общего IgE (ООО «Полигност», Россия) и специфических IgE (sIgE) к грибковым аллергенам (панель биотинилированных аллергенов «Алкор Био», Россия) в сыворотке крови.

По показаниям выполняли компьютерную томографию (КТ) легких в режиме высокого разрешения.

Для выявления микогенной сенсibilизации использовали критерий, предложенный международными экспертами ISHAM: положительный кожный прик-тест (≥ 3 мм) и/или выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к грибковому аллергену, соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ Ед/мл) [6]. Диагноз АБЛА устанавливали на основании критериев Stevens et al. [9]. Диагноз ХАЛ устанавливали на основании критериев Denning et al. [10]. Диагноз ИА легких устанавливали на основании критериев EORTC/MSG [8].

Полученные данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA for Windows. Также мы проанализировали данные из научной литературы в базах PubMed и www.aspergillus.org.uk. При поиске информации использовали следующие ключевые слова: allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic pulmonary aspergillosis, aspergilloma, cystic fibrosis.

Результаты и обсуждение

Муковисцидоз (кистозный фиброз) — системное наследственное заболевание, для которого характерно поражение желез внешней секреции и тяжёлые нарушения функции органов дыхания [11–13]. МВ обусловлен мутацией гена трансмембранного регулятора муковисцидоза. Доминирующей мутацией является F508del, которая была выявлена в 66% из 20 000 изученных хромосом у больных МВ во всем мире [14]. Распространенность МВ варьирует в зависимости от популяции. В 2014 г. в «Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации» были включены данные 2131 больного [15]. Ранее в связи с высокой летальностью из-за прогрессирующих поражений легких считали, что МВ — патология исключительно детей раннего возраста. За последние десятилетия достигнуты успехи в лечении МВ: выросли продолжительность жизни и доля взрослых пациентов, значительно увеличилось общее число больных, улучшилось качество их жизни [11, 12]. Однако взросление больных также сопровождается увеличением частоты легочных и внелегочных осложнений. Поэтому в настоящее время возрастает интерес к микотическим поражениям легких, которые требуют новых диагностических и терапевтических подходов.

В 2014–2017 г. обследовали 190 пациентов из разных регионов РФ. Основу регистра составили больные из Санкт-Петербурга и Ленинградской области — 77 человек (40,5%), Екатеринбург — 29 человек

(15,2%), Самары — 28 человек (14,7%), Воронежа — 25 человек (13,1%) и Москвы — 19 человек (10%). Кроме того, были обследованы больные из Томска (2), Липецка (2), Рязани (2), Перми (1), Уфы (1), Челябинска (1), Омска (1), Белгорода (1) и Смоленска (1).

Распределение пациентов по полу было равным: мужчин — 50,5%, женщин — 49,5%, возраст — от 1 до 37 лет; медиана возраста составила 14,0 (8–19) лет. Доля взрослых пациентов (≥ 18 лет) — 31,5%.

При посеве мокроты и БАЛ *Aspergillus* spp. выявили у 36 (19%) больных МВ: рост *A. fumigatus* — у 34 (18%), *A. flavus* — у 9 (4,7), *A. niger* — у 7 (3,7%), *A. nidulans* — у 1 (0,5), *A. terreus* — у 1 (0,5) больных. Два и более вида *Aspergillus* были выявлены у 46% больных. Рост *Aspergillus* spp., полученный при исследовании респираторных биосубстратов, ряд исследователей рассматривают в качестве чувствительного диагностического маркера аспергиллеза легких, в то время как другие учитывают его только в качестве вспомогательного критерия [1]. Выделение культуры грибов и определение чувствительности к антимикотикам может быть ценным перед началом противогрибковой терапии, так как возможна резистентность *Aspergillus* spp. к азольным антимикотикам [16].

Частота микогенной сенсibilизации у больных МВ по положительным результатам кожных прик-тестов и/или выявлению специфических IgE к аллергенам плесневых грибов в сыворотке крови составила 57%. Сенсibilизация к *Aspergillus* spp. была выявлена у 51 больного (27%). Частота сенсibilизации к прочим микромицетам составила: *Candida* spp. — 73%, *Alternaria* spp. — 34%, *Rhizopus* spp. — 20%, *Penicillium* spp. — 10%, *Cladosporium* spp. — 6%. Данные о частоте микогенной сенсibilизации у больных МВ варьируют в широких пределах. По результатам исследований, в основе которых лежит определение уровня sIgE, частота сенсibilизации к *Aspergillus* у больных МВ составляет около 32,8%. По данным кожного тестирования этот показатель еще выше и колеблется от 42,8% до 65% [4].

У больных МВ с микогенной сенсibilизацией проанализировали уровень общего IgE, который является важным показателем для диагностики АБЛА. В нашей работе уровень общего IgE у больных МВ составил от 1 до 3861 (Me 15,0 (7–87) МЕ/мл). У 10 (5,3%) пациентов он превышал предложенный экспертами пороговый уровень 500 МЕ/мл. Следует учитывать, что этот показатель зависит от возраста. Признано, что во время обострения АБЛА уровень общего IgE может достигать чрезвычайно высоких значений, отражая продолжительную аллергенную стимуляцию гуморального иммунного ответа.

В ходе исследования были выделены больные МВ с микогенной сенсibilизацией, которые имели вы-

сокий уровень общего IgE, повышенное содержание эозинофилов в периферической крови и характерную клиническую картину заболевания. Несмотря на проведение стандартной антибактериальной терапии, эти пациенты отмечали ухудшение общего состояния, нарастание кашля, дыхательной недостаточности. При проведении повторных КТ легких была выявлена отрицательная динамика: появление новых инфильтратов, утолщение стенок периферических бронхов («симптом рельсов»), расширение бронхов из-за скопившейся слизи («симптом перчатки») (рис. 1). Хотя многие рентгенологические изменения могут быть обусловлены основным заболеванием, есть признаки, относительно специфичные для АБЛА. Это варикозная или кистозная бронхоэктазия, инфильтраты, которые полностью разрешаются при лечении стероидами [1, 3, 4]. Именно эти особенности течения заболевания могут свидетельствовать о наличии АБЛА у больных МВ при исключении альтернативных диагнозов. В ходе исследования диагноз АБЛА установили у 11 больных муковисцидозом. На момент обследования у больных АБЛА уровень общего IgE варьировал от 237 до 868 МЕ/мл, концентрация sIgE к *A. fumigatus* составила (Me 2,36 (0,94–3,74) МЕ/мл). В возрасте после 18 лет заболевание диагностировали у 2,1% от общего числа больных, у 10% от числа взрослых. Минимальный возраст установления диагноза — 8 лет, максимальный — 29 лет. Таким образом, частота развития АБЛА у больных муковисцидозом в нашем исследовании составила 5,7%.

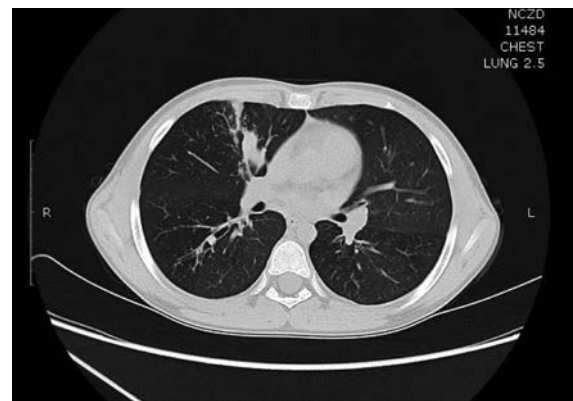


Рис. 1. Аллергический бронхолегочный аспергиллез

Аллергический бронхолегочный аспергиллез — наиболее часто встречающаяся форма аспергиллеза у больных МВ. Для классической клинической картины АБЛА характерно наличие транзиторных или персистирующих инфильтратов в легких, болей в грудной клетке, бронхоэктазов, формирование легочного фиброза и дыхательной недостаточности. Заболевание обычно протекает хронически, с периодическими обострениями

бронхообструктивного синдрома и/или эозинофильной пневмонии. При обострении АБЛА у пациентов наблюдаются лихорадка, свистящие хрипы, кровохарканье и продуктивный кашель с мокротой, содержащей коричневато-черные слизистые пробки [1–4]. Диагностика АБЛА при МВ сложна и нередко может быть поздней, поскольку многие диагностические критерии пересекаются с типичными проявлениями основного заболевания. Оценка распространенности заболевания в крупномасштабных эпидемиологических исследованиях зависит от того, проводят ли центры МВ систематический скрининг пациентов на наличие АБЛА и имеют ли для этого соответствующее клинико-лабораторное оборудование. Кроме того, частота АБЛА широко варьирует в зависимости от используемых диагностических критериев (дети против взрослых) и географического региона исследования. Взрослые больные МВ имеют тенденцию к увеличению распространенности АБЛА по сравнению с детьми. Например, Chotirmall et al., используя диагностические критерии Stevens et al., сообщили, что распространенность АБЛА у взрослых больных МВ в Ирландии составила 12%. [17] Опираясь на такие же диагностические критерии, Jubin et al. выявили, что частота АБЛА среди детей с МВ во Франции составила 9,4% [18].

Более того, распространенность АБЛА сильно отличается в разных регионах. В США и Канаде, по данным эпидемиологического исследования, в которое вошли 14 210 больных МВ старше 4 лет, распространенность АБЛА была всего 2% [19]. С другой стороны, значительно более высокий показатель отмечен в эпидемиологическом регистре стран Европы [20]. В регистре были собраны данные о 12 447 больных МВ из 224 центров МВ 9 стран (2000 г.). Средняя распространенность АБЛА составила 7,8% с минимальным показателем 2% в Швеции и максимальным 14% в Бельгии. В 2015 г. V.N. Maturu et al. опубликовали результаты мета-анализа 64 исследований и установили, что частота развития АБЛА — 8,9% [21].

Учитывая нарушение мукоцилиарного клиренса, местные нарушения иммунного ответа, нарушение архитектоники легочной ткани, а также возможную трансплантацию органов у больных МВ, вдыхание большого количества спор грибов рода *Aspergillus* может привести к развитию других форм аспергиллеза. У иммунокомпетентных лиц эффективный иммунный ответ предотвращает инвазию и рост грибов *Aspergillus*, попавших в респираторный тракт. Ключевым звеном патогенеза различных вариантов аспергиллеза являются нарушения в работе иммунной системы, приводящие к дисбалансу провоспалительного и противовоспалительного ответа [22]. В клинической практике врачи должны помнить о возможности формирования хронического аспергиллеза легких, а

при выраженном иммунодефиците — инвазивного аспергиллеза. Следует отметить, что данные варианты микоза, обусловленного грибами рода *Aspergillus*, встречаются намного реже, чем АБЛА [14].

По результатам комплексного обследования больных МВ нашего регистра хронический аспергиллез легких установили у 8 (4,2%) больных (рис. 2, 3). У больных ХАЛ основными клиническими проявлениями были обострения фонового заболевания (100%), кашель (100%), лихорадка (62%) и кровохарканье (50%). Ухудшение функции внешнего дыхания (ОФВ1% <70%) выявили у 5 (63%) больных. Этиологическими агентами ХАЛ были *A. fumigatus* (86%) и *A. niger* (14%).

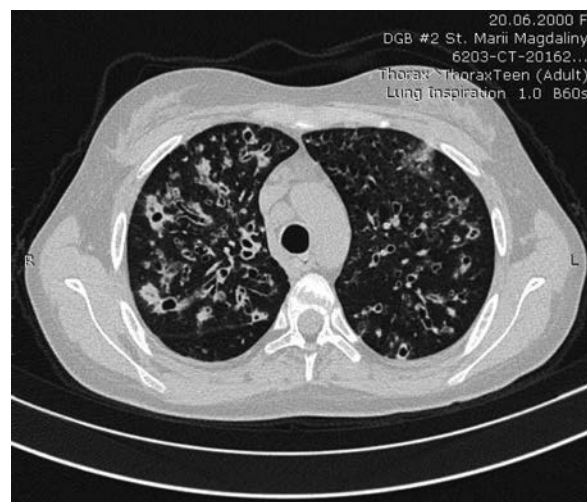


Рис. 2. Хронический аспергиллез легких (1)



Рис. 3. Хронический аспергиллез легких (2)

В ходе исследования IgG к *A. fumigatus* выявили у 109 (57,3%) больных, что может указывать на высокую степень колонизации *Aspergillus* spp. бронхиального дерева больных МВ. Тем не менее, выявление IgG к *Aspergillus* spp. не является специфичным для какой-либо формы аспергиллеза легких. Повышение титра обнаруживают как при АБЛА, так и при ХАЛ [1, 9, 10]. Кроме того, уровень данных антител колеблется с течением

времени. Следовательно, по мнению экспертов, для установления диагноза необходимы сочетание характерных КТ-признаков, наличие специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови, а также выявление мицелия *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве биопсийного материала, БАЛ, мокроты [10].

Хронический аспергиллез легких — сборное понятие, которое включает одиночную аспергиллему, хронический кавернозный аспергиллез, хронический фиброзирующий аспергиллез, нодулярный аспергиллез, а также подострый инвазивный аспергиллез.

Самый распространенный вариант ХАЛ — хронический кавернозный аспергиллез, другие варианты встречаются реже. Одиночная аспергиллома представляет собой одиночную полость, которая содержит «грибной шар», с микробиологическим или серологическим подтверждением аспергиллеза. Хронический аспергиллез легких, в отличие от инвазивного аспергиллеза, возникает преимущественно у пациентов без выраженного иммунодефицита с предшествующим или текущим заболеванием легких. Основными фоновыми заболеваниями являются туберкулез или нетуберкулезный микобактериоз. Диагностика ХАЛ, как и АБЛА, у больных МВ значительно затруднена из-за схожих клинических и рентгенологических проявлений аспергиллеза и фонового заболевания. Основные методы диагностики ХАЛ — КТ легких и определение специфических IgG к *Aspergillus* в сыворотке крови. У больных ХАЛ обычно выявляют одну или несколько полостей или очагов в легких, что также может быть и при МВ. Характерный КТ-признак имеет аспергиллома — одиночная полость с содержимым, смещающимся при перемене положения тела («симптом погремушки»), с характерной прослойкой воздуха («симптом серпа») [10].

В ходе исследования инвазивный аспергиллез установили у 1 больного МВ, который получал курс иммунодепрессивной терапии после трансплантации печени. Частота развития инвазивного аспергиллеза составила 0,5%.

Инвазивный аспергиллез — это тяжелая микотическая инфекция, которая возникает преимущественно у иммуносупрессированных больных. По данным современных международных исследований, наиболее высокий риск возникновения ИА отмечали у больных острым миелоидным лейкозом (10–41%) и реципиентов аллогенных трансплантатов гемопоэтических стволовых клеток (9%) [22]. ИА — наименее характерная форма аспергиллеза для больных муковисцидозом. Основным фактором риска развития ИА у больных муковисцидозом, как правило, является выраженная и длительная иммуносупрессия после трансплантации органов (легких, печени) [23].

Клинические признаки ИА неспецифичны, что затрудняет раннюю диагностику данного микоза. Наиболее частыми клиническими признаками ИА являются рефрактерные к антибиотикам широкого спектра повышение температуры тела выше 38°C, непродуктивный кашель, одышка, боли в грудной клетке, кровохарканье. Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, КТ-признаков инвазивного аспергиллеза легких в сочетании с выявлением галактотрипана в БАЛ или сыворотке крови, или *Aspergillus* spp. при микроскопии или посеве респираторных субстратов, и/или гистологическом исследовании материала из очагов поражения [22].

Все больные различными формами аспергиллеза легких получали антимикотическую терапию. В случае АБЛА вориконазол использовали у 66% больных, итраконазол — у 33%. Средняя продолжительность противогрибковой терапии составила 132 дня. При развитии ХАЛ вориконазол использовали у 87% больных, позаконазол — у 25%. Средняя продолжительность противогрибковой терапии составила 86 дней. Больной ИА получал вориконазол в течение 12 месяцев.

В ходе нашего исследования антимикотическая терапия у больных МВ была эффективна, отмечена положительная клиническая и рентгенологическая динамика. При трехкратных контрольных культуральных исследованиях респираторных биосубстратов роста плесневых микромицетов не получено. У больных АБЛА после применения азолов выявлено достоверное снижение уровня общего IgE более чем на 30%.

Именно поражения бронхолегочной системы являются основной причиной инвалидизации и летальности больных МВ. Оценить роль грибов рода *Aspergillus*, наряду с бактериальными агентами, в развитии легочной патологии у данной категории больных достаточно трудно. Диагноз устанавливают на основании сочетания характерных клинических, радиологических, иммунологических и микробиологических признаков. АБЛА — наиболее характерная форма аспергиллеза для больных МВ. Впервые оценена частота развития аспергиллеза легких у больных МВ в Российской Федерации. Полученные результаты показывают важность своевременной диагностики аспергиллеза у данной категории больных, поскольку присоединение к бактериальной инфекции микроскопических грибов значительно ухудшает прогноз фонового заболевания. Выявление групп риска развития микотического поражения легких среди больных МВ поможет предупредить прогрессирование заболевания и начать рациональную противовоспалительную и антимикотическую терапию.

Выводы

1. Частота микогенной сенсibilизации у больных муковисцидозом составила 57%, к *Aspergillus* spp. — 27%.
2. У больных муковисцидозом частота развития аллергического бронхолегочного аспергиллеза — 5,7%, хронического аспергиллеза легких — 4,2%, инвазивного аспергиллеза — 0,5%.
3. Всем больным муковисцидозом показано проведение микологического обследования для своевременного выявления и лечения различных вариантов аспергиллеза легких.

Литература

1. Agarwal RA, Chakrabarti A, Shah D., et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug; 43(8):850-73.
2. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013 May; 51(4):361-70.
3. Knutsen A, Slavin R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011: 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.
4. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Dec; 45(12):1765–78.
5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar; 70(3):270-7.
6. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017 Nov; 72(11):1632–42.
7. Cowley AC, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillosis and the role of mucins in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr; 52(4):548-555.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin. Infect. Dis*. 2008 Jun; 46(12):1813-21.
9. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis—state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37(3): 225–264.
10. Denning DW, Cadranell J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016 Jan; 47(1): 45–68.
11. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr*. 2017 Feb; 181S: S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
12. Hubert D., N. Simmonds N. Living longer with Cystic Fibrosis. *European Cystic Fibrosis Society*. 2015: 143 p.
13. Красовский, С.А. Муковисцидоз: диагностика, клиника, основные принципы терапии / С.А. Красовский, В.А. Самойленко, Е.А. Амелина // Пульмонология и аллергология. — 2013. — Т.1. — С. 42–46.
14. Cohen-Cymbereknoh M., Shoseyov D., Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. *Concise Clinical Review. Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2011 Jun; 183(11): 1463–71
15. Регистр больных муковисцидозом в Российской Федерации. 2014 год. — М.: Медпрактика-М, 2015. — 64 с.
16. Denning DW, Park S, Lass-Flörl C. et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. *Clin Infect Dis* 2011; 52: 1123–9.
17. Chotirmall SH, Branagan P, Gunaratnam C, et al. Aspergillus/allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: A diagnostically challenging entity. *Respir Care* 2008; 53:1035-41.
18. Jubin V, Ranque S, Stremmler Le Bel N, et al. Risk factors for *Aspergillus* colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45: 764-71.
19. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. *Chest* 1999; 116: 639-46.
20. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiologic study. *Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J* 2000 Sep; 16(3): 464-71.
21. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med*. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74–82.
22. Шадривова, О.В. Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты инвазивного аспергиллеза / О.В. Шадривова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 1. — С. 42–46
23. Климов, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение : руководство для врачей / Н.Н. Климов. — 3-е изд, перераб. и доп. — М.: Фармтек, 2017. — 272 с.

References

1. Agarwal RA, Chakrabarti A, Shah D., et al. For the ABPA complicating asthma ISHAM working group 2013. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin Exp Allergy*. 2013 Aug; 43(8):850-73.
2. Denning DW, Pleuvry A, Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults. *Med Mycol*. 2013 May; 51(4):361-70.
3. Knutsen A, Slavin R. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Asthma and Cystic Fibrosis. *Clinical and Developmental Immunology*. 2011: 843763. Published online 2011 Apr 5. doi: 10.1155/2011/843763.
4. Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Systematic review and meta-analysis. *Clin. Exp. Allergy*. 2015 Dec; 45(12):1765–78.
5. Kosmidis C, Denning DW. The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Thorax*. 2015 Mar; 70(3):270-7.
6. Carsin A, Romain T, Ranque S, et al. *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis: An update on immune interactions and molecular diagnostics in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Allergy*. 2017 Nov; 72(11):1632–42.
7. Cowley AC, Thornton DJ, Denning DW, Horsley A. Aspergillosis and the role of mucins in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Apr; 52(4):548-555.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly P, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for

Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin. Infect. Dis. 2008 Jun; 46(12): 1813-21.

9. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Participants in the Cystic Fibrosis Foundation Consensus C. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis – state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. Clin Infect Dis. 2003; 37(3): 225 – 264.

10. Denning DW, Cadranet J, Beigelman-Aubry C, et al. Chronic pulmonary aspergillosis: rationale and clinical guidelines for diagnosis and management. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1): 45 – 68.

11. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J. Pediatr. 2017 Feb; 181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064

12. Hubert D., N. Simmonds N. Living longer with Cystic Fibrosis. European Cystic Fibrosis Society. 2015: 143 p.

13. Krasovskiy S.A. Samoylenko V.A., Amelina E.L. Pul'monologiya i allergologiya. 2013; 1: 42 – 6 (in Russian).

14. Cohen-Cymberek M., Shoseyov D., Kerem E. Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life. Concise Clinical Review. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011 Jun; 183(11): 1463 – 71.

15. The register of patients with cystic fibrosis in the Russian Federation in 2014. Moscow; 2015 (in Russian).

16. Denning D.W., Park S., Lass-Flörl C. et al. High-frequency triazole resistance found in nonculturable *Aspergillus fumigatus* from lungs of patients with chronic fungal disease. Clin Infect Dis 2011; 52: 1123 – 9.

17. Chotirmall SH, Branagan P, Gunaratnam C, et al. Aspergillus/allergic bronchopulmonary aspergillosis in an Irish cystic fibrosis population: A diagnostically challenging entity. Respir Care 2008; 53: 1035-41.

18. Jubin V, Ranque S, Stremmler Le Bel N, et al. Risk factors for Aspergillus colonization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2010; 45: 764-71.

19. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Reported prevalence, regional distribution, and patient characteristics. Scientific Advisory Group, Investigators, and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Chest 1999; 116: 639-46.

20. Mastella G, Rainisio M, Harms HK, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Eur Respir J 2000 Sep; 16(3): 464-71.

21. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. Ann Thorac Med. 2017 Apr-Jun; 12(2): 74 – 82.

22. Shadrivova O.V. Zhurnal Infektologii. 2017; 9(1): 42 – 6 (in Russian).

23. Klimko N.N. Mycosis: diagnosis and treatment. Moscow; 2017 (in Russian).

Авторский коллектив:

Козлова Яна Игоревна — доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: kozlova510@mail.ru

Борзова Юлия Владимировна — заведующая микологической клиникой Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812) 303-51-40; e-mail: borzova-y@mail.ru

Шадринова Ольга Витальевна — ассистент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: olshadr@mail.ru

Суслова Ирина Евгеньевна — врач-педиатр микологической клиники Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-40; e-mail: doctor_iriska@mail.ru

Аак Олег Владимирович — ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии Научно-исследовательского института медицинской микологии им. П.Н. Кашкина Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.х.н.; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: oleg.aak@szgmu.ru

Игнатъева Светлана Михайловна — ведущий научный сотрудник НИЛ молекулярно-генетической микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)303-51-44, e-mail: ign0452@mail.ru

Богомолова Татьяна Сергеевна — заведующая НИЛ микологического мониторинга и биологии грибов, доцент кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.б.н.; тел.: 8(812)510-62-69, e-mail: tatiyana.bogomolova@szgmu.ru

Понная Вячеслав Александрович — студент Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-51-40, e-mail: ponnaya@yandex.ru

Степаненко Татьяна Александровна — заведующая пульмонологическим отделением Городской многопрофильной больницы № 2; к.м.н.; тел.: 8(812)338-48-88, e-mail: stepanenko-ta@mail.ru

Орлов Александр Владимирович — доцент кафедры педиатрии Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, заведующий инфекционно-боксированным отделением № 3 Детской городской больницы № 4 Святой Ольги, к.м.н.; тел.: 8(812)295-69-92, e-mail: orlovcf@rambler.ru

Красовский Станислав Александрович — старший научный сотрудник лаборатории муковисцидоза Научно-исследовательского института пульмонологии, к.м.н.; тел.: + 7-926-273-76-34, e-mail: sa_krasovsky@mail.ru

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

СТРУКТУРА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ И ДИНАМИКА ЦИТОЛИТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Т.В. Антонова, М.С. Ножкин, Е.Ю. Карнаухова, Л.С. Зубаровская

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

The structure of viral hepatitis and dynamics of cytolytic syndrome in patients with oncohaematological diseases

T.V. Antonova, M.S. Nozhkin, E.Yu. Karnaukhova, L.S. Zubarovskaya

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

Резюме

Цель: оценить структуру вирусных гепатитов у онкогематологических больных и активность ферментов АлАТ и АсАТ на фоне применения различных методов лечения основного заболевания.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 2000 историй болезни пациентов НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова за период с 2001 по 2014 г. Оценили динамику цитолитических ферментов на фоне терапии онкогематологических заболеваний (полихимиотерапия, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, симптоматическая), сопоставили показатели в группах больных с сопутствующими хроническими вирусными гепатитами (175 пациентов) и без патологии печени (203 пациента). Для статистического анализа использовали пакет программ SAS.

Результаты. За анализируемый десятилетний период у 9 % онкогематологических пациентов специализированного центра выявлены маркеры гемоCONTACTных вирусных гепатитов. Результаты исследования показали, что у больных с сопутствующими вирусными гепатитами, в отличие от сопоставимой группы без гепатитов, после лечения онкогематологического заболевания существенно повышается активность АлАТ и АсАТ по сравнению с исходными значениями. После трансплантации гемопоэтических стволовых клеток активность ферментов увеличивалась в среднем в 2 раза, после курсов полихимиотерапии — в 3–4 раза. У пациентов без вирусных гепатитов изменений активности ферментов после проведения подобной терапии не наблюдали.

Заключение. Таким образом, установлено ассоциированное влияние на развитие цитолитического синдрома у онкогематологических больных как сопутствующего вирусного гепатита, так и токсического воздействия методов лечения с применением полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: вирусные гепатиты, цитолитический синдром, онкогематологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полихимиотерапия.

Abstract

The aim of the research. Evaluation of the structure of viral hepatitis in patients with oncohaematological diseases and activity of ALT and AST during various methods of treatment of the main disease.

Materials and methods. Retrospective analysis of data from 2000 patients treated during 2001–2014 in Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation Pavlov of the First Saint Petersburg State Medical University was carried out. The dynamics of cytolytic enzymes during therapy (polychemotherapy, transplantation of hematopoietic stem cells, symptomatic) of oncohaematological diseases was evaluated between the patients with concomitant chronic viral hepatitis (N=175) and without liver pathology (N=203). Analysis was performed with SAS software.

Results. Over a 10-year follow-up period, 9 % of the oncohaematological patients of the specialized center identified markers of hemocontact viral hepatitis. The results of the study showed that in patients with concomitant viral hepatitis, in contrast to a group without hepatitis the activity of ALT and AST significantly increased compared to baseline values after the treatment of hematological malignancy. It was twofold increase of the activity of enzymes after transplantation of hematopoietic stem cells and 3–4-fold increase after courses of polychemotherapy. In patients without viral hepatitis, changes in enzyme activity after such therapy were not observed.

Summary. Thus, the associated effect of concomitant viral hepatitis and toxic effects of treatment methods with the use of polychemotherapy and transplantation of hematopoietic stem cells was proven on the development of cytolytic syndrome in oncohaematological patients.

Key words: viral hepatitis, cytolytic syndrome, oncohaematological diseases, hematopoietic stem cell transplantation, polychemotherapy.

Введение

Злокачественные заболевания системы крови являются важной проблемой здравоохранения. Экономический ущерб, связанный с терапией, инвалидизацией и летальностью от гемобластозов, в развитых странах занимает второе место после рака легкого [1].

Терапия злокачественных заболеваний системы крови совершенствуется и развивается, вводятся новые препараты и протоколы химиотерапии, режимы кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), что повышает эффективность лечения. Однако серьезной проблемой пациентов остаются инфекции, возникновение которых связано как с основным заболеванием, так и с широко применяемыми современными методами лечения. Течение и лечение заболеваний крови нередко осложняются состояниями, требующими переливания компонентов крови, что, в свою очередь, повышает риск заражения пациентов гемоконтактными инфекциями, среди которых вирусные гепатиты (ВГ) занимают особое место [2, 3].

На современном этапе существует несколько вариантов лечения пациентов со злокачественными заболеваниями системы крови на основе комбинации цитостатических препаратов и иммунотерапии, среди которых: полихимиотерапия, ТГСК от аутологичного и аллогенного донора, таргетная терапия (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ), вакцинация. Цитостатические препараты в различных комбинациях и дозах являются основой всех протоколов лечения, в том числе используются в качестве подготовки пациентов к различным видам ТГСК (режимы кондиционирования). В ходе ТГСК реципиенту вводят взвесь гемопоэтических стволовых клеток после режима кондиционирования, включающего цитотоксические препараты и/или лучевую терапию. Интенсивность режима кондиционирования определяется дозой препаратов, составляющей миелоаблативную или немиелоаблативную степень цитотоксических эффектов. Главным условием успешности ТГСК от аллогенного донора является достижение высокой иммуносупрессии, достаточной для создания иммунологической толерантности, необходимой для преодоления барьера гистосовместимости и приживания трансплантата [4]. Среди неблагоприятных последствий такой агрессивной терапии нередко становится поражение печени, генез которого может быть различен: токсичность химиотерапии, реакция «трансплантат против хозяина», одной из важных по частоте причин остаются ВГ. У больных, инфицированных вирусами гепатита и перенесших ТГСК, может произойти активация вирусной ин-

фекции с тяжелыми, прогностически неблагоприятными последствиями в виде фульминантной печеночной недостаточности, формирования цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы [5, 6]. Отмечено негативное влияние ТГСК на течение и исход заболевания крови при наличии как HBV-, так и HCV-инфекции [7, 8]. Препараты, применяемые в режимах химиотерапии, не только оказывают влияние на морфофункциональное состояние печени. Некоторые из них, такие как ритуксимаб, могут вызывать реактивацию HBV-инфекции [9–11]. Имеются единичные исследования, в которых оценивали серологические маркеры активности ВГ на фоне ТГСК [10, 12, 13].

Одним из чувствительных и доступных маркеров оценки поражения печеночной паренхимы является активность в крови печеночноспецифических ферментов АлАТ и АсАТ, отражающих наличие и выраженность цитолитического синдрома. В настоящее время существуют различные трактовки повышения в крови уровня цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с ВГ.

М. Arico и соавт. [10] считают, что при онкогематологических заболеваниях, помимо собственно специфического поражения печеночной ткани, имеет значение гепатотоксическое действие полихимиотерапии. Влияние вирусных гепатитов, по их мнению, не столь значимо, а изменение показателей цитолиза трудно предсказуемо и неоднозначно. Напротив, Н. Meir et al. [11], изучив цитолитическую активность у больных с маркерами HBV/HCV-инфекции на фоне полихимиотерапии, пришли к выводу, что активность ферментов связана лишь с наличием вирусных гепатитов и не связана с проведением полихимиотерапии.

Цель исследования — оценить структуру вирусных гепатитов у онкогематологических больных и активность ферментов АлАТ и АсАТ на фоне применения различных методов лечения основного заболевания.

Задачи исследования

1. Оценить распространенность ВГ среди онкогематологических больных, проходивших обследование и лечение в крупном специализированном центре.
2. Изучить динамику активности ферментов АлАТ и АсАТ на фоне различных методов лечения онкогематологических заболеваний у пациентов с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) и без гепатитов.
3. Сопоставить влияние различных методов лечения онкогематологических заболеваний на динамику цитолитического синдрома у больных с сопутствующими ХВГ.

Материалы и методы

Проведена оценка распространенности ВГ среди онкогематологических больных на основе анализа 2000 историй болезни пациентов, обследованных и получавших лечение в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (директор д.м.н. профессор Б.В. Афанасьев) за период с 2001 по 2014 г. Проведен ретроспективный анализ 179 историй болезней онкогематологических больных с сопутствующими ВГ В и/или С и 203 историй болезней онкогематологических больных без ВГ. Диагноз «Хронический вирусный гепатит» был установлен анамнестически и подтвержден наличием в крови маркеров HBV/HCV-инфекции. Оценка наличия и выраженности цитолитического синдрома проводили путем определения активности в крови ферментов АЛАТ и АсАТ (биохимический анализатор «Olympus AU640», Германия) до начала терапии, через 7 дней от начала и через 7–10 дней после окончания терапии (или курса терапии) основного заболевания.

Выраженность цитолитического синдрома оценили при проведении полихимиотерапии (у 58 пациентов); при назначении режима кондиционирования перед ТГСК (у 35 пациентов). Сравнили динамику показателей цитолитического синдрома у больных с ХВГ и без патологии печени в анамнезе. Кроме того, оценили активность ферментов у 19 пациентов с сопутствующим ХВГ на фоне симптоматической терапии основного заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета статистических программ SAS. Для описания средних использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3]). Для анализа данных применили тест Манна – Уитни (для сравнения двух независимых выборок), тест Вилкоксона (для сравнения двух связанных выборок). Значимыми считали различия при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

За период с 2001 г. по 2014 г. в НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой были госпитализированы 179 онкогематологических больных с сопутствующими ВГ, что составило 9% от всех пациентов, проходивших обследование и лечение. Это были лица мужского (60%) и женского пола в возрасте от 0 до 80 лет. Преобладала возрастная группа от 19 до 45 лет (50%), 24% пациентов были в возрасте от 46 до 70 лет, лица от 0 до 18 лет составили 25%.

Пациенты с ВГ имели следующие онкогематологические заболевания:

- острый лимфобластный лейкоз – 29%;
- неходжкинские лимфомы – 19%;
- острый миелолейкоз – 16%;

- хронический лимфолейкоз – 8%;
- лимфома Ходжкина – 8%;
- хронический миелолейкоз – 9%;
- апластическая анемия – 5%;
- множественная миелома – 4%;
- миелодиспластический синдром – 2%.

Спектр ВГ у онкогематологических больных был представлен в половине случаев (53% – 95 пациентов) хроническим гепатитом В (ХГВ); хронический гепатит С (ХГС) обнаружен у 75 пациентов (42% случаев); у 5 пациентов диагностирован ХГВ + С (рис. 1).

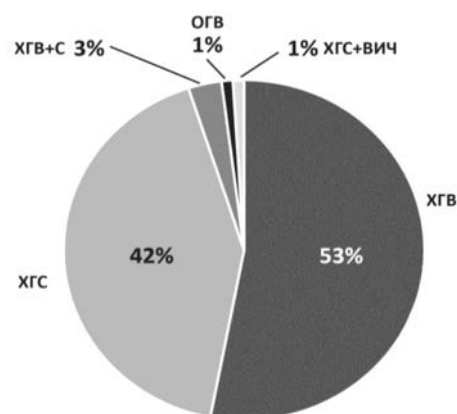


Рис. 1. Этиологическая структура ВГ у онкогематологических больных

На протяжении 10 лет (до 2011 г.) в структуре ВГ у онкогематологических больных преобладал ХГВ. С 2012 г. отмечено ежегодное увеличение числа пациентов с ХВГ, среди которых чаще стали регистрировать ХГС (рис. 2).

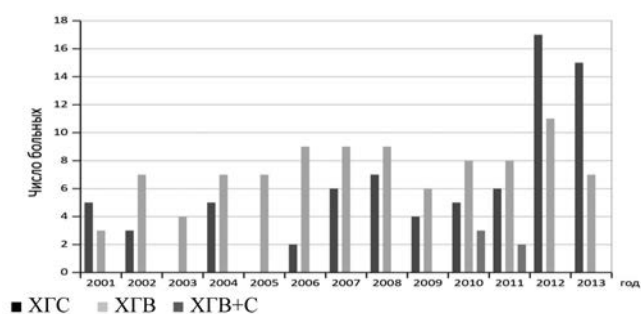


Рис. 2. Динамика этиологической структуры ВГ у онкогематологических больных

Из исследования были исключены 2 пациента с ОГВ и 2 пациента с ХГС + ВИЧ. Таким образом, группу исследования составили 175 онкогематологических больных с сопутствующим ХВГ.

В группу сравнения были отобраны истории болезни 203 пациентов без сопутствующей патологии печени, сопоставимых с группой исследования по спектру онкогематологических заболеваний, полу, возрасту, методу лечения.

При оценке исходных показателей активности цитолитических ферментов у пациентов с ХВГ и без него средние показатели были в пределах нормы (до 40 Ед/л). Средняя активность ферментов до начала терапии у пациентов с ХВГ и в группе без гепатитов не имела значимых различий (табл. 1).

Существенные различия обнаружены в динамике активности цитолитических ферментов у онкогематологических больных на фоне терапии основного заболевания (табл. 1). В группе больных с ХВГ активность АлАТ и АсАТ значительно повышалась после проведенного лечения в сравнении с исходными показателями ($p < 0,05$). У пациентов без ХВГ средние показатели активности ферментов после лечения не отличались от исходных. Между тем, как видно из данных таблицы 1, колебания активности ферментов (min – max) указывали на наличие случаев с выраженным цитолизом гепатоцитов не только в группе пациентов с ХВГ, но и в группе без гепатитов (max активность АлАТ 158,1 Ед/л и max активность АсАТ 360,7 Ед/л).

При подготовке к ТГСК с целью кондиционирования в трети случаев был использован миелоаблативный режим химиотерапии, у остальных пациентов – немиелоаблативный режим. Активность показателей цитолиза в группах больных, получавших разные режимы кондиционирования, в динамике не различалась ($p > 0,05$), что позволило далее проводить анализ без учёта использованного режима кондиционирования.

Как видно из данных таблицы 2, у пациентов с ХВГ, получавших ТГСК, после лечения показатели активности АлАТ и АсАТ были выше исходных значений, причем средняя активность ферментов после ТГСК была повышена в 2 и более раза. В группе сравнения изменений средней активности ферментов после проведения ТГСК не наблю-

далось. Следует отметить, что активность цитолитических ферментов у пациентов с ХВГ была выше показателей пациентов без ХВГ как до начала, так и после окончания лечения, однако в этой группе были пациенты с исходно нормальными значениями показателей.

При анализе активности ферментов до начала лечения (1), во время ТГСК (2) и через 7–10 дней после ТГСК (3) установлено, что статистически значимое повышение показателей отмечается лишь через 7–10 дней после ТГСК. Так, средняя активность АлАТ составила до ТГСК – 105,5 [22,3;122,5] Ед/л, во время ТГСК – 104,0 [21,1;121,4] Ед/л, ($p_{1-2} = 0,610$); и через 7–10 дней после ТГСК – 243,4 [52,0;384,5] Ед/л ($p_{2-3} = 0,028$). Аналогичные данные получены и при анализе динамики активности АсАТ.

Изменения активности цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов, получавших полихимиотерапию, также имели различия в зависимости от наличия или отсутствия ХВГ (табл. 2). Так, при сопутствующем ХВГ средняя активность АлАТ и АсАТ после курса полихимиотерапии значительно повышалась ($p < 0,001$), средние показатели активности ферментов были увеличены в 3–4 раза по сравнению с исходными, в то время как у пациентов без ХВГ средняя активность ферментов не повышалась и оставалась в пределах нормальных колебаний. У пациентов с ХВГ активность ферментов повышалась уже в процессе (на фоне проведения) химиотерапии (АлАТ 72,8 [29,5;76,0] Ед/л) по сравнению с исходными показателями (47,9 [17,4;38,1] Ед/л, $p < 0,041$).

Также сопоставили активность цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующим ХВГ, получавших полихимиотерапию и ТГСК, с группой пациентов, получавших симптоматическое лечение (табл. 3).

Из данных таблицы 3 видно, что пациенты с ХВГ, получавшие ТГСК, до начала лечения имели более высокую активность цитолитических ферментов, чем пациенты, получавшие симптома-

Таблица 1

Динамика цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующими ВГ и без гепатитов на фоне проводимой терапии

Пациенты	АлАТ Ед/л min – max; Me (25;75)			АсАТ min – max; Me (25;75)		
	до начала терапии	после окончания терапии *	p	до начала терапии	после окончания терапии *	p
(1) Группа основная (+ ХВГ) n = 175	5,50 – 868,0 30,0 (20,0; 56,9)	11,6 – 849,0 62,2 (38,5; 261,7)	0,05	11,7 – 458,1 36,0 (26,2; 58,1)	14,0 – 1500,0 63,0 (36,3; 142,5)	0,05
(2) Группа сравнения (без ВГ) n = 203	8,8 – 158,1 22,2 (16,5; 36,0) $p_{1-2} = 0,342$	8,7 – 431,0 25,6 (16,0; 47,1)	0,75	9,9 – 360,7 26,2 (18,9; 41,9) $p_{1-2} = 0,351$	8,0 – 245,0 36,6 (17,9; 44,3)	0,346

* – к моменту выписки из стационара.

Таблица 2

Динамика цитолитических ферментов у онкогематологических пациентов с сопутствующими ХВГ и без гепатитов на фоне проводимой ТГСК и полихимиотерапии

Группы пациентов/ метод лечения	АлАТ Ед/л min – max; Me (25;75)			АсАТ Ед/л min – max; Me (25;75)		
	до начала терапии	после окончания терапии*	p	до начала терапии	после окончания терапии*	p
Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток						
Пациенты (+ ХВГ) n = 14	5,5 – 687,0 105,5 (22,3; 122,5)	11,6 – 687,7 243,4 (52,0; 384,5)	0,026	11,7 – 250,6 88,8 (28,3; 166,3)	17,6 – 553,0 219,6 (46,6; 337,8)	0,013
Пациенты (без ХВГ) n = 21	8,8 – 119,2 30,8 (13,4; 36,0) p = 0,02	12,5 – 273,0 45,8 (16,2; 60,8) p = 0,01	0,588	9,9 – 360,7 26,2 (22,3; 122,5) p = 0,04	8,0 – 245,0 36,6 (52,0; 384,5) p = 0,01	0,351
Полихимиотерапия						
Пациенты (+ ХВГ) n = 42	6,7 – 399,0 47,9 (17,4; 38,1)	14,8 – 849,0 166,5 (35,4; 157,4)	0,001	14,0 – 217,0 33,6 (24,6; 45,6)	14,0 – 1500,0 159,8 (32,0; 113,5)	0,001
Пациенты без ХВГ n = 16	14,3 – 158,1 23,0 (19,9; 37,0)	8,7 – 431,0 28,0 (15,7; 44,7)	0,877	9,9 – 360,7 22,3(15,4; 37,2)	10,4 – 245,0 23,0(13,8; 48,9)	0,717
Симптоматическая терапия						
Пациенты (+ ХВГ) n = 19	12,0 – 868,0 32,0 (25,0; 72,0)	21,0 – 397,0 49,0 (37,7; 60,6)	0,177	18,6 – 458,1 38,5 (26,9; 107,1)	19,0 – 165,0 60,7 (36,9; 93,4)	0,173

* – через 7 – 10 дней после ТКМ, или после завершения курса полихимиотерапии, или на момент выписки из стационара при симптоматической терапии.

Таблица 3

Активность АлАТ и АсАТ у онкогематологических больных с сопутствующими ХВГ, получавших разные схемы лечения, в сравнении с симптоматической терапией

Показатели Me (25;75) (Ед/л)	Вариант терапии		
	(1) n = 14 ТГСК	(2) n = 42 полихимиотерапия	(3) n = 19 симптоматическая
АлАТ до начала терапии	105,5 (22,3; 122,5)	47,9 (17,4; 38,1)	32,0 (25,0; 72,0) p1-3 = 0,038 p2-3 = 0,290
АлАТ после окончания терапии	243,4 (52,0; 384,5)	166,5 (35,4; 157,4)	49,0 (37,7; 60,6) p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,040
АсАТ до начала терапии	88,8 (28,3; 166,3)	33,6 (24,6; 45,6)	38,5 (26,9; 107,1) p1-3 = 0,050 p2-3 = 0,290
АсАТ после окончания терапии	219,6 (46,6; 337,8)	159,8 (32,0; 113,5)	60,7 (36,9; 93,4) p1-3 = 0,001 p2-3 = 0,038

ческую терапию, в то время как в группе больных, получавших полихимиотерапию, цитолиз был незначительный и не отличался от показателей пациентов с симптоматической терапией. После окончания полихимиотерапии и проведения ТГСК у больных с сопутствующим ХВГ активность АлАТ и АсАТ была выше, чем у онкогематологических пациентов с ХВГ, получавших симптоматическую терапию.

Заключение

Представленные результаты, полученные в крупном специализированном центре по лечению

онкогематологических больных за десятилетний период, свидетельствуют о том, что онкогематологические пациенты разных возрастных групп имеют высокий риск инфицирования гемоконтактными ВГ. Отмечена тенденция к уменьшению доли HBV-инфекции, что можно объяснить успешной вакцинацией и эффективным контролем донорской крови. Ведущим этиологическим фактором становится HCV, в отношении которого отсутствует специфическая профилактика.

Известными маркерами гепатита любой этиологии служат печеночноклеточные ферменты, активность которых значительно повышается в

крови при диффузном цитолизе гепатоцитов, лежащем в основе синдрома гепатита. Эти показатели широко применяют как для диагностики, так и для мониторинга поражения печени.

Результаты исследования показали, что у онкогематологических больных с сопутствующими ХВГ (175 пациентов), подтвержденными маркерами HBV/HCV инфекции, в отличие от сопоставимой по основному заболеванию и методам лечения группы пациентов без гепатитов (203 пациента), после лечения основного заболевания значительно повышалась активность цитолитических ферментов по сравнению с исходными показателями. После проведения ТГСК активность АЛАТ и АсАТ увеличивалась в среднем в 2 раза, после курсов полихимиотерапии — в 3–4 раза. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что применение полихимиотерапии и режимов кондиционирования перед ТГСК у пациентов с ХВГ приводит к повышению активности ферментов, в то время как у онкогематологических пациентов без ХВГ эти же методы лечения не сопровождаются развитием цитолитического синдрома. Бесспорно, увеличение показателей цитолиза может быть обусловлено активацией вирусной инфекции. Кроме того, эти данные позволяют судить о том, что токсическому повреждению печени способствует наличие у пациента вирусного поражения, снижающего порог чувствительности печени к токсическим воздействиям. В настоящее время большинство исследований, касающихся изучения ВГ при злокачественных заболеваниях системы крови, ограничиваются эпидемиологическими аспектами и анализом преимущественно серологических маркеров инфицированности.

Прогнозирование влияния инфекции на течение и исход онкогематологического заболевания возможно только на основе уточненного диагноза ХВГ, что позволит разработать алгоритм ведения и лечения этой сложной категории пациентов. Это особенно актуально в настоящее время в связи со значительным расширением возможностей противовирусной терапии ХГВ и ХГС.

Литература

- Булиева, Н.Б. Эпидемиология оппортунистических инфекций при гемобластозах / Н.Б. Булиева // Медицинский альманах — 2011. — № 5. — С. 132-137.
- Zhang L, Pen Y, Hu QY. A prospective study on HGV infection after transfusion in pediatric hematological children. J Tongji Med Univ. 1998 Apr; 18(4): 250-2.
- Осипов, Д.А. Маркеры вирусных гепатитов В и С у доноров и трансфузионных больных: дис. ... к-та мед. наук / Д.А. Осипов — Новосибирск: НГМА, 2006. — 160 с.
- Волкова, М.А. Клиническая онкогематология / М.А. Волкова. М.: Медицина, 2007. — 1144 с.
- Титова, В.Б. Ведение вирусного гепатита В у гематологических больных / В.Б. Титова, Н.М. Беляева, М.Ю. Кесаева // Практическая медицина. — 2012. — № 5. — С. 155–159.
- Клинические рекомендации по диагностике и лечению неходжкинских лимфом у больных, инфицированных вирусами гепатита В и С. / В.Г. Савченко [и др.]. — 2014. — 14с. URL: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/17.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-limfomy-s-gepv-i-s.pdf>
- Oliver NT, Nieto YL, Blechacz B, et al. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2017 Jan; 52(1): 138-40.
- Law MF, Ho R, Cheung CKM, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol. 2016 July; 22(28): 6484-500
- Watanabe M, Shibuya A, Tsunoda Y, et al. Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-
- Лопаткина, Т.Н. Реактивация вируса гепатита В у больных гематологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную или цитотоксическую терапию / Т.Н. Лопаткина, Д.Т. Абдурахманов, Е.В. Волчкова // MEDRU [Internet]. — 2013. URL: <https://medi.ru/info/8991/>.
- Чеботкевич, В.Н. Вирусный гепатит В у онкогематологических больных (обзор литературы) / В.Н. Чеботкевич [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 4. — С. 24–30.
- Arico M, Maggiore G, Silini E, Bono F. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1994 Sep; 84(9): 2919-22.
- Meir H, Balawi I, Nayel H, et al. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: relation to hepatitis infection. Med Pediatr Oncol. 2001 Apr; 36(4): 469-73.

References

- Bulieva N.B. Meditsinskiy al'manakh. 2011; 5: 132-137 (in Russian)
- Zhang L, Pen Y, Hu QY. A prospective study on HGV infection after transfusion in pediatric hematological children. J Tongji Med Univ. 1998 Apr; 18(4): 250-2.
- Osipov D. A. Markery virusnykh gepatitov B i C u donorov i transfuzionnykh bol'nykh [Markers of a viral hepatitis B and C in the donors and transfusion patients] [dissertation]. Novosibirsk (Russia): Novosibirsk state medical Academy; 2006. 160 p. (in Russian)
- Volkova, M. A. Clinical oncology. Moscow: Medicine; 2007. 1144 p. (in Russian)
- Titova V.B. Practical Medicine. 2012; 5: 155-159. (in Russian)
- Savchenko V.G., et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of non-Hodgkin's lymphomas in patients infected with hepatitis B and C viruses. Moscow; 2014. (in Russian) URL: <http://blood.ru/documents/clinical%20guidelines/17.%20klinicheskie-rekomendacii-2014-limfomy-s-gepv-i-s.pdf>
- Oliver NT, Nieto YL, Blechacz B, et al. Severe hepatitis C reactivation as an early complication of hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplantation. 2017 Jan; 52(1): 138-40.
- Law MF, Ho R, Cheung CKM, et al. Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. World J Gastroenterol. 2016 July; 22(28): 6484-500
- Watanabe M, Shibuya A, Tsunoda Y, et al. Re-appearance of hepatitis B virus following therapy with rituximab for lymphoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-

phoma is not rare in Japanese patients with past hepatitis B virus infection. Liver Int. 2011 Mar; 31(3): 340-7.

10. Lopatkina T.N., et al. Reactivation of hepatitis B virus in patients with hematological diseases on immunosuppressive or cytotoxic therapy. MEDI.RU [Internet]. 2013 (in Russian). URL: <https://medi.ru/info/8991/>.

11. Chebotkevich V.N., et al. Journal of Infectology. 2017; 9(4): 24 – 30 (in Russian).

12. Arico M, Maggiore G, Silini E, Bono F. Hepatitis C virus infection in children treated for acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1994 Sep; 84(9): 2919-22.

13. Meir H, Balawi I, Nayel H, et al. Hepatic dysfunction in children with acute lymphoblastic leukemia in remission: relation to hepatitis infection. Med Pediatr Oncol. 2001 Apr; 36(4): 469-73.

Авторский коллектив:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovav28@yandex.ru

Ножкин Михаил Сергеевич — аспирант кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: misha-nojkin@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

Зубаровская Людмила Степановна — руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачёвой Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-62-64, e-mail: zubarovskaya_ls@mail.ru

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА И ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГРИППА В ХАНТЫ-МАНСИЙСКОМ АВТОНОМНОМ ОКРУГЕ – ЮГРЕ

Т.Н. Углева, В.А. Пахотина

Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Россия

Etiological structure and clinical manifestations of influenza in Khanty-Mansiysk autonomous District-Ugra

T.N. Ugleva, V.A. Pahotina

Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Резюме

Целью исследования явилось изучение заболеваемости гриппом в эпидемические сезоны с 2000 по 2017 г. в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре, анализ выделенных возбудителей гриппа, клинического течения, исходов и контингентов риска. Использована база данных Управления Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу — Югре еженедельной заболеваемости гриппом, госпитализации, летальных исходов, результатов антигенного анализа выделенных вирусов гриппа (1203 биопробы) в различных возрастных группах населения из 22 административных территорий округа. Проведено клиничко-лабораторное обследование 133 госпитализированных пациентов, из них 70 пациентов старше 18 лет и 63 ребенка в возрасте от 7 месяцев до 9 лет.

Результаты: при анализе заболеваемости гриппом наиболее высокие показатели отмечены в период 2000—2007 гг., со значительным снижением в последующий период. Заболеваемость гриппом обусловлена преимущественным распространением вируса гриппа А (H1N1-pdm), сезонным вирусом гриппа А (H1N1) и вирусом гриппа А (H3N2). Эпидемический сезон 2016/2017 гг., обусловленный одновременной циркуляцией вируса гриппа А (H3N2) (52,1 %), вируса гриппа А (H1N1) (39,6 %) и вируса гриппа В (8,3 %), был наиболее длительным. Высокий удельный вес заболеваемости гриппом зарегистрирован среди детей в возрасте до 6 лет (79 %), а также у непривитого населения (95 %). По сравнению со взрослыми, для детей с гриппом А (H1N1-pdm) характерна фебрильная лихорадка продолжительностью более 3 суток (100 %), сочетание интоксикационного синдрома с катаром верхних дыхательных путей, в 2 раза чаще развивается вирусно-бактериальная пневмония (23,8 %). Приведена высокая эффективность терапии гриппа противовирусным препаратом осельтамивир (тамифлю) у детей и взрослых.

Ключевые слова: грипп А, грипп В, заболеваемость, клинические проявления, лечение.

Введение

Антигенная изменчивость вирусов гриппа определяет высокую восприимчивость населения, эпидемиологические особенности с вовлечением

Abstract

The aim of the study was to examine the incidence of influenza in epidemic seasons from 2000 to 2017 in Khanty-Mansi Autonomous Okrug — Yugra, analysis of selected pathogens flu, clinical course, outcomes, risk and contingent. Used by the Russian Agency management database Khanty-Mansiysk autonomous region-Yugra weekly influenza morbidity, hospitalization, deaths, results of antigenic analysis of selected influenza viruses (1203 biosample) various age groups of the population from 22 administrative territories district. Clinical-Laboratory conducted a survey of 133 hospitalized patients, of whom 70 patients over 18 years and 63 child aged 7 months to 9 years. Results: when analyzing the highest rates of flu were reported in the period 2000-2007, with a significant reduction in the beyond. The incidence of flu is caused by a prior distribution of influenza A (H1N1-pdm), seasonal influenza A (H1N1) and influenza A (H3N2). Epidemic season 2016/17, due to the simultaneous circulation of influenza A virus (H3N2) (52.1 %), influenza A (H1N1) (39.6 %) and influenza virus B (8.3 %), was the longest. High proportion of flu registered among children under 6 years (79 %), as well as in non-immunized population (95 %). Compared with adults, children with influenza A (H1N1-pdm) is characteristic fever lasting more than 3 febrile-days (100 %), a combination of intoxic index with qatar syndrome of the upper respiratory tract, 2 times more likely to develop viral and bacterial pneumonia (23.8 %). See influenza antiviral therapy high efficiency drug oseltamivir (Tamiflu) in children and adults.

Key words: influenza A, influenza B, the incidence of clinical manifestations, treatment.

в эпидемический процесс всех возрастных групп населения. При пандемиях, когда происходят резкие изменения свойств вируса, заболевает каждый второй человек [1]. По данным ВОЗ, каждый

год во время вспышек гриппа в мире заболевает 3–5 млн человек, 250–500 тыс. из них умирает [2]. В России ежегодно регистрируется от 27,3 до 41,2 млн заболевших гриппом и ОРВИ [3]. Особенно опасен грипп для людей пожилого возраста, новорожденных и детей первого года жизни.

Отличительной особенностью вируса гриппа А (H1N1-pdm) является быстрое развитие тяжёлых форм пневмонии у заболевших, в том числе с летальными исходами [4, 5]. Это осложнение встречается у 5–8% детей, наблюдающихся в амбулаторно-поликлинических учреждениях, у 12,3–18,5% среди госпитализированных. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции по всему миру [6].

Заболеваемость гриппом в 2016 г. в РФ составила 60,5 на 100 тыс. с максимальными показателями для возрастной группы 1–2 года (183,04 на 100 тыс.) и 3–6 лет (170,61 на 100 тыс.) [7]. Объем предотвращенных затрат максимален при вакцинации детей дошкольного и школьного возраста [8].

В последние эпидемические сезоны в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре (ХМАО) наблюдается одновременная циркуляция некоторых типов и подтипов вируса гриппа А, включая пандемический штамм. Заболеваемость гриппом в ХМАО регистрируется ежегодно с наибольшей вовлеченностью в эпидемический процесс детей и непривитого населения [9, 10]. Учитывая увеличивающийся риск распространения гриппа, анализ эпидемиологической ситуации, ранняя диагностика позволяют своевременно дифференцировать возбудителя, подбирать адекватную терапию, осуществлять надзор за циркулирующими в популяции вирусами, отслеживать тенденции развития эпидемической ситуации.

Цель исследования – изучение структуры заболеваемости гриппом в ХМАО за период 2000–2017 гг., анализ выделенных возбудителей, клинического течения, исходов гриппа и контингентов риска в эпидемические сезоны 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 гг.

Материалы и методы

На основе официальных информационных материалов Управления Роспотребнадзора по ХМАО впервые проведен эпидемиологический анализ заболеваемости гриппом за период 2000–2017 гг., анализ клинико-эпидемиологических особенностей гриппа у 133 больных (взрослые – 70, дети – 63), госпитализированных в ОКБ г. Ханты-Мансийска в период 2015–2016 гг. Использована база данных еженедельной заболеваемости, госпитализации, летальных исходов от гриппа, результатов антигенного анализа выделенных вирусов гриппа (1203 положительные биопробы) в различных возрастных группах населения из 22 административных терри-

торий ХМАО. Оценка ситуации по гриппу основана на сравнении текущей заболеваемости с недельными эпидемическими порогами для возрастных групп населения [11, 12]. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерной программы Microsoft Excel, Statistica 6.0. Результаты оценивались по t-критерию Стьюдента, критический уровень значимости статистических расчетов принимался равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамические проявления эпидемического процесса гриппа в ХМАО за период 2000–2016 гг. характеризуются наиболее высокими показателями заболеваемости в период 2000–2007 гг., с тенденцией значительного снижения в последующие годы, и неравномерным распространением по административным территориям округа ($p < 0,05$) (рис. 1).

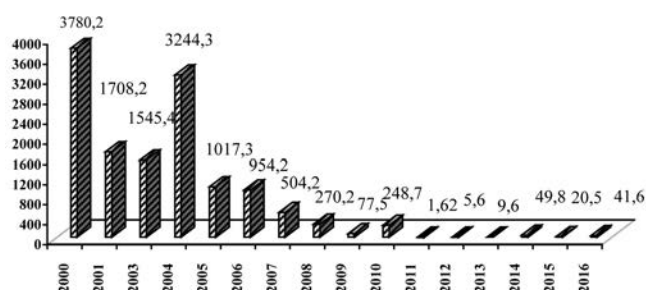


Рис. 1. Динамическая характеристика эпидемического процесса гриппа в ХМАО за период 2000–2016 гг.

Анализ многолетней заболеваемости гриппом по возрастным группам показал наиболее высокий уровень среди детей ($p < 0,05$) (рис. 2).

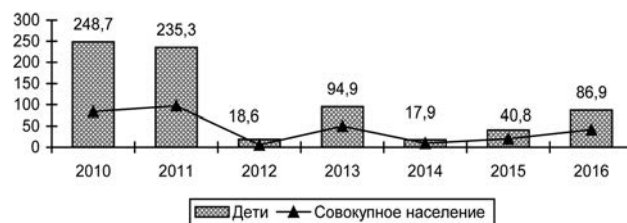


Рис. 2. Структура заболеваемости гриппом детей до 18 лет и совокупного населения ХМАО за период 2010–2016 гг.

Эпидемический сезон гриппа 2013/2014 гг. в ХМАО был обусловлен циркуляцией вируса гриппа А (H1N1-pdm), сезонного гриппа А (H1N1), гриппа В, а сезон 2014/2015 гг. – циркуляцией вируса гриппа В, в меньшей степени вируса гриппа А (H3N2) и незначительно вируса А (H1N1-pdm). (рис. 3).

Как видно из рисунка 3, сезон 2015/2016 был представлен преимущественной циркуляцией одного типа вируса гриппа А (H1N1-pdm) в течение всего эпидемического подъема заболеваемости. Сезон 2016/2017 характеризовался доминирова-

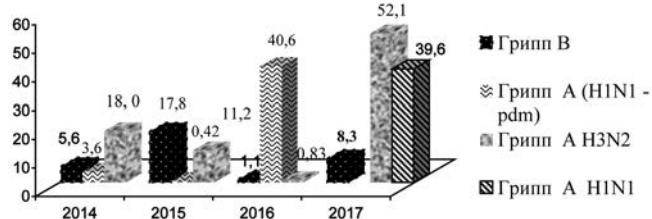


Рис. 3. Этиологическая структура гриппа в эпидемические сезоны 2014 – 2017 гг. в ХМАО

нием в циркуляции сезонного вируса гриппа А (H1N1), вируса гриппа А (H3N2) и незначительно вируса гриппа В.

В сезон 2015/2016 циркулирующий вирус гриппа А (H1N1-pdm) вытеснял и замещал сезонный грипп А (H1N1) и грипп А (H3N2) (табл. 1).

Эпидемический подъем заболеваемости острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) и гриппа в ХМАО в 2016 г. начался с 3-й недели с превышением эпидемического порога на 39,7%, (106,7 на 100 тыс. населения). Эпидемический подъем заболеваемости был отмечен в 7 муниципальных образований ХМАО: гг. Пыть-Ях (превышение эпидпорога в 3,3 раза), Югорск (превышение эпидпорога в 2,1 раза), Нижневартовск (превышение эпидпорога в 1,9 раза), Нефтеюганск (превышение эпидпорога в 1,5 раза), Сургут (превышение эпидпорога в 1,8 раза), Урай (превышение эпидпорога в 2,4 раза), Кондинском (превышение эпидпорога в 2 раза) и Ханты-Мансийском районах (превышение эпидпорога в 2,7 раза). Эпидемия гриппа продолжалась до 6-й недели с пиком на 4-й неделе, превышением эпидемического порога на 106,9% (166,69 на 100 тыс. населения).

Эпидемический подъем заболеваемости ОРВИ и гриппа в ХМАО в 2017 г. начался со 2-й недели. Показатель заболеваемости среди совокупного населения составил 65,51 (на 100 тыс. населения) с превышением эпидемического порога на 22,7%. По европейским критериям, эпидемия в ХМАО была средней интенсивности [13]. Наиболее высокий уровень заболеваемости гриппом отмечен в гг. Сургут, Югорск, Урай, Пыть-Ях. Эпидемия гриппа продолжалась до 12-й не-

дели с пиком на 3-й неделе, превышением эпидемического порога на 90,9% (рис. 4).

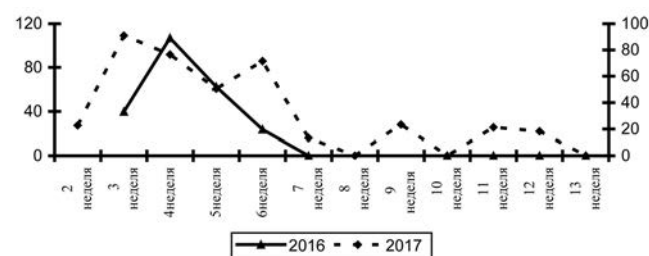


Рис. 4. Динамическая характеристика заболеваемости гриппом с превышением эпидемического порога в сезон 2016/2017 в ХМАО

В 2017 г. в период с 9 января по 10 апреля выявлено 1203 положительных биопробы вирусов гриппа. С наибольшим удельным весом отмечено выделение вируса гриппа А (H3N2) – 52,1%, сезонный грипп А (H1N1) и вирус гриппа В составили 39,6 и 8,3% соответственно.

Превышение эпидемического порога заболеваемости, вызванной возбудителем гриппа А (H3N2), регистрировалось в 2017 г. в течение длительного периода наблюдения – со 2-й по 14-ю неделю эпидемического периода (рис. 5).

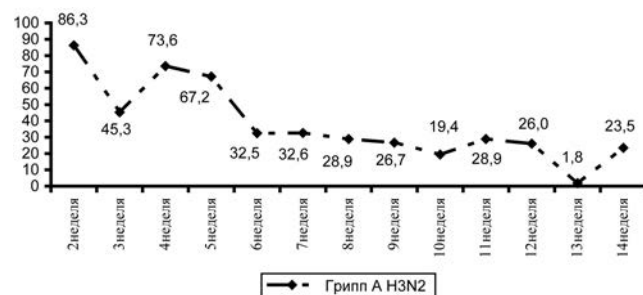


Рис. 5. Особенности эпидемического процесса гриппа А (H3N2) в ХМАО за период с 16 января по 10 апреля 2017 г. (по результатам мониторинга циркулирующих вирусов, % от числа исследований проб биологического материала от больных)

В осенне-зимний период сезона 2015/2016 во взрослом инфекционном отделении ОКБ г. Ханты-Мансийска находилось 70 пациентов с манифест-

Таблица 1

Этиологическая структура вирусов гриппа, циркулирующих в ХМАО в 2015–2017 гг.

Грипп	Доля заболеваемости, %									
	2015	2016				2017				
	Декабрь	Январь	Февраль	Март	Декабрь	Январь	Февраль	Март	Апрель	Май
Грипп А (H1N1-pdm)	1,9	41,0	76,0	0	0	0	0	0	0	0
Грипп В	0	1,3	1,4	0	0	1,37	2,83	22,27	54,5	0
Грипп А (H3N2)	0	1,7	2,0	0	0	71,95	55,47	28,1	24,3	0
Грипп А (H1N1)	0	0	0	0	0	26,68	41,7	49,63	21,2	0

ными формами гриппа. Диагноз основывался на результатах клинико-эпидемиологического и молекулярно-генетического исследований (ПЦР). Среди заболевших преобладали женщины (65,7%), мужчины составили 34,3%. Средний возраст пациентов составил $34,5 \pm 0,7$ лет, средний срок госпитализации — $5,6 \pm 0,5$ дней. Больные госпитализированы в среднем на $3,2 \pm 0,4$ день болезни. Противовирусная терапия препаратом Тамифлю на амбулаторном этапе проводилась с охватом 14,1% пациентов. Острое начало заболевания, повышение температуры тела регистрировалось у 100,0% больных. У почти половины больных ($43,2 \pm 9,7\%$) температура тела повышалась до фебрильных цифр, в среднем составляя $38,8^\circ\text{C}$. Наиболее частыми симптомами гриппа были: кашель сухой (80%), кашель с трудно отделяемой мокротой (20%) и головная боль (60%). По результатам исследования клинического материала от больных гриппом, в структуре выделенных вирусов преобладал вирус гриппа А (H1N1-pdm) (48,5%), вирус гриппа А (H3N2) составил 4,3%, вирус гриппа В — 1,4% (рис. 6).

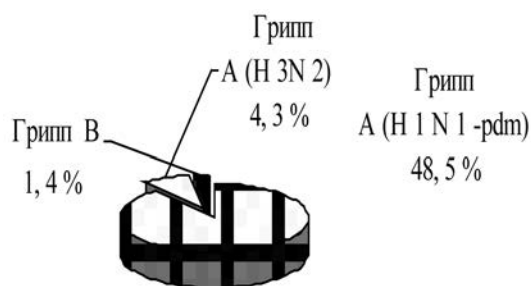


Рис. 6. Структура выделенных возбудителей у госпитализированных больных гриппом в эпидемический сезон 2015/2016 гг. (по результатам ПЦР)

Структура выделенных вирусов у госпитализированных пациентов соответствует результатам эпидемиологического мониторинга циркулирующих вирусов гриппа в данный сезон.

Из 70 госпитализированных пациентов с гриппом 83,1% не были привиты против гриппа. Среди заболевших вирусно-бактериальной пневмонией непривитые против гриппа составили 87,5% (рис. 7).

В изучаемый период у лиц в возрасте от 18 лет и старше наблюдались три клинические формы гриппа: среднетяжелая ($94,4 \pm 5,6\%$), тяжелая ($2,8 \pm 0,1\%$) и легкая ($2,8 \pm 0,1\%$). Нами отмечены особенности клинической картины у больных гриппом, вызванным штаммами вируса В, в виде развития осложнений: бронхит (84,3%), отит (2,8%), синусит (5,7%), ларингит (7,2%). Эти данные совпадают с литературными сведениями [14].

В структуре осложнений при гриппе нами установлено развитие вирусно-бактериальной пневмонии у $11,4 \pm 3,2\%$ больных. У вышеуказанных паци-

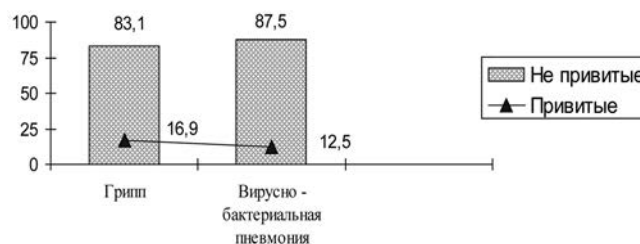


Рис. 7. Структура заболевших гриппом и вирусно-бактериальной пневмонией среди привитых и непривитых против гриппа пациентов взрослого инфекционного отделения ОКБ г. Ханты-Мансийска в эпидемический сезон 2015/2016 гг.

ентов отмечалась более поздняя госпитализация (в среднем на $4,3 \pm 0,2$ день болезни) в сравнении с другими госпитализированными ($3,2 \pm 0,1$ дня), были выявлены сопутствующие заболевания — сахарный диабет, ожирение, анемия тяжелой степени. Средний возраст этих больных составил $36,3 \pm 0,9$ лет. Подтверждение диагноза пневмонии рентгенологическим методом произошло только у 50,0% пациентов, у остальных диагноз был подтвержден с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки. При проведении диагностических исследований методом ПЦР клинического материала от больных вирусно-бактериальной пневмонией в структуре выделенных вирусов доминировал вирус гриппа А (H1N1-pdm) (75%), реже встречался вирус гриппа В (25%). Терапия взрослых больных гриппом проводилась противовирусным препаратом второго поколения — тамифлю, с охватом 81,2% и 88,5% больных вирусно-бактериальной пневмонией с гриппом А и гриппом В соответственно.

Исследование 63 случаев заболевания детей, госпитализированных в детское инфекционное отделение (ДИО) ОКБ ХМАО в период с декабря 2015 г. по март 2016 г. с клиническим диагнозом «грипп», показало лабораторное подтверждение этого диагноза лишь у 47,6%. Заболеваемость гриппом детей отмечалась преимущественно у непривитых против гриппа лиц (98,3%). В структуре заболевших гриппом детей отмечен наиболее высокий удельный вес детей в возрасте до 6 лет (79%) (рис. 8).

Среди идентифицированных возбудителей гриппа у госпитализированных детей в сезон 2015/2016 гг. в 100% случаев был выделен вирус гриппа А (H1N1-pdm). Возраст этих детей был от 7 мес. до 9 лет, в среднем $3,3 \pm 0,6$ лет. В клинической картине заболевания превалировал синдром интоксикации (снижение аппетита, вялость, недомогание) с наличием фебрильной лихорадки в пределах $38,5 - 40^\circ\text{C}$ (100%), длительностью в среднем $4,3 \pm 0,4$ дня. В дебюте заболевания гриппом интоксикационный синдром сочетался с катаральными явлениями со

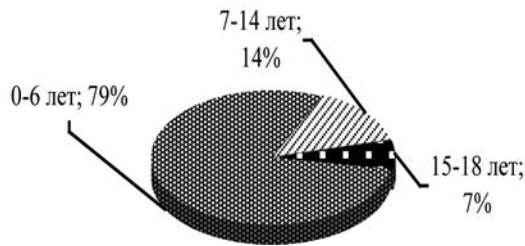


Рис. 8. Структура возрастного состава детей, заболевших гриппом, в ДИО ОКБ г. Ханты-Мансийск в эпидемический сезон 2015/2016 гг.

стороны верхних дыхательных путей в виде редкого сухого кашля, затруднения носового дыхания, боли в горле, а также светобоязни (76,2%). У 14,3% госпитализированных детей с гриппом диагностированы воспалительные заболевания ЛОР-органов (синусит, отит, евстахеит) и стоматит и у 9,5% — признаки ларингита со стенозом гортани I степени. У 9,5% детей, больных гриппом А (H1N1-pdm), наблюдался диарейный синдром и боли в конечностях. У 23,8% детей с гриппом А (H1N1-pdm) выявлено поражение нижних дыхательных путей в виде пневмонии, в том числе у 40% из них — тяжелой степени. Все дети с диагнозом гриппа, вызванного идентифицированным вирусом А (H1N1-pdm), получали терапию противовирусным препаратом осельтамивир (тамифлю) с первого дня госпитализации.

В сезон 2014/2015 гг. при исследовании секционного материала в референс-центре по надзору за гриппом (НПО «Вектор», г. Новосибирск), выделен вирус гриппа А (H1N1-2009 pdm) у умершего от пневмонии пациента. Летальность от гриппа составила 1 из 336 зарегистрированных случаев гриппа (0,3%). В сезон 2015/2016 гг. зарегистрировано 11 летальных случаев из 680 (1,6%) зарегистрированных случаев гриппа и 6,7% от числа лабораторно подтвержденного гриппа А (H1N1-pdm). Все погибшие не были привиты против гриппа. Летальность обусловлена поздним обращением за медицинской помощью и наличием у погибших различных хронических заболеваний (сахарный диабет, хроническая сердечно-сосудистая недостаточность, бронхиальная астма, ожирение, хронический гепатит и аутоиммунное состояние), а также возрастом до 1 года (1 случай).

Заключение

Особенностями эпидемического процесса гриппа в ХМАО в период 2014 — 2017 гг. являются:

- заболеваемость гриппом обусловлена преимущественным распространением вируса гриппа А (H1N1-pdm), сезонным вирусом гриппа А (H1N1) и вирусом гриппа А (H3N2);
- эпидемический подъем заболеваемости гриппом в сезон 2014/2015 гг., обусловленный преимуще-

ственной циркуляцией вируса гриппа В, в меньшей степени вируса гриппа А (H3N2) и незначительно вируса А (H1N1-pdm), отмечался с 5-й по 7-ю неделю;

- эпидемия гриппа в сезон 2015/2016 гг. была вызвана одним типом возбудителя гриппа — вирусом А (H1N1-pdm) и продолжалась до 6-й недели с пиком на 4-й неделе;

- эпидемический сезон гриппа 2016/2017, характеризующийся последовательно сменяющимися вирусом гриппа А (H3N2) (52,1%), вирусом гриппа А (H1N1) (39,6%) и вирусом гриппа В (8,3%), наблюдался со 2-й по 14-ю неделю эпидемического периода и был наиболее длительным;

- наиболее высокий удельный вес заболеваемости гриппом зарегистрирован среди детей в возрасте до 6 лет (79%), а также у непривитого населения (95%);

В клиническом течении гриппа А (H1N1-pdm) у госпитализированных взрослых преобладала среднетяжелая форма болезни (94,4%). Характерно острое начало заболевания с фебрильной лихорадкой (43,2%), головной болью (60%), признаками поражения респираторного тракта, в том числе в виде вирусно-бактериальной пневмонии (11,4%). Летальность составила 1,1%.

По сравнению со взрослыми, для детей с гриппом А (H1N1-pdm) характерна фебрильная лихорадка продолжительностью более 3 суток (100%), сочетание интоксикационного синдрома с синдромом поражения верхних дыхательных путей и ЛОР-органов, развитие вирусно-бактериальной пневмонии чаще в 2 раза (23,8%).

В структуре осложнений гриппа вирусно-бактериальная пневмония характерна для гриппа, вызванного вирусом А (H1N1-pdm), в 11,4% случаев у взрослых и в 23,8% — у детей. В диагностике гриппозных вирусно-бактериальных пневмоний наибольшую ценность представляет компьютерная томография органов грудной клетки.

В клинической картине гриппа В у взрослых характерны осложнения в виде бронхита (84,3%), отита (2,8%), синусита (5,7%), ларингита (7,2%).

Отмечена высокая эффективность терапии гриппа противовирусным препаратом осельтамивир (Тамифлю) у детей и взрослых.

Таким образом, вакцинация против гриппа является самым эффективным средством профилактики заболевания. Индивидуально-дифференцированный подход к профилактике гриппа направлен на защиту контингентов риска, подвергающихся повышенной опасности заражения и тяжелого течения гриппа, имеющих высокий риск неблагоприятных исходов. К указанным контингентам риска относятся лица с иммунодефицитом, бронхолегочными заболеваниями, лица, страдающие заболеваниями эндокринной системы (сахарный диабет, ожирение), болезнями системы кровообращения

(гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), хроническими соматическими и инфекционными заболеваниями, дети в возрасте до 6 лет, беременные женщины, пожилые люди.

Литература

1. Карпова, Л.С. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014 – 2015 гг. / Л.С. Карпова, Н.М. Поповцева, Т.П. Столярова // Microbiology Independent Research Journal – 2015. – № 2 (1) – С. 19-27.
2. <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
3. Большакова, Л.В. Анализ групповой заболеваемости постгриппозными пневмониями среди пациентов многопрофильного стационара / Л.В. Большакова, Г.В. Ющенко, Т.А. Дружинина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – № 6 (73) – С. 35-36.
4. Бородин, А.А. Грипп А (H1N1) у подростка 17 лет в г. Ханты-Мансийске: трудности диагностики или атипичное течение? / А.А. Бородин, В.А. Пахотина, Т.Н. Углева // Научный медицинский вестник Югры. – 2016. – № 1(9) – С. 79–80.
5. Ушаков, В.Ф. Анализ терапевтической эффективности оптимальной программы лечения больных тяжелой вирусно-бактериальной пневмонией на фоне гриппа А (H1N1) по данным ЭХОКГ показателей / В.Ф. Ушаков, И.В. Фомин, Т.В. Зуевская // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – № 4. – С. 54–57.
6. Клинические рекомендации (Протокол лечения) Оказания медицинской помощи детям больным гриппом. ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ. ФГБУ НИИДИ ФМБА России. – 2013. <http://niidi.ru/>
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия человека, М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. <http://rospotrebnadzor.ru/>
8. Харит, С.М. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами. / С.М. Харит [и др.] // Журнал инфектологии. – 2017. – № 9(2). – С. 17–22.
9. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2014 году. Государственный доклад. – П.: Управление Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре. <http://86.rospotrebnadzor.ru/>
10. О санитарно-эпидемиологической обстановке на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры в 2015 году. Государственный доклад. – П.: Управление Роспотребнадзора по Ханты-Мансийскому автономному округу – Югре. <http://86.rospotrebnadzor.ru/>
11. Методические рекомендации по оперативному анализу и прогнозированию эпидемиологической ситуации по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ). Москва, – Санкт-Петербург. – 2006.
12. WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza (Глобальные стандарты в области эпиднадзора за гриппом). – Всемирная организация здравоохранения. Женева. – 2014. – 84 с.
13. http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.

Авторский коллектив:

Углева Татьяна Николаевна – доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, д.м.н., доцент; тел.: 8(3467)30-41-15, +7-950-500-62-83, e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

Пахотина Валентина Александровна – доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Ханты-Мансийской государственной медицинской академии, к.м.н., доцент; тел.: 8(3467)30-41-15, e-mail: tatjana.ugleva@yandex.ru

14. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beaute J, Jorgensen P, Ortiz de Lejarazu R, Domegan L, Mossong J, Nielsen J, Born R, Larrauri A, Brown C. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. Influenza Other Respir Viruses 2015; 9, 234-46.

15. Мальцев, О.В. Особенности клинической картины гриппа В, вызванного различными эволюционными ветвями возбудителя / О.В. Мальцев, Н.И. Львов // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 54.

References

1. Karpova, L.S., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P. Microbiology Independent Research Journal. 2015; 2 (1); 19-27 (in Russian).
2. <http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/en/>
3. Bolshakova, L. V., Yushchenko G. V., Druzhinina T. A. Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2013; 5; 31-5 (in Russian).
4. Borodin, A.A., Pakhotina V.A., Ugleva T.N. Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry. 2016; 1(9); 79–80 (in Russian).
5. Ushakov, V.F., Fomin I.V., Zuyevskaya T.V. Meditsinskaya nauka i obrazovaniye Urala. 2016; 4; 54–7 (in Russian).
6. Klinicheskiye rekomendatsii (Protokol lecheniya) Okazaniya meditsinskoy pomoshchi detyam bolnym grippom. FGBU NII grippa MZ RF. FGBU NIIDI FMBA Rossii. 2013. <http://niidi.ru/>
7. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya cheloveka. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad. <http://rospotrebnadzor.ru/>
8. Kharit, S.M., Rudakova A.V., Uskov A.N., Kononova L.N., Lobzin Y.V. Zhurnal infektologii. 2017; 9(2); 17–22 (in Russian).
9. O sanitarno – epidemiologicheskoy obstanovke na territorii Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry v 2014 godu. Gosudarstvennyy doklad. – P.: Upravleniye Rospotrebnadzora po Khanty – Mansiyskomu avtonomnomu okrugu-Yugre. <http://86.rospotrebnadzor.ru/>
10. O sanitarno – epidemiologicheskoy obstanovke na territorii Khanty-Mansiyskogo avtonomnogo okruga – Yugry v 2015 godu. Gosudarstvennyy doklad. – P.: Upravleniye Rospotrebnadzora po Khanty – Mansiyskomu avtonomnomu okrugu-Yugre. <http://86.rospotrebnadzor.ru/>
11. Metodicheskiye rekomendatsii po operativnomu analizu i prognozirovaniyu epidemiologicheskoy situatsii po grippu i ostrym respiratornym virusnym infektsiyam (ORVI). Moskva, Sankt-Peterburg. 2006.
12. WHO Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. 2014.
13. http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.
14. Vega T, Lozano JE, Meerhoff T, Snacken R, Beaute J, Jorgensen P, Ortiz de Lejarazu R, Domegan L, Mossong J, Nielsen J, Born R, Larrauri A, Brown C. Influenza surveillance in Europe: comparing intensity levels calculated using the moving epidemic method. Influenza Other Respir Viruses. 2015; 9, 234-46.
15. Maltsev, O.V., Lvov N.I. Zhurnal infektologii. 2015; 7(3); 54.

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, ВЫЗВАННЫХ БОРРЕЛИЯМИ, У ЖИТЕЛЕЙ НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ В 2015–2017 ГГ.

М.В. Савельева^{1,2}, Е.И. Краснова^{1,2}, Н.И. Хохлова^{1,2}, Е.С. Филимонова^{1,2}, В.В. Проворова^{1,2}, В.А. Рар³, Н.В. Тикунова³

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

² Городская инфекционная клиническая больница № 1, Новосибирск, Россия

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

Clinical and laboratory characteristics of diseases caused by *Borrelia* spp. in the inhabitants of the Novosibirsk region in 2015–2017

M.V. Savel'eva^{1,2}, E.I. Krasnova^{1,2}, N.I. Khokhlova^{1,2}, E.S. Filimonova^{1,2}, V.V. Provorova^{1,2}, V.A. Rar³, N.V. Tikunova³

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

² City Infectious Clinical Hospital № 1, Novosibirsk, Russia

³ Institute of Chemical Biology and Fundamental medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

Резюме

Цель исследования — установить клинико-лабораторные особенности иксодовых клещевых боррелиозов и боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi*, у взрослых жителей Новосибирской области.

Материалы и методы. В исследование включено 724 больных, жителей Новосибирской области, госпитализированных с лихорадкой, возникшей после укуса клеща в эпидемических сезонах 2015–2017 гг. У всех пациентов изучены клинические проявления заболевания, показатели гемограммы и биохимические показатели сыворотки крови. Методом двухраундовой ПЦР выявляли ДНК *B. miyamotoi* в крови и ликворе, результаты подтверждали секвенированием обнаруженных ПЦР-фрагментов. Иксодовый клещевой боррелиоз (ИКБ) диагностировали по наличию мигрирующей эритемы, а также на основании выявления ДНК *Borrelia burgdorferi sensu lato* методом ПЦР и/или специфических IgM методом ИФА.

Результаты и обсуждение. Из числа 724 больных у 10,2% в крови выявлена ДНК *B. miyamotoi* азиатского типа, у 16,0% диагностирована эритемная и у 4,6% безэритемная формы ИКБ. При боррелиозе, вызванном *B. miyamotoi*, наблюдались высокая и умеренная лихорадка и симптомы интоксикации при отсутствии мигрирующей эритемы; у 13,5% больных отмечались менингеальные симптомы без воспалительных изменений в ликворе; относительный нейтрофилез и палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы регистрировались чаще по сравнению с ИКБ ($p < 0,05$). Повышение активности сывороточных трансаминаз было слабо выраженным, их средние показатели были выше по сравнению с эритемной формой ИКБ ($p < 0,05$).

Заключение. Установлена неспецифичность симптомов заболевания, вызванного *B. miyamotoi*. Данные исследования являются основанием для включения в комплекс обследования пациентов с лихорадкой после укуса клеща, наряду с традиционными методами лабо-

Abstract

The aim of the study was to establish the clinical and laboratory features of Lyme borreliosis (LB) and borreliosis caused by *Borrelia miyamotoi* in adults from Novosibirsk region.

Materials and methods. The study included 724 patients, residents of the Novosibirsk region, hospitalized with a fever that arose after a tick bite in the epidemic seasons 2015–2017. In all patients, clinical manifestations of the disease, hemogram parameters and biochemical parameters of blood serum were studied. DNA of *B. miyamotoi* was detected in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of patients using nested PCR; the results were confirmed by direct sequencing of PCR fragments. LB was diagnosed by the presence of erythema migrans as well as by the detection of *Borrelia burgdorferi sensu lato* DNA by PCR and/or specific IgM by ELISA.

Results and discussion. *B. miyamotoi* DNA of the Asian type was identified in samples from 10,2% of 724 examined patients, LB with erythema migrans was diagnosed in 16,0% of patients, and LB without erythema migrans was revealed in 4,6% of patients. All patients with *B. miyamotoi* infection had high or moderate fever and symptoms of intoxication in the absence of erythema migrans; 13,5% of patients with *B. miyamotoi* had meningeal symptoms without any changes in the CSF. Notably, the changes in leukocyte formula were recorded more often in patients with *B. miyamotoi* compared to those with LB ($p < 0,05$). In patients with *B. miyamotoi* infection, the increase in the activity of serum transaminases was poorly expressed, however their average values were higher than in patients with LB with erythema migrans ($p < 0,05$).

The conclusion. Nonspecific symptoms of the disease caused by *B. miyamotoi* have been established. These studies are the basis for inclusion the detection of *B. miyamotoi* DNA in blood samples using PCR into the complex of examination for patients with a fever after the tick bite.

раторной диагностики ИКБ, проведения анализа образцов крови методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi*

Ключевые слова: *Borrelia miyamotoi*, иксовый клещевой боррелиоз, клинические проявления, лабораторная диагностика.

Введение

Иксовые клещевые боррелиозы (ИКБ) в РФ занимают ведущее место среди природно-очаговых инфекций, переносимых клещами. Они регистрируются в 72 субъектах РФ от Прибалтики до Дальнего Востока, при этом наибольшая заболеваемость отмечается на Урале, в Западной Сибири и в Волго-Вятском регионе [1, 2]. Ежегодно количество заболевших в России составляет 10–12 тыс. человек, однако данные официальной статистики представляются заниженными в связи с недостаточностью диагностики. Новосибирская область (НСО) — одна из крупнейших эндемичных территорий по клещевым инфекциям. Показатели заболеваемости ИКБ в НСО за последние 6 лет варьировали от максимальных 17,5 случаев на 100 тыс. населения в 2011 г. до 8,4 на 100 тыс. населения в 2016 г., что более чем в 2 раза превышало среднюю заболеваемость по РФ (7,0 и 4,1 соответственно) [3]. Возбудителями ИКБ в России являются три вида боррелий из группы *Borrelia burgdorferi sensu lato*: *Borrelia afzelii*, *Borrelia bavariensis* и *Borrelia garinii*.

Borrelia miyamotoi, генетически близкие к боррелиям — возбудителям клещевых возвратных лихорадок, были впервые выявлены в 1995 г. в таежном клеще *I. persulcatus* в Японии [4]. Позднее *B. miyamotoi* были найдены в разных видах клещей рода *Ixodes*, обитающих в Российской Федерации [5–7], в различных европейских странах [8–15] и в Северной Америке [16]. Уровень зараженности иксовых клещей *B. miyamotoi* варьирует от 1,3% до 15,4% [5, 8, 15, 16]. Частота выявления ДНК *B. miyamotoi* в клещах *I. persulcatus* и *Ixodes pavlovskyi* на территории НСО составляет 2,2–6,3% [17, 18]. На основании проведенного молекулярно-генетического анализа все образцы *B. miyamotoi* подразделяются на 3 филогенетических кластера, называемых *B. miyamotoi* азиатского, европейского и американского типов [19]. Предполагается, что разные генетические типы *B. miyamotoi* ассоциированы с разными видами клещей-переносчиков: *I. persulcatus*, *Ixodes ricinus* и *Ixodes scapularis*.

А.Е. Платонов и др. доказали способность *B. miyamotoi* вызывать возвратную лихорадку [20]. Позднее случаи боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, были описаны и другими исследователями [21–25]. При ретроспективном изучении донорской крови в США антитела к GlpQ-антигену *B. miyamotoi* были выявлены прибли-

Key words: *Borrelia miyamotoi*, Lyme borreliosis, clinical and laboratory diagnosis.

зительно у 1% людей, среди больных с диагнозом «Лайм-боррелиоз» — у 3,2%, а у лиц, имеющих ассоциированную с укусом клеща лихорадку, — в 21% случаев [26].

Случаи заболевания человека, вызванные *B. miyamotoi*, в России описаны преимущественно в европейской части страны и на Урале. Заболевание протекало с выраженной интоксикацией без развития эритемы. Д.С. Сарксяном и др. при проспективном изучении клинической картины у больных боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, в Ижевске в 2010–2014 гг. установлены поражения внутренних органов: доброкачественная кардиопатия (25%), миокардит (10%), гепатит (60%), нефрит (10%), пневмония (8%). Хроническая форма боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi* (БМ), авторами не наблюдалась [27]. Этими же исследователями доказана возможность затяжного течения БМ у пациентов, не получавших антибактериальную терапию [23].

Клинические и лабораторные проявления БМ в Западно-Сибирском регионе остаются малоизученными. Исследования по диагностике БМ и выявлению особенностей его течения у жителей НСО начаты в 2015 г. [28].

Цель исследования — установить клинико-лабораторные особенности иксовых клещевых боррелиозов и боррелиоза, вызванного *B. miyamotoi*, у взрослых жителей Новосибирской области.

Материалы и методы

В исследование включено 724 пациента в возрасте от 16 до 87 лет, поступивших в Городскую инфекционную клиническую больницу № 1 г. Новосибирска в период с апреля по сентябрь в 2015 г. (164 человек), 2016 г. (255 человек) и 2017 г. (309 человек). Критериями включения пациентов в исследование являлись: факт присасывания клеща в срок до 1,5 мес. до появления клинических симптомов; наличие клинических симптомов заболевания (лихорадки и/или эритемы в месте присасывания клеща); добровольное согласие пациента.

У всех пациентов проведено комплексное клинико-лабораторное обследование. Осуществлялась оценка клинических симптомов на догоспитальном этапе и в стационаре на фоне проводимой антибактериальной терапии (доксидиклин перорально 100 мг в сутки, или цефтриаксон 2 г в сутки

внутримышечно продолжительностью от 5 до 10 дней, или пенициллин 8 млн МЕ в сутки от 7 до 10 дней).

Исследование гемограммы выполнялось с помощью анализатора Hemalite (Dixion, Россия), биохимическое исследование крови (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ)) — с использованием анализатора LABIO 300 (Mindray, КНР).

У всех пациентов проводилось исследование крови методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. Для этого у больных до начала этиотропного лечения было взято по 5 мл крови с использованием Вакуэт-пробирок с ЭДТА. Образцы крови центрифугировали при 500 г в течение 10 мин для получения четкой границы между плазмой и эритроцитарной фракцией крови. Затем плазму крови переносили в отдельную пробирку и центрифугировали при 12 000 г в течение 10 мин для осаждения боррелий. Полученные осадки лизировали в 200 мкл буфера, содержащего 4 М гуанидинтиоционат, 0,1 М Трис-HCl рН 6,4, 0,045 М ЭДТА рН 8,0, 1,3% Тритон X-100, при 65°C в течение 10 мин.

У пациентов, у которых при поступлении в стационар фиксировалась менингеальная симптоматика и проводилась диагностическая люмбальная пункция, были также собраны образцы цереброспинальной жидкости в количестве 100 мкл (всего 94 пациента). Проводилось общее клиническое исследование ликвора на клеточный и биохимический состав и методом ПЦР на наличие ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l.

Из 100 мкл полученного лизата крови, а также из 100 мкл ликвора выделяли суммарную ДНК с использованием набора «Проба НК» (ДНК-технология, Россия) согласно инструкции производителя. ДНК *B. miyamotoi* и *B. burgdorferi* s.l. выявляли методом двухраундовой ПЦР в присутствии видоспецифичных праймеров, приведенных в таблице 1.

ДНК *B. miyamotoi* выявляли с использованием праймеров из области гена *glpQ*, а ДНК *B. burgdorferi* s.l. — с использованием праймеров из области генов 5S и 23S рРНК, фланкирующих область межгенного спейсера, как описано ранее [15, 25]. Ожидаемая длина ПЦР-фрагментов составляла 425 п.н. и 246 — 253 н.п. соответственно. Для всех выявленных образцов *B. miyamotoi* были дополнительно амплифицированы фрагменты гена *p66* (длиной 570 п.н.), а для всех выявленных образцов *B. burgdorferi* s.l. — фрагменты гена *p83/100*, как описано ранее [15, 25]. Ожидаемая длина ПЦР-фрагментов гена *p83/100* для разных видов боррелий варьировала от 336 до 462 п.н.

Все амплифицированные фрагменты генов *glpQ* и *p66* *B. miyamotoi*, а также гена *p83/100* *B. burgdorferi* s.l. были очищены с использованием GFX Columns (Amersham Biosciences, США), нуклеотидные последовательности определяли с использованием ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) и анализировали с помощью программы BLASTN (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST>).

Нуклеотидные последовательности генов *glpQ* и *p66* *B. miyamotoi* зарегистрированы в базе данных GenBank под номерами KX024716 и KU955521 соответственно.

Таблица 1

Праймеры, используемые для выявления ДНК боррелий

Ген	Раунд ПЦР	Праймеры (5'-3')	Температура отжига
glpQ ген <i>B. miyamotoi</i>	1	Q1 (caccattgatcatagctcacag) Q4 (ctgttggtgcttcattccagtc)	50 °C
	2	Q3 (gctagtgggtatcttcagaac) Q2 (cttggtgttatgccagaagggt)	54 °C
p66 ген <i>B. miyamotoi</i>	1	M3 (5'-ttctatatattggaca-catccg-3') M4 (5'-cagattgttagttctaaccg-3')	50 °C
	2	M1 (5'-ctaaattattaaatccaaaatcg-3') M2 (5'-ggaaatgagtacacacatatg-3')	50 °C
5S-23S межгенный спейсер <i>B. burgdorferi</i> s.l.	1	NC1 (cctgttatcattccgaacacag) NC2 (tactccattcggtaatcttggg)	50 °C
	2	NC3 (tactgaggttcgaggag) NC4 (cctaggcattcaccatagac)	54 °C
p83/100 ген <i>B. burgdorferi</i> s.l.	1	F7 (ttcaaagggatactgttagagag) F10 (aagaaggcttatctaattggtgatg)	50 °C
	2	F5 (acctggtgatgtaagtctcc) F12 (ctaacctcattgtttagactt)	54 °C

Для выявления IgM к вирусу клещевого энцефалита у всех больных проводилось обследование методом ИФА с помощью тест-системы «ВектоВКЭ-IgM» («Вектор-Бест», Россия). В более поздние сроки госпитализации (после 21-го дня болезни) выполнялось исследование крови на наличие IgM к боррелиям комплекса *B. burgdorferi* s.l. с помощью ИФА тест-системы «ЛаймБест-IgM» («Вектор-Бест», Россия).

У пациентов с безэритемной формой ИКБ при постановке и обосновании клинического диагноза выборочно учитывались данные ПЦР-диагностики, проведенной методом ПЦР в режиме реального времени на амбулаторном этапе на базе ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (тест-система РеалБест ДНК *Borrelia burgdorferi* s.l., «Вектор-Бест», Россия).

Статистическую обработку данных проводили, используя программы Statistica 6.0 и Microsoft Office Excel в операционной среде Windows XP. Определяли доли, средние величины исследуемых морфометрических показателей и ошибку средней. Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна — Уитни и χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из числа 724 больных, госпитализированных с лихорадкой и присасыванием клеща в анамнезе, на основании наличия мигрирующей эритемы и результатов специфических методов исследования (ПЦР и ИФА) БМ был верифицирован у 74 человек и ИКБ — у 149 человек, у всех был исключен клещевой энцефалит. Пациенты были разделены на 3 группы: 1 группу составили 74 больных боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi* (БМ), у которых в крови была выявлена ДНК *B. miyamotoi* при отсутствии в крови ДНК *B. burgdorferi* s.l. и антител к *B. burgdorferi* s.l. в ИФА. Для всех положительных образцов *B. miyamotoi* были секвенированы фрагменты гена *rbb* длиной 514 н.п. и гена *glpQ* длиной 359 н.п. Все определенные последовательности фрагментов гена *rbb* были идентичны друг другу и соответствовали азиатскому типу *B. miyamotoi*, ранее обнаруженному в клещах *I. persulcatus* на территории Новосибирской области и в других регионах России. Аналогично все определенные последовательности фрагментов гена *glpQ* также были идентичны друг другу и соответствовали азиатскому типу *B. miyamotoi*.

Во 2 группу включены 116 больных с эритемной формой ИКБ (ЭИКБ), диагностированной на основании клинико-эпидемиологических данных; у большинства из них диагноз также подтвержден выявлением антител класса IgM и/или IgG к боррелиям в более поздние сроки (после 21-го дня болезни), у 2 пациентов — выявлением ДНК *B. ba-*

variensis в крови методом двухраундовой ПЦР с последующим секвенированием.

В 3 группу включены 33 пациента с безэритемной формой ИКБ (БЭИКБ); у 28 из них диагноз подтвержден выявлением специфических IgM; у остальных 5 пациентов — выявлением ДНК *B. burgdorferi* s.l. в крови методом ПЦР в режиме реального времени, ни у одного из больных 2 и 3 групп методом ПЦР не выявлено ДНК *B. miyamotoi*.

Возраст больных в 1 группе колебался от 20 до 85 лет (в среднем $51,1 \pm 15,8$ года), во 2 группе — от 16 до 87 лет (в среднем $59,09 \pm 16,6$ года), в 3 группе — от 16 до 82 лет (в среднем $44,09 \pm 19,4$ года). В 1 группе преобладали мужчины (61,2%), во 2 и 3 они составляли 46,5 и 48,4% соответственно. У 93% пациентов накануне заболевания отмечались присасывания клещей на территории Новосибирска и Новосибирской области. В 1 группе присасывание клеща встречалось также в Республике Алтай, Алтайском крае и Кемеровской области (4%, 1,5% и 1,5% соответственно), а во 2 группе — на территории Томской области, Алтайского края, Амурской области, Приморского края, Кемеровской области, в Германии и Чехии (по 0,8% соответственно). В 3 группе в 6% случаев присасывание клещей зафиксировано в Алтайском крае. Продолжительность инкубационного периода у больных 1 группы варьировала от 1 до 38 дней, составив в среднем $13,8 \pm 6,1$ дня, у больных 2 группы — $10,2 \pm 9,3$ дня, в 3 группе — $15,6 \pm 8,8$ дня.

Заболевание у всех больных БМ начиналось остро с повышения температуры тела. Лихорадка при БМ регистрировалась чаще, чем у больных с ИКБ (табл. 2).

Таблица 2

Клинические показатели у больных БМ и ИКБ: частота симптомов (%)

Показатели	Частота симптомов, %		
	1 группа БМ (N = 74)	2 группа ЭИКБ (N = 116)	3 группа БЭИКБ (N = 33)
Лихорадка:			
Высокая	97,3%* #	50%	75,7%
(39° и выше)	51,4%*	8,6%	15,1%
Умеренная	34,7%*	15,5%	15,1%
(38 – 38,9°С)	11,2% #	25,9%	45,5%
Субфебрилитет			
(37 – 37,9°С)			
Двухволновая лихорадка	13,8%*	1,7%	6,0
Слабость	100%* #	59,4%	75,5%
Головная боль	84,7%*	23,3%	57,5%
Миалгии	31,9%*	8,6%	21,2%
Артралгии	13,8%*	5,2%	15,1%

* — достоверность отличий между 1 и 2 группами,

— достоверность отличий между 1 и 3 группами, $p < 0,05$.

У большинства больных БМ лихорадка была высокой (51,4%) или умеренной (34,7%), в отличие от эритемной формы ИКБ ($p < 0,05$) и без достоверных отличий от безэритемной формы ИКБ (см. табл. 2). Длительность лихорадочного периода на фоне проводимой антибактериальной терапии при БМ колебалась от 2 до 10 дней. Средняя продолжительность составляла $2,7 \pm 0,31$ дня и была больше, чем при ЭИКБ ($1,7 \pm 0,28$) и сопоставима с БЭИКБ ($2,3 \pm 0,53$), ($p < 0,05$). Двухволновая лихорадка наблюдалась чаще у больных БМ (13,8%), чем при ЭИКБ (1,7%) и при БЭИКБ (6% случаев) ($p < 0,05$). В 1 группе вторая волна повышения температуры от $37,1$ до $38,1$ °C возникала после 2–4 дней апиреksии и длилась до 2 сут. Во 2 и 3 группе вторая волна повышения температуры отмечалась через сутки апиреksии, достигала максимума $37,4$ °C и длилась 1 сут.

Наряду с лихорадкой, у большинства пациентов БМ отмечались проявления интоксикации. Наиболее часто у больных БМ регистрировались слабость (100%) и головная боль (84,7%), реже выявлялись миалгии и артралгии (см. табл. 2). Симптомы интоксикации при БМ регистрировались чаще, чем при ЭИКБ ($p < 0,05$). Группа больных БЭИКБ отличалась от группы больных БМ лишь меньшей частотой слабости ($p < 0,05$) (см. табл. 2).

Эритема в месте укуса клеща зафиксирована у 3 пациентов с БМ (4%) и достигала от 5 до 15 см в диаметре. Данный факт предполагает наличие у данных пациентов микст-инфекции БМ с боррелиозом, вызванным *B. burgdorferi*, но не подтвержденной использованными методами диагностики.

У 10 пациентов с БМ отмечалась менингеальная симптоматика (ригидность затылочных мышц различной степени выраженности, положительные симптомы Кернига, Брудзинского), но при исследовании ликвора воспалительных изменений не выявлено. У одного из этих десяти больных в ликворе обнаружена ДНК *B. miyamotoi*. Менингеальный синдром у него был кратковременным, развивался на 2-е сутки заболевания на фоне лихорадки до $40,0$ °C и проявлялся сильной головной болью и болями в шее при движении. Был выявлен положительный симптом Кернига, ригидность мышц затылка. Симптомы регрессировали через 1 сут и были расценены как менингизм, так как проведенная люмбальная пункция позволила выявить отсутствие цитоза в ликворе. Таким образом, имел место факт присутствия в ликворе микробных тел без явного воспаления мозговых оболочек. Такой феномен в инфектологии известен, например, в отношении менингококковой инфекции — при ее генерализованных формах менингококки могут присутствовать в ликворе без развития плеоцитоза, что, вероятно, связано с иммунными механизмами (нет ответа на клеточном уровне при попа-

дании возбудителя в какую-либо среду, в данном случае — в центральную нервную систему).

При БЭИКБ в двух случаях имел место синдром Баннварта, характеризующийся наличием триады симптомов: корешковые боли, периферический парез лицевого и отводящего нервов и менингит с лимфоцитарным плеоцитозом.

У оставшихся 82 больных из 94 обследованных с менингеальным синдромом, которым с диагностической целью была выполнена люмбальная пункция, верифицирован диагноз клещевого энцефалита.

В гемограмме у большинства больных БМ отмечалось нормальное количество лейкоцитов (у 61,2%). Лейкопения регистрировалась в 30,5% случаев, чаще, чем в 2 и 3 группах (6,8% и 12,1% соответственно). У незначительной части больных с БМ выявлен лейкоцитоз (8,3%), реже, чем во 2 группе (16,1%), и сопоставимо с 3 группой (9%). Средние показатели относительного содержания сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов при БМ были выше по сравнению с 2 и 3 группами ($p < 0,05$) (см. табл. 3).

У пациентов с БМ в 66,7% отмечалась тромбоцитопения чаще, чем во 2 и 3 группе (в 13,7 и 27,3%) ($p < 0,05$). Средние показатели тромбоцитов также были ниже в 1 группе, чем во 2 и 3 (см. табл. 3).

Повышение активности трансаминаз выявлялось у 52,9% больных БМ (чаще, чем у больных ЭИКБ). Повышение активности АЛТ и АСТ было слабо выраженным, средние показатели трансаминаз были выше по сравнению с группой ЭИКБ ($p < 0,05$) и сопоставимы с группой БЭИКБ (см. табл. 3). К выписке больных из стационара происходила нормализация данных показателей.

Выводы

На основании проведенных исследований клинико-лабораторных проявлений заболеваний, вызванных боррелиями, можно сделать следующие выводы:

1. Из числа 724 взрослых госпитализированных пациентов, жителей НСО, заболевших после присасывания клеща в эпидсезонах 2015–2017 гг., у 10,2% обнаружена ДНК *B. miyamotoi* азиатского типа, у 16,0% верифицирован диагноз эритемной формы иксодового клещевого боррелиоза, у 4,6% — безэритемной формы.

2. Основным клиническим проявлением инфекции, вызванной *B. miyamotoi*, была лихорадка, чаще высокая или умеренная ($p < 0,05$), у 13,8% больных она имела двухволновое течение.

3. Поражение нервной системы при иксодовом клещевом боррелиозе диагностировано только в 1,3% случаев (у 2 больных с безэритемной формой в виде синдрома Баннварта). Синдром менингизма отмечался у 13,5% пациентов с инфекцией, выз-

Таблица 3

Лабораторные показатели у больных БМ и ИКБ: средние показатели ($M \pm m$)

Показатели	Средние значения, $M \pm m$		
	1 группа БМ (N = 74)	2 группа ЭИКБ (N = 116)	3 группа БЭИКБ (N = 33)
Лейкоциты, $10 \times 9 / \text{л}$	$5,2 \pm 0,22^*$	$6,9 \pm 0,23$	$6,3 \pm 0,24$
Эозинофилы, %	$0,24 \pm 0,5^* \#$	$1,2 \pm 0,17$	$0,75 \pm 0,12$
Палочкоядерные нейтрофилы, %	$5,2 \pm 0,52^* \#$	$1,0 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,27$
Сегментоядерные нейтрофилы, %	$73,8 \pm 1,17^* \#$	$63,9 \pm 1,13$	$57,8 \pm 1,32$
Лимфоциты, %	$15,6 \pm 1,0^* \#$	$29,5 \pm 2,9$	$31,75 \pm 1,36$
Моноциты, %	$5,7 \pm 0,44$	$6,7 \pm 0,34$	$7,4 \pm 0,27$
Тромбоциты, $10^9 / \text{л}$	$144,3 \pm 15,2^* \#$	$219,3 \pm 6,62$	$207,3 \pm 6,76$
Синдром цитолиза, %	$52,9^*$	$16,9\%$	$37,5\%$
АЛТ, ед/л	$47,1 \pm 5,9^*$	$31,7 \pm 4,0$	$55,3 \pm 15,5$
АСТ, ед/л	$48,9 \pm 6,3^*$	$30,2 \pm 3,2$	$53,8 \pm 16,9$

* — достоверность отличий между 1 и 2 группами;

— достоверность отличий между 1 и 3 группами, $p < 0,05$.

ванной *B. miyamotoi*, и у 6% с эритемной формой иксодового клещевого боррелиоза. У 1 пациента выявлена ДНК *B. miyamotoi* в ликворе без его воспалительных изменений.

4. В гемограмме больных с инфекцией, вызванной *B. miyamotoi*, регистрировались нормоцитоз (61,2%), нейтрофилез (62,5%), палочкоядерный сдвиг влево (45%), лейкопения (30,5%), тромбоцитопения (66,7%), слабовыраженное повышение трансаминаз (52,9%). При эритемной и безэритемной формах иксодового клещевого боррелиоза установлен нормоцитоз (76,7% и 78,7% соответственно) с лимфоцитозом (36% и 71%); по сравнению с боррелиозом, вызванным *B. miyamotoi*, реже встречались лейкопения (6,8% и 12,1%), тромбоцитопения (13,7% и 27,3%).

5. Неспецифичность симптомов заболевания, вызванного *B. miyamotoi*, является основанием для включения в комплекс методик обследования пациентов с лихорадкой после присасывания клеща, проведения ПЦР для выявления ДНК *B. miyamotoi* в образцах крови, наряду с традиционными методами лабораторной диагностики иксодового клещевого боррелиоза (выявление специфических IgM методом ИФА и на ДНК *B. burgdorferi* s.l. методом ПЦР).

Исследования финансировались за счет средств проекта базового бюджетного финансирования ПФНИ ГАН 0309-2016-0002.

Литература

1. Оберт, А.С. Иксодовые клещевые боррелиозы. Нозогеографические и медико-экологические аспекты / А.С. Оберт, В.Н. Дроздов, С.А. Рудакова. — Новосибирск: Наука, 2001. — С. 169.

2. Коренберг, Э.И. Природно-очаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / Э.И. Коренберг, В.Г. Полякова, Н.С. Осин. — М.: Наука, 2013. — С. 234.

3. Щербатов, А.Ф. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Новосибирской области в 2016 году» / А.Ф. Щербатов. — С. 164 — 192.

4. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol.* 1995; 45(4):804-10.

5. Фоменко, Н.В. Выявление *Borrelia miyamotoi* в клещах *ixodes persulcatus* на территории России / Н.В. Фоменко [и др.] // Паразитология. — 2010. — Т/ 44, № 3. — С. 201 — 211.

6. Фоменко, Н.В. Генетические особенности ДНК боррелий вида *Borrelia miyamotoi*, выявляемых в таежных клещах / Н.В. Фоменко, В.Ю. Боргояков, В.В. Панов // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2011. — № 2. — С. 12 — 17.

7. Войцеховская, И.В. Циркуляция *Borrelia miyamotoi* в природных очагах прибайкалья / И.В. Войцеховская [и др.] // Известия Иркутского государственного университета. Серия: Биология. Экология. — 2014. — № 8. — С. 56 — 65.

8. Wilhelmsson P, Fryland L, Brjesson S, Nordgren J, Bergström S, Emerudh J, et al. Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(11):4169-76.

9. Subramanian G, Sekeyova Z, Raoult D, Mediannikov O. Multiple tick-associated bacteria in *Ixodes ricinus* from Slovakia. *Ticks Tick Borne Dis.* 2012; 3(5-6):406-10.

10. Geller J, Nazarova L, Katargina O, Järvek Ig L, Fomenko N, Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One.* 2012; 7(12): e51914

11. Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors.* 2014; 20; 7:233.

12. Schreiber C, Krücken J, Beck S, Maaz D, Pachnicke S, Krieger K, et al. Pathogens in ticks collected from dogs in Berlin/Brandenburg, Germany. *Parasit Vectors*. 2014; 2; 7:535.

13. Kiewra D, Stańczak J, Richter M. *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland—preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(6):892-7.

14. Nunes M, Parreira R, Lopes N, Maia C, Carreira T, Sousa C, et al. Molecular Identification of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes ricinus* from Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(8):515-7.

15. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, Honig V, Mothes B, Haag H, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(10):1678-82.

16. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 29; 4:103.

17. Rar V, Livanova N, Tkachev S, Kaverina G, Tikunov A, Sabitova Y, Igolkina Y, Panov V, Livanov S, Fomenko I, Babkin I and Tikunova N. Detection and genetic characterization of a wide range of infectious agents in *Ixodes pavlovskyi* ticks in Western Siberia, Russia. *Parasites&Vectors* 2017; 10:258

18. Боргояков, В.Ю. Исследование зараженности боррелиями таежных клещей на территории Новосибирского научного центра СО РАН / В.Ю. Боргояков [и др.] // Паразитология. — 2010. — Т. 44, № 6. — С. 543—555.

19. Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *PLoS One*. 2014;9(8):e104532.)

20. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1816-23.

21. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013;17; 382(9892):658.

22. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an Immunocompromised Patient *N Engl J Med* 2013; 17; 368(3):240-5.

23. Сарксян, Д.С. Случай затяжного течения иксодового клещевого боррелиоза, вызванного *Borrelia miyamotoi* / Д.С. Сарксян [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 4. — С. 88—90.

24. Багаутдинова, Л.И. Клинический полиморфизм заболевания, вызываемого *Borrelia miyamotoi* / Л.И. Багаутдинова [и др.] // Практическая медицина. — 2013. — Т. 74, № 5. — С. 125—130.

25. Гордыгина, Е.В. Боррелиозные возвратные лихорадки. Здоровье, демография, экология финно-угорских народов / Е.В. Гордыгина [и др.]. — 2014. — № 4. — С. 27—33.

26. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *New Engl J Med*. 2013; 368: 291—3.

27. Сарксян, Д.С. Иксодовые клещевые боррелиозы — современное состояние проблемы / Д.С. Сарксян // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 2. — С. 61—67.

28. Краснова, Е.И. Особенности клинических проявлений и лабораторной диагностики возвратной клещевой лихорадки, вызванной *Borrelia miyamotoi*, в Новосибирской области / Е.И. Краснова [и др.] // Эпидемиология и инфекционный болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 2. — С. 10—15.

References

1. Obert AS. Iksodovye kleshhevye borreliozy. Nozogeograficheskie i mediko-jekologicheskie aspekty / Obert AS, Drozdov VN, Rudakova SA // Novosibirsk: «Nauka», 2001 - S.169

2. Korenberg JeI. Prirodno-ochagovye infekcii, peredajushiesja iksodovymi kleshhami/ Korenberg JeI, Poljakova VG, Osin NS // Moskva: «Nauka», 2013 — S. 234

3. Shherbatov A.F. Gosudarstvennyj doklad «O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Novosibirskoj oblasti v 2016 godu». — S. 164-192.

4. Fukunaga M, Takahashi Y, Tsuruta Y, Matsushita O, Ralph D, McClelland M, et al. Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *Int J Syst Bacteriol*. 1995; 45(4):804-10.

5. Fomenko NV. Vyjavlenie *Borrelia miyamotoi* v kleshhah ixodes persulcatus na territorii Rossii / NN Livanova, VJu Borgojakov, IV Kozlova, IV Shulajkina, NM Puhovskaja, i dr // Parazitologija. — 2010.- T 44, №3. — S. 201-11.

6. Fomenko NV. Geneticheskie osobennosti DNK borrelij vida *Borrelia miyamotoi*, vyjavljaemyh v taeznyh kleshhah/ VJu Borgojakov, VV Panov // Molekuljarnaja genetika, mikrobiologija i virusologija. -2011. - №2. S. 12—7

7. Vojcehovskaja IV. Cirkuljacija *Borrelia miyamotoi* v prirodnyh ochagah pribajkal'ja/ IV Kozlova, OV Suncova, OV Lisak, EK Doroshhenko, JuP Dzhioev // Izvestija Irkutskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Biologija. Jekologija. — 2014.- №8. — S. 56-65.

8. Wilhelmsson P, Fryland L, Brjesson S, Nordgren J, Bergström S, Ernerudh J, et al. Prevalence and diversity of *Borrelia* species in ticks that have bitten humans in Sweden. *J Clin Microbiol*. 2010; 48(11):4169-76.

9. Subramanian G, Sekeyova Z, Raoult D, Mediannikov O. Multiple tick-associated bacteria in *Ixodes ricinus* from Slovakia. *Ticks Tick Borne Dis*. 2012; 3(5-6):406-10.

10. Geller J, Nazarova L, Katargina O, Järvek Ig L, Fomenko N, Golovljova I. Detection and genetic characterization of relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Estonian ticks. *PLoS One*. 2012; 7(12): e51914

11. Cosson JF, Michelet L, Chotte J, Le Naour E, Cote M, Devillers E, et al. Genetic characterization of the human relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in vectors and animal reservoirs of Lyme disease spirochetes in France. *Parasit Vectors*. 2014; 20; 7:233.

12. Schreiber C, Krücken J, Beck S, Maaz D, Pachnicke S, Krieger K, et al. Pathogens in ticks collected from dogs in Berlin/Brandenburg, Germany. *Parasit Vectors*. 2014; 2; 7:535.

13. Kiewra D, Stańczak J, Richter M. *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland—preliminary study. *Ticks Tick Borne Dis*. 2014;5(6):892-7.

14. Nunes M, Parreira R, Lopes N, Maia C, Carreira T, Sousa C, et al. Molecular Identification of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes ricinus* from Portugal. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2015;15(8):515-7.

15. Crowder CD, Carolan HE, Rounds MA, Honig V, Mothes B, Haag H, et al. Prevalence of *Borrelia miyamotoi* in *Ixodes* ticks in Europe and the United States. *Emerging Infectious Diseases*. 2014;20(10):1678-82.

16. Michelet L, Delannoy S, Devillers E, Umhang G, Aspan A, Juremalm M, et al. High-throughput screening of tick-borne pathogens in Europe. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 29; 4:103.

17. Rar V, Livanova N, Tkachev S, Kaverina G, Tikunov A, Sabitova Y, Igolkina Y, Panov V, Livanov S, Fomenko I, Babkin I and Tikunova N. Detection and genetic characterization of a

wide range of infectious agents in Ixodes pavlovskyi ticks in Western Siberia, Russia. *Parasites&Vectors* 2017; 10:258

18. Borgojakov VJu. Issledovanie zarazhennosti borrelijami taezhnyh kleshhej na territorii Novosibirskogo nauchnogo centra SO RAN / NV Fomenko, VV Panov, ED Chikova // *Parazitologija*. — 2010- T 44, №6. - S. 543-555

19. Takano A, Toyomane K, Konnai S, Ohashi K, Nakao M, Ito T, Andoh M, Maeda K, Watarai M, Sato K, Kawabata H. Tick surveillance for relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi* in Hokkaido, Japan. *PLoS One*. 2014;9(8):e104532.)

20. Platonov AE, Karan LS, Kolyasnikova NM, Makhneva NA, Toporkova MG, Maleev VV, et al. Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerg Infect Dis*. 2011; 17(10):1816-23.

21. Hovius JW, de Wever B, Sohne M, Brouwer MC, Coumou J, Wagemakers A, et al. A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *Lancet*. 2013;17; 382(9892):658.

22. Gugliotta JL, Goethert HK, Berardi VP, Telford SR. Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an Immunocompromised Patient *N Engl J Med* 2013; 17; 368(3):240-5.

23. Sarksjan DS. Cluchaj zatjazhnogo techenija iksodovogo kleshhevo borrelioza, vyzvannogo borrelia miyamotoi / VV

Maleev, AE Platonov, OV Malinin // *Infekcionnye bolezni*. — 2013. - T 11, №4. — S. 88-90.

24. Bagautdinova LI. Klinicheskij polimorfizm zabojevanija, vyzvaemogo borrelia miyamotoi / DS Sarksjan, MV Dudarev, OV Malinin, GK Kustarnikov, VI Shahov, i dr // *Prakticheskaja medicina*. — 2013. — T 74, №5. — S. 125-30.

25. Gordygina EV. Borrelioznye vozvratnye lihoradki. Zdorov'e, demografija, jekologija finno-ugorskih narodov / ZhI Borodina, TM Kamenshhikova, TV Lihacheva, SA Rahmatulina// - 2014. - №4 — S. 27-33.

26. Krause PJ, Narasimhan S, Wormser GP, Rollend L, Fikrig E, Lepore T, et al. Human *Borrelia miyamotoi* infection in the United States. *New Engl J Med*. 2013; 368: 291 — 3.

27. Sarksjan DS. Iksodovye kleshhevy borreliozy — sovremennoe sostojanie problemy. *Infekcionnye bolezni*. — 2015. - T13, №2. - S. 61 — 7.

28. Krasnova EI. Osobennosti klinicheskikh projavlenij i laboratornoj diagnostiki vozvratnoj kleshhevoj lihoradki, vyzvannoj *Borrelia miyamotoi*, v Novosibirskoj oblasti / MV Savel'eva, NI Hohlova, VV Provoroza, VA Rar, OV Mel'nikova, JuV Sabitova, NV Tikunova / *Jepidemiologija i infekcionnyj bolezni*. Aktual'nye voprosy. — 2017. - №2. — S. 10-15

Авторский коллектив:

Савельева Мария Викторовна — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-17-87, e-mail: savelievamv@mail.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, врач-эксперт Городской инфекционной клинической больницы №1, д.м.н., профессор; тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Хохлова Наталья Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета МЗ РФ, врач-эксперт Городской инфекционной клинической больницы №1, к.м.н., тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: talitas@bk.ru

Филимонова Евгения Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-17-79, e-mail: ev.smirnova@mail.ru

Проворова Вероника Валерьевна — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; врач-инфекционист Городской инфекционной клинической больницы № 1, к.м.н.; тел.: 8(383)218-19-95, 8(383)218-02-43, e-mail: ydif@mail.ru

Рар Вера Александровна — сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, к.б.н.; тел.: 8(383)363-51-55, e-mail: rarv@niboch.nsc.ru

Тикунова Нина Викторовна — заведующая лаборатории молекулярной микробиологии Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, д.б.н.; тел.: 8(383)363-51-55, e-mail: tikunova@niboch.nsc.ru

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ НОВОГО РОССИЙСКОГО НЕНУКЛЕОЗИДНОГО ИНГИБИТОРА ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ ЭЛСУЛЬФАВИРИНА В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В КОМБИНАЦИИ С ДВУМЯ НУКЛЕОЗИДНЫМИ/НУКЛЕОТИДНЫМИ ИНГИБИТОРАМИ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ – ИССЛЕДОВАНИЕ 96 НЕДЕЛЬ

А.В. Кравченко¹, Е.А. Орлова-Морозова², Т.Е. Шимонова³, О.А. Козырев⁴, Ф.И. Нагимова⁵, Н.Г. Захарова⁶, Э.С. Иванова⁷, У.А. Куимова¹, А.А. Попова¹, О.Э. Чернова⁸, О.С. Тонких⁹, Д.А. Гусев⁶, А.А. Яковлев¹⁰, В.В. Покровский¹, В.В. Бычко¹¹, Н.В. Востокова¹²

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

²Московский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Московской области, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

⁴Волгоградский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Волгоград, Россия

⁵Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Казань, Россия

⁶Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁷Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

⁸Тольяттинская городская клиническая больница № 5, Тольятти, Россия

⁹Липецкий областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Липецк, Россия

¹⁰Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

¹¹ООО «Вирiom», Химки, Россия

¹²ООО «ИФАРМА», Химки, Россия

Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment – 96-week study

A.V. Kravchenko¹, E.A. Orlova-Morozova², T.E. Shimonova³, O.A. Kozyrev⁴, F.I. Nagimova⁵, N.G. Zaharova⁶, E.S. Ivanova⁷, U.A. Kuimova¹, A.A. Popova¹, O.E. Chernova⁸, O.S. Tonkih⁹, D.A. Gusev⁶, A.A. Yakovlev¹⁰, V.V. Pokrovsky¹, V.V. Bychko¹¹, N.V. Vostokova¹²

¹Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

²Moscow Regional AIDS Center, Moscow, Russia

³Clinical Infectious Diseases Hospital № 2, Moscow, Russia

⁴Volgograd Regional AIDS Center, Volgograd, Russia

⁵AIDS Center of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russia

⁶Saint-Petersburg City AIDS Center, Saint-Petersburg, Russia

⁷Perm Region AIDS Center, Perm, Russia

⁸Togliatti Town Clinical Hospital № 5, Togliatti, Russia

⁹Lipetsk Regional AIDS Center, Lipetsk, Russia

¹⁰Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

¹¹LLC «Viriom», Khimki, Russia

¹²LLC «IPHARMA», Khimki, Russia

Резюме

Проведено многоцентровое рандомизированное исследование элсульфавирина (ESV) – ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы (ННИОТ) нового поколения в комбинации с 2 нуклеотидными/нуклеозид-

Abstract

A randomized multicenter 96-week study of an elsulfavirine (ESV), non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of novel generation, in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) was

ными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ, длительностью 96 недель, состоявшее из 2 этапов: 1) частично слепое, сравнительное с эфавирензом (EFV) исследование — 48 недель, 2) открытое наблюдательное исследование — дополнительные 48 недель.

Наблюдалась высокая вирусологическая и иммунологическая эффективность лечения, устойчивая в течение 96 недель: доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл через 48 недель составила 81,6 %, через 96 недель — 83,9 % (MITT-анализ) и 91 % (без учета пациентов, выбывших по не связанным с лечением причинам). Ни в одном случае всплесков репликации вируса (РНК ВИЧ от 50 до 1300 копий/мл) не выявлено мутаций резистентности ВИЧ к препаратам. Прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов через 48 недель составил 187,5 клеток/мкл, через 96 недель — 251,0 клеток/мкл.

Подтверждена хорошая переносимость и безопасность лечения в течение второго года исследования: не выявлено каких-либо новых значимых данных в отношении безопасности, негативно влияющих на соотношение польза/риск, не зарегистрировано случаев отмены лечения из-за нежелательных явлений. На протяжении 96 недель не зарегистрированы серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, аллергические реакции.

Заключение. Результаты 96-недельного исследования подтверждают полученные ранее (по итогам 48 недель применения) данные о высокой эффективности и безопасности элсульфавирина. На основании полученных результатов элсульфавирин включен в «Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» в качестве режима первой линии АРТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, ННИОТ, элсульфавирин.

Введение

В настоящее время, согласно мировым и российским клиническим рекомендациям по лечению пациентов с ВИЧ-инфекцией, назначение антиретровирусной терапии (АРТ) показано всем пациентам с ВИЧ-инфекцией, независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений вторичных заболеваний, количества CD4+-лимфоцитов и уровня вирусной нагрузки [1–3]. В России в 2017 г. АРТ получали 346 000 пациентов — 47,8% от состоящих на учете. Наиболее распространенной схемой первой линии АРТ служит комбинация двух нуклеозидных/нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) тенофовира дигидрофосфата (TDF), ламивудина (ЗТС) и ННИОТ эфавиренза (EFV), характеризующаяся, с одной стороны, высокой эффективностью, с другой стороны — частым развитием нежелательных явлений (НЯ), прежде всего со стороны нервной системы и психики. В связи с этим представляет

интерес появление новых, столь же эффективных, но более безопасных АРВП.

Одним из таких препаратов является элсульфавирин (ESV), введенный в клиническую практику в 2017 г., — ННИОТ нового поколения, первый с 1999 г. оригинальный российский препарат для лечения ВИЧ-инфекции, разработанный компанией «Вириом» в партнерстве с «Ф. Хоффманн-Ля Рош» (Швейцария), при поддержке Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» («Фарма 2020»).

Результаты российского 48-недельного многоцентрового рандомизированного частично слепого сравнительного исследования у ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией [4–8] продемонстрировали более высокий уровень безопасности ESV по сравнению с EFV. При применении ESV не наблюдались серьезные НЯ, связанные с препа-

Conclusion. Results of the 96-week study confirm earlier data from 48-week study on high efficacy and safety of ESV. Based on these data ESV was included into "National recommendations on dispensary follow-up and treatment of patients with HIV-infection" as the first-line ART regime in combination with 2 NRTIs.

Key words: HIV-infection, ART, NNRTI, El sulfavirine.

ратом, значительно реже по сравнению с группой EFV регистрировали НЯ, связанные с препаратом (36,7% и 77,1%), НЯ со стороны нервной системы и психики (31,7% и 62,1%), кожных покровов (1,7% и 25,9% соответственно), больше пациентов смогли завершить 48 недель исследования (91,7% против 78,3% соответственно).

Показатели эффективности ESV не уступали EFV: доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл составила 81,0% в группе ESV и 73,7% в группе EFV (MITT-анализ), при исходно высокой вирусной нагрузке (РНК ВИЧ >100000 копий/мл) — 77,8% и 68,2%, прирост медианы CD4+-лимфоцитов — 197,5 и 196 клеток/мкл соответственно.

Исследование предусматривало предварительный этап выбора оптимальной дозы ESV: сравнивалась эффективность и переносимость двух режимов дозирования ESV (20 и 40 мг/сут) с EFV (600 мг/сут) в течение 12 недель, была выбрана доза 20 мг/сут на основании лучшей переносимости, чем у дозы 40 мг/сут при одинаковой вирусологической эффективности всех режимов. Пациенты, изначально получавшие ESV в дозе 40 мг/сут, переводились на дозу 20 мг/сут и получали ее до окончания исследовательской программы, но не были включены в анализ эффективности и безопасности по результатам 48 недель исследования.

На основании результатов проведенного исследования ESV был одобрен к применению в России и включен в комбинации с TDF и FTC или 3ТС в протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией в качестве режима АРТ первой линии.

После завершения первого 48-недельного этапа исследования изучение эффективности и безопасности ESV в дозе 20 мг/сут было продолжено в открытом наблюдательном несравнительном исследовании в течение дополнительных 48 недель в комбинации с 2 препаратами из группы НИОТ.

Материалы и методы

Для оценки эффективности терапии оценивали модифицированную популяцию пациентов MITT (modified intent-to-treat): всех рандомизированных

пациентов, которые получили, по крайней мере, одну дозу исследуемого препарата и у которых имелось хотя бы одно измерение вирусной нагрузки ВИЧ-1 после исходного. Популяция MITT включала 87 пациентов и являлась основной популяцией для анализа (рис. 1, табл. 1).

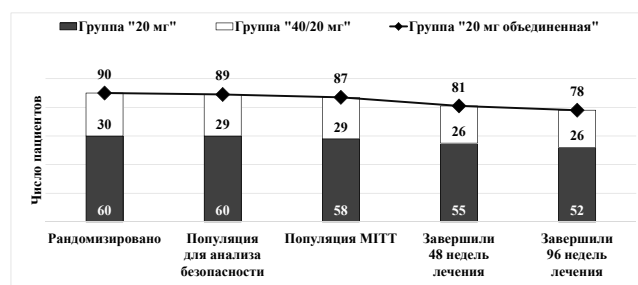


Рис. 1. Популяции и группы пациентов

Были проанализированы: 1) 55 пациентов, получавших с самого начала ESV 20 мг/сут, длительность лечения которых составила 96 недель (группа «20 мг»); 2) 26 пациентов, получавших ESV 40 мг/сут на этапе выбора дозы, в течение 24–36 недель, а затем переведенных на 20 мг/сут и получавших эту дозу в течение 60–72 недель (группа «40/20 мг»). В период с 48-й по 96-ю неделю исследования пациенты обеих групп получали ESV в дозе 20 мг/сут, что позволило объединить их для анализа эффективности и безопасности лечения в период с 48-й по 96-ю неделю (81 пациент, группа «20 мг объединенная»).

Комбинации двух НИОТ назначались в соответствии с принятой в России практикой: 29 (35%) пациентов получали TDF/FTC, 17 (21%) пациентов — ABC + 3ТС, 16 (19%) пациентов — TDF + 3ТС, 21 (25%) пациент — ZDV + 3ТС. У нескольких пациентов комбинации НИОТ меняли в ходе исследования.

Завершили 96 недель лечения 78 пациентов (89,7% из 87 пациентов популяции MITT или 96,3% из 81 пациента, получавшего лечение в период с 48-й по 96-ю неделю). Причинами прекращения участия в исследовании были: прием другого исследуемого препарата (1 пациент), отзыв информированного

Таблица 1

Популяции и группы пациентов

Показатели	Группа «20 мг»	Группа «40/20 мг»	Группа «20 мг объединенная»
Включено в исследование (рандомизировано)	60 (100,0%)	30 (100,0%)	90 (100,0%)
Популяция для анализа безопасности	60 (100,0%)	29 (96,7%)	89 (98,9%)
Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT)	58 (96,7%)	29 (96,7%)	87 (96,7%)
Завершили 48 недель терапии	55 (91,7%)	26 (86,7%)	81 (90,0%)
Завершили 96 недель терапии	52 (86,7%)	26 (86,7%)	78 (86,7%)

согласия (1 пациент), серьезное НЯ, не связанное с препаратом, — летальный исход вследствие открытой черепно-мозговой травмы в результате автомобильного наезда на пешеходном переходе (1 пациент, после 48 недель, на 355-й день терапии).

На момент завершения первых 48 недель исследования неопределяемый уровень РНК ВИЧ (<50 копий/мл) наблюдался у 47/58 (81,0%) пациентов в группе «20 мг» и у 71/87 (81,6%) пациентов в группе «20 мг объединенная», медиана количества CD4+-лимфоцитов составляла 558 и 540,5 клеток/мкл, прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов через 48 недель по сравнению с исходным уровнем — 207 и 180,5 клеток/мкл соответственно. На момент начала наблюдательного этапа исследования вторичные заболевания у пациентов отсутствовали.

Каждые 3 месяца АРТ определяли абсолютное и относительное содержание CD4+- и CD8+-лимфоцитов методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ методом ПЦР, показатели анализа периферической крови и биохимического анализа крови.

Если в двух последовательных измерениях с интервалом 12 недель (после 24 недель лечения) вирусная нагрузка превышала 1000 копий/мл при соблюдении пациентом рекомендаций по приему АРТ, то лечение считали неэффективным или отмечали потерю эффективности схемы терапии.

Изменение РНК ВИЧ и количества CD4+-лимфоцитов описывали по временным точкам (визитам) исследования как непрерывные величины. Для каждой временной точки (исключая исходный уровень) вычисляли изменение параметра относительно исходного уровня и представляли в

таблицах описательной статистикой. Внутригрупповые изменения параметра тестировали с помощью t-теста Стьюдента (для нормально распределенных данных) или знакового критерия Вилкоксона (Манна — Уитни) (для данных, не имеющих нормального распределения). В качестве теста на нормальность распределения использовали тест Шапиро — Уилка.

НЯ регистрировались в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Результаты и обсуждение

Вирусологическая эффективность

Через 96 недель терапии доля пациентов с неопределяемым уровнем РНК ВИЧ (<50 копий/мл) составила 81,0% (47/58) (группа «20 мг»), 83,9% (73/87) (группа «20 мг объединенная») (MITT-анализ) и 91% (71/78) (в популяции пациентов, завершивших 96 недель лечения, без учета пациентов, выбывших по не связанным с лечением причинам) (табл. 2, рис. 2). У ряда пациентов наблюдались небольшие всплески репликации ВИЧ (РНК ВИЧ от 50 до 1300 копий/мл: через 60 недель лечения — у 8 пациентов, через 72 недели — у 10, через 84 недели — у 8, через 96 недель — у 7 пациентов), которые не привели к снижению терапевтической эффективности. Ни в одном случае не были выявлены мутации резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам, необходимости в изменении схемы АРТ не было. Согласно протоколу и существующим рекомендациям, данные повышения не были расценены как неэффективность проводимой терапии и явились, вероятно, следствием перенесенной острой респираторной инфекции.

Таблица 2

Показатели эффективности терапии

Показатели	Группа «20 мг»	Группа «40/20 мг»	Группа «20 мг объединенная»
Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT)	58	29	87
Завершили 48 недель терапии	55	26	81
Доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл	47 (81,0%)	24 (82,8%)	71 (81,6%)
Медиана количества CD4+-лимфоцитов, клеток/мкл	558,0	498,5	540,5
Прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов (по сравнению со значениями до лечения), клеток/мкл	+ 207,0	+ 167,5	+ 180,5
Завершили 96 недель терапии	52	26	78
Доля пациентов с РНК ВИЧ < 50 копий/мл	47 (81,0%)	26 (89,7%)	73 (83,9%)
Медиана количества CD4+-лимфоцитов, клеток/мкл	565,0	587,0	578,0
Прирост медианы количества CD4+-лимфоцитов (по сравнению со значениями до лечения), клеток/мкл	+ 245,5	+ 294,0	+ 251,0

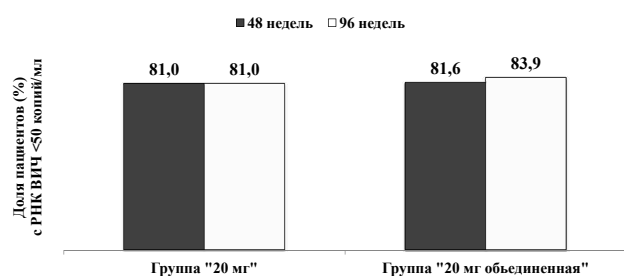


Рис. 2. Доля пациентов (%) с РНК ВИЧ <50 копий/мл через 96 недель терапии (МПТ-анализ)

Иммунологическая эффективность

В течение наблюдательного этапа исследования аналогично первым 48 неделям лечения наблюдалось дальнейшее повышение медианы количества CD4+ -лимфоцитов и иммунорегуляторного индекса, снижение медианы количества CD8+ -лимфоцитов (рис. 3), что подтверждает высокую иммунологическую эффективность терапии.

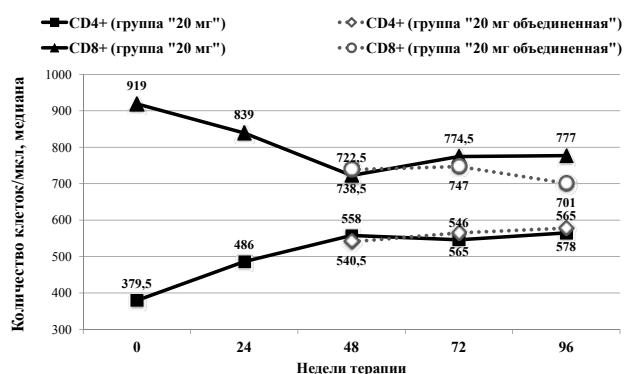


Рис. 3. Динамика медианы количества CD4+ -лимфоцитов в течение 96 недель терапии

Через 96 недель медиана количества CD4+ лимфоцитов составила 565,0 клеток/мкл (группа «20 мг») и 578 клеток/мкл (группа «20 мг

объединенная»), прирост медианы количества CD4+ лимфоцитов – 245,5 и 251,0 клеток/мкл, по сравнению с данными до лечения, снижение медианы количества CD8+ -лимфоцитов – на 191,0 и 201,0 клеток/мкл, повышение иммунорегуляторного индекса (соотношения CD4/CD8+ -лимфоцитов) – с 0,41 до 0,73 и с 0,40 до 0,83 соответственно.

Таким образом, результаты 96 недель свидетельствуют об устойчивой вирусологической и иммунологической эффективности ESV, вне зависимости от комбинаций НИОТ. Ни у одного пациента в течение 2 лет не наблюдали неэффективности лечения и развития резистентности вируса.

Безопасность и переносимость

После завершения первых 48 недель лечения 81/89 (91,0%) пациент продолжил прием ESV в комбинации с 2 НИОТ до 96-й недели.

В период 48 – 96 недель не выявлено каких-либо новых значимых данных в отношении безопасности, негативно влияющих на соотношение польза/риск, не зарегистрировано случаев отмены лечения из-за нежелательных явлений (рис. 4, табл. 3).

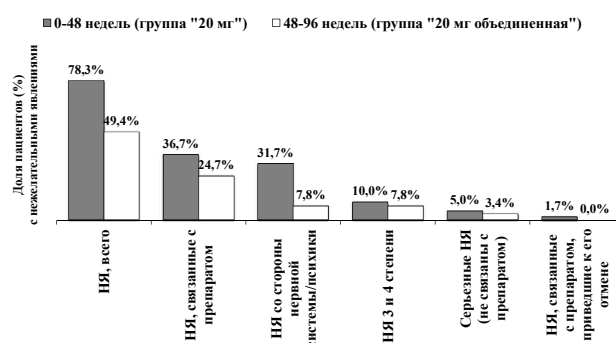


Рис. 4. Доля пациентов (%) с нежелательными явлениями (НЯ) через 48 и 96 недель терапии

Таблица 3

Нежелательные явления в период 48–96 недель терапии

Нежелательные явления (НЯ)	Группа «20 мг» (n = 60) X (%) / Y	Группа «20 мг объединенная» (n = 89) X (%) / Y
Всего НЯ	29 (48,3%) / 87	44 (49,4%) / 128
НЯ, связанные с препаратом	14 (23,3%) / 23	22 (24,7%) / 46
НЯ со стороны нервной системы	1 (1,7%) / 1 (не связаны с препаратом)	2 (2,2%) / 2 (не связаны с препаратом)
НЯ со стороны психики	3 (5,0%) / 3 (у 1 (1,7%) связаны с препаратом)	5 (5,6%) / 6 (у 2 (2,2%) связаны с препаратом)
НЯ 3 и 4 степени	5 (8,4%) / 6	7 (7,8%) / 10 (у 2 (2,2%) связаны с препаратом)
Серьезные НЯ	3 (5,0%) / 3 (не связаны с препаратом)	3 (3,4%) / 3 (не связаны с препаратом)

X (%) — число (доля) пациентов с НЯ, Y — общее число НЯ.

На протяжении 96 недель не зарегистрированы серьезные нежелательные явления, связанные с приемом препарата, аллергические реакции.

НЯ, связанные с препаратом, наблюдались у 22/89 (24,7%) пациентов.

Серьезные НЯ, не связанные с препаратом, наблюдались у 3 пациентов: фурункул в области левой щеки, тяжелой степени, с последующим выздоровлением, коррекции АРТ не требовалось (1 пациент); туберкулез левого легкого средней степени тяжести, коррекции АРТ не требовалось, начата и продолжается противотуберкулезная терапия (этамбутол, пиразинамид, протионамид, аминосалициловая кислота) (1 пациент); летальный исход вследствие открытой черепно-мозговой травмы в результате автомобильного наезда на пешеходном переходе (1 пациент, в сроки после 48 недель исследования, на 355-й день терапии).

НЯ тяжелой степени, связанные с препаратом, зарегистрированы у 2/89 (2,2%) пациентов: раздражительность (1 пациент), анорексия, одышка, кожная сыпь (1 пациент), возможно, обусловленная также приемом абакавира.

Среди новых НЯ, связанных с препаратом, фигурировали боль в области сердца (легкой степени, при отсутствии изменений на ЭКГ), тахикардия (умеренной степени), боль в области спины, повышение уровня амилазы, снижение клиренса креатинина, снижение количества эритроцитов, содержания гемоглобина (все — легкой степени), количества нейтрофилов (умеренной степени) (по 1 пациенту на каждое НЯ).

Заключение

Результаты 96 недель исследования подтвердили полученные ранее данные о высокой эффективности и безопасности ESV в комбинации с 2 НИОТ у ранее не леченных пациентов с ВИЧ-инфекцией. Эффективность ESV не снижалась к 96-й неделе лечения, новых значимых данных по безопасности, влияющих на соотношение польза/риск, на 2-м году лечения не получено.

Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ <50 копий/мл через 96 недель терапии составила 83,9% (МИТТ-анализ), прирост медианы количества CD4+ лимфоцитов — 251 клетку/мкл. Ни в одном случае не потребовалось отмены ESV или коррекции лечения из-за развития НЯ, связанных с препаратом.

На основании полученных данных элсульфавирин включен в «Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией» [1] в качестве режима первой линии АРТ в комбинации с 2 препаратами группы НИОТ.

Литература

1. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. 2017 / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 6 (приложение). — 80 с.
2. EACS Guidelines version 9.0 — October 2017. www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html.
3. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
4. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового отечественного нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы ВИЧ (VM-1500, элпивирин) в составе схемы антиретровирусной терапии / А.В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — № 5. — С. 58—64.
5. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность препарата элпивирин в составе схемы антиретровирусной терапии в течение 24—48 недель в сравнении со схемой, содержащей эфавиренз / А.В. Кравченко [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2016. — № 5. — С. 73—80.
6. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабином — многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение / А.В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — № 15(3). — С. 5—13.
7. Murphy R.L., Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A. et al. Elvitegravir as Compared to Efavirenz in Combination with TDF/FTC: 48-week Study. CROI 2017, Late-Breaker Poster Session, Poster 2637.
8. Al Salama Z. Elvitegravir — first global approval. *Drugs*, 2017, 77 (16): 1811-16.

References

1. Pokrovsky V.V., Yurin O.G., Kravchenko A.V., Voronin E.E. et al. Natsionalnye recommendatsyi po dipansernomu nablyudeniju i lecheniju bolnykh VICH infekcijey. *Clinicheskij protokol*. 2017. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnyye voprosy* [Epidemiology and Infectious diseases. Actual Issues], 2017, №6 (supplement) (in Russian), 80 p.
2. EACS Guidelines version 9.0 - October 2017. www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html.
3. Panel on antiretroviral guidelines for adults and adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents living with HIV. Department of Health and Human Services. <http://www.aidsinfo.nih.gov>.
4. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimono-va T.E. et al. Effektivnost i besopasnost novogo rossijskogo NNIOT (VM-1500, elpivirin) kak komponenta ART. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnyye voprosy* [Epidemiology and Infectious diseases. Actual Issues], 2015, 5: 58—64 (in Russian).
5. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimono-va T.E. et al. Effektivnost i besopasnost elpivirina kak komponenta ART v techenije 24-48 nedel po sravneniju c rezhimami vkluchajushimi efavirenz. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktualnyye voprosy* [Epidemiology and Infectious diseases. Actual Issues], 2016, 5: 73—80 (in Russian).

6. Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E. et al. Effektivnost i besopasnost novogo rossijskogo NNIOT elsulfavirina v kombinatsii s tenofovirom/emtricitabinom — mnogocentrovoye sravnitelnoye issledovanie v sravnenii s efavirenzom u ranee ne lechennykh bolnykh. Infektsionnye bolezni (Infectious diseases), 2017; 15(3): 5–13 (in Russian).

7. Murphy R.L., Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A. et al. Elusulfavirine as Compared to Efavirenz in Combination with TDF/FTC: 48-week Study. CROI 2017, Late-Breaker Poster Session, Poster 2637.

8. Al Salama Z. Elusulfavirine - first global approval. Drugs, 2017; 77 (16): 1811-16.

Авторский коллектив:

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-0518; e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Орлова-Морозова Елена Александровна — заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением Московского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(495)681-1685; e-mail: orlovamorozova@gmail.com

Шимонова Татьяна Евгеньевна — клинический эпидемиолог Инфекционной клинической больницы № 2, к.м.н.; тел.: 8(495)366-6238; e-mail: tshimonova@mail.ru

Козырев Олег Анатольевич — главный врач Волгоградского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(8442) 72-38-51; e-mail: volghiv@mail.ru

Нагимова Фирая Идиятулловна — заместитель главного врача по медицинской части Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н. доцент; тел.: 8(843)236-94-36; e-mail: nagimova@list.ru

Захарова Наталья Георгиевна — заведующая отделением клинической фармакологии и фармации Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: 8(812)786-35-55; e-mail: aidscentr@zdrav.spb.ru

Иванова Эльвира Сергеевна — заведующая отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(342)22-75-87; e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Куимова Ульяна Ангреевна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18; e-mail: ulyanakuimova@gmail.ru

Попова Анна Анатольевна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18; e-mail: asya-med@mail.ru

Чернова Оксана Эдуардовна — руководитель городского центра по профилактике и борьбе со СПИД Тольяттинской городской клинической больницы № 5, к.м.н.; тел.: 8 (8482)30-95-10; e-mail: oks2309@gmail.com

Тонких Ольга Сергеевна — заведующая лечебно-диагностическим отделением Липецкого областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(4742)36-13-25; e-mail: aids-centre@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)407-83-58, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: kibbotkin@mail.ru

Покровский Вагим Валентинович — заведующий СНИО СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор, академик РАН; тел.: 8(495)365-30-09, e-mail: pokrovsky@hivrussia.net

Бычко Вагим Васильевич — директор по науке ООО «Вириом», к.б.н.; тел.: 8(495) 225-11-92; e-mail: vbichko@viriom.com

Востокова Наталья Вагимовна — исполнительный директор ООО «ИФАРМА»; тел.: 8(495)276-11-43; e-mail: nv@ipharma.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ СОЦИОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ МНЕНИЯ ВРАЧЕЙ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕТЕЙ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

И.Г. Самойлова

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

Results of the survey of the physicians opinion on medical rehabilitation organization of children in Russian federation regions

I.G. Samojlova

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

Резюме

Цель: изучить мнение врачей об организации медицинской реабилитации детей с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы, в том числе инфекционного генеза, в регионах Российской Федерации.

Материалы и методы: использован научный метод экспертной оценки системы организации оказания реабилитационной помощи детям в регионах Российской Федерации (Северо-Западном, Южном и Центральном федеральных округах).

Результаты: врачи в разных регионах Российской Федерации в целом имеют профессиональный опыт, связанный с вопросами организации оказания реабилитационной помощи детскому населению. Однако специальную профессиональную подготовку по вопросам медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы проходили менее половины специалистов, работающих в этой области. Более эффективной оказалась действующая система организации реабилитации детей в Северо-Западном федеральном округе. Тем не менее, проблемы развития материально-технической базы медицинских организаций и подготовки врачебных кадров в системе организации реабилитации оказались актуальны и для данного региона. Респондентами предложены мероприятия по повышению эффективности реабилитации детей с заболеваниями нервной системы: внедрение новых (для данного учреждения) видов и методов реабилитации, увеличение финансирования и материально-технического обеспечения медицинских организаций, подготовка врачей по вопросам медицинской реабилитации детей, расширение сети медицинских реабилитационных центров и улучшение доступности санаторно-курортного лечения на бюджетной основе.

Заключение: исследование выявило наличие проблем организационного характера при оказании реабилитационной помощи детям с заболеваниями нервной системы, в том числе инфекционными, в регионах России.

Ключевые слова: детские инфекционные заболевания, реабилитация детей, заболевания нервной системы, доступность.

Abstract

The purpose of the study: the study of expert opinions of specialists from different regions of the Russian Federation on the organization of rehabilitation of children with diseases of the central and/or peripheral nervous system, including pediatric patients after the neuroinfections.

Materials and methods: The scientific method of expert evaluation of the state and prospects of the development of children's rehabilitation in the regions of the Russian Federation: the North-Western, Southern and Central Federal Districts was used.

Results: physicians in different regions of the Russian Federation as a whole have professional work experience related to issues of providing rehabilitation assistance to children. However, only a little more than a third of medical workers working in the field of rehabilitation care for children received special training in the medical rehabilitation of children with diseases of the central and peripheral nervous system. Existing system of organizing children's rehabilitation in the North-West Federal District turned out to be more effective. Nevertheless, the problem of high technology development and the difficult situation with trained medical personnel in the rehabilitation system turned out to be relevant for the latter region. Among the proposals to improve the effectiveness of rehabilitation of children with diseases of the central and / or peripheral nervous system, specialists noted the need to introduce new (for certain institution) types and methods of rehabilitation, increase funding and logistics for medical organizations, resolve the issue with the training of rehabilitation specialists for work with this contingent of sick children, expand the network of medical rehabilitation centers and improve the accessibility of sanatoriums and resorts where treatment is performed on a budgetary basis.

Conclusion: the study revealed the presence of organizational problems in providing rehabilitation care for children with diseases of the central and / or peripheral nervous system in different regions of Russia.

Key words: childhood infectious diseases, rehabilitation of children; diseases of the nervous system, accessibility.

Введение

Государственной программой Российской Федерации «Развитие здравоохранения», ориентированной на выполнение к 2030 г., определены основные задачи по укреплению здоровья, снижению заболеваемости, развитию системы медицинской реабилитации, в том числе путем создания и организации работы мультидисциплинарных реабилитационных бригад [1]. В структуре причин заболеваемости детей до 14 лет инфекционные и паразитарные болезни прочно занимают одно из лидирующих мест и составляют до 90% [2]. При этом до 50% всех случаев инвалидности у детей связаны с инфекционной патологией, а в структуре летальности детей первого года жизни на инфекционные болезни приходится около 70% [3]. Проблема организации медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе инфекционного характера, является крайне актуальной в связи с возможностью развития у них стойких и выраженных остаточных явлений. Под реадaptацией инфекционного больного понимается возврат к состоянию нормальной адаптированности организма [4]. В реабилитационном процессе в данных условиях показано широкое применение высокотехнологичных методов лечения, в частности роботизированной механотерапии, персонализированных программ с проведением нейрофизиологического мониторинга состояния пациента с коррекцией режима по времени в зависимости от получаемых параметров [5–7].

В то время как физическая, профессиональная и когнитивная реабилитация для детей, страдающих инфекциями нервной системы, является обычной практикой в развитых странах, во многих регионах Российской Федерации (РФ) из-за нехватки обученного персонала и необходимости вложения больших финансовых средств в оснащение специализированных отделений/кабинетов, реабилитация детей данной категории во многом ограничена [8]. В большинстве стран Европы количество врачей и инструкторов ЛФК, занимающихся реабилитацией детей, всё еще признаётся недостаточным. Кроме того, мультидисциплинарные реабилитационные бригады, предназначенные для педиатрических пациентов, встречаются до сих пор довольно редко [9]. Развитие реабилитации в различных регионах РФ происходит также крайне неравномерно, во многом не только за счет экономических различий регионов, но и за счет различной оценки местными органами управления приоритетности данного направления [10]. Известно, что расходы на поддержку программ, невыполнение надлежащей государственной поддержки и нехватка квалифицированных или доступных специалистов являются серьезными

препятствиями для расширения программ реабилитации детей с заболеваниями нервной системы [10]. В системе предоставления реабилитационной помощи детскому населению заняты специалисты разного профиля и уровня квалификации, каждый из которых делает свои назначения, исходя из установленного диагноза, а подчас и просто собственного опыта, что обусловлено отсутствием в настоящее время образовательного стандарта «Врач по физической и реабилитационной медицине» [11]. Не всегда учитываются и внедряются в практику новые достижения на стыке дисциплин, в частности инфекционных болезней, неврологии и восстановительной медицины [12–16].

Внедрение новых форм и методов создания потенциала для организации медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы в медицинских учреждениях различного уровня является на сегодняшний день актуальной задачей общественного здравоохранения.

Цель исследования — изучение экспертного мнения врачей различных регионов РФ об организации медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе после перенесенных инфекций.

Материалы и методы

В исследовании использован метод экспертной оценки. Заключение экспертов касались оценки карт изучения осведомленности врачей различных регионов РФ о проблемах организации, состояния и перспективах реабилитации детей с поражением нервной системы, в том числе после перенесенных инфекций.

В исследовании приняли участие специалисты, работающие в государственных медицинских учреждениях Северо-Западного федерального округа, в частности в крупных межрайонных больницах Ленинградской области (Гатчинская, Лодейнопольская, Волховская, Кингисеппская, Бокситогорская, Киришская, Выборгская, Тихвинская и Токсовская районная больницы), Архангельской области (Северодвинская городская детская клиническая больница), Вологодской области (Вологодская областная детская клиническая больница и Вологодская областная инфекционная больница), г. Санкт-Петербурга (Детский научно-клинический центр инфекционных болезней и Городская поликлиника № 51, Детские поликлинические отделения № 31 и № 39). Кроме того, участниками исследования явились специалисты Центрального федерального округа (Медицинский центр «Решма» ФМБА России (Ивановская область), и Южного федерального округа (Республиканская детская клиническая больница г. Симферополя (Республика Крым) и санаторий «Вулкан» (Геленджик)).

Всего экспертами (17 заведующих отделениями и главных врачей медицинских организаций со стажем работы в области реабилитации 15 и более лет) были проанализированы мнения 4200 врачей, работающих в вышеперечисленных медицинских организациях.

В возрастной структуре опрошенных специалистов примерно в равных значительных долях были представлены лица в возрастных группах 31 – 40 лет (28,7%), 41 – 50 лет (29,9%), т.е. наиболее перспективные в профессиональном плане специалисты, каждый пятый респондент (21,9%) был в возрасте от 51 до 60 лет; почти в 2 раза меньше (13,7%) была доля молодых специалистов до 31 года и только 5,8% составили лица в возрасте старше 60 лет.

Среди врачей, участников опроса, значительное число составили опытные специалисты, в том числе почти половина из них (47,0%) имели общий трудовой стаж от 20 лет, в том числе 22,3% – 30 лет и более. Общий стаж работы до 5 лет имели 6,1%, 5 – 9 лет – 11,0%, 10 – 14 лет – 17,7%, 15 – 19 лет – 16,9% и 1,2% – не указали стаж работы.

В исследуемой группе с удельным весом 60,6% преобладали лица, работающие в стационарных учреждениях; 31,5% работали в амбулаторно-поликлиническом звене; 7,9% – в санаторно-курортных учреждениях.

Следует отметить, что большинство респондентов имели профессиональный опыт работы, связанный с вопросами оказания реабилитационной помощи детскому населению. На данный факт указали почти 2/3 специалистов (71,2%). Средний стаж работы в области реабилитации составил $15,8 \pm 0,24$ лет.

Результаты и обсуждение

В настоящее время в номенклатуре медицинских специальностей отсутствует специальность врача-реабилитолога. В рамках дополнительного образования осуществляется программа повышения квалификации врачей «Основы организации медицинской реабилитации» – 36 академических часов. Именно потому было важно изучить уровень подготовки специалистов в области медицинской реабилитации в регионах РФ.

Оказалось, что специальную профессиональную подготовку по вопросам медицинской реабилитации детей с заболеваниями центральной и периферической нервной системы (в том числе инфекционного характера) проходили только 34,9% медицинских работников из тех, кто работал в области оказания реабилитационной помощи детям.

На вопрос: «Где Вы проходили в разное время специальную подготовку?» 64,5 на 100 опрошенных отметили, что это происходило в системе подготовки/переподготовки кадров (курсы, стажировки, семинары); 37,3 из 100 – в системе повыше-

ния квалификации (институт, курсы повышения квалификации); 22,8 – на научно-практических конференциях, симпозиумах, круглых столах; 11,8 – в системе высшего образования; 3,5 – в системе послевузовского образования (в аспирантуре и докторантуре), а 43,0 на 100 опрошенных указали, что получили специальную подготовку по реабилитации детей с заболеваниями нервной системы непосредственно в процессе работы.

Эксперты отметили, что при обучении на циклах тематического усовершенствования по вопросам оказания реабилитационной помощи детям с заболеваниями нервной системы в большей степени освещались организационные аспекты, связанные с особенностью работы с родителями детей, страдающих заболеваниями нервной системы, – такой ответ дали 46,4 из 100 опрошенных; значительное число (38,0 из 100) отметили основы реабилитационного процесса; 23,6 – зарубежный опыт медицинской реабилитации детей; 21,9 – вопросы профессионального ухода за детьми; 18,6 – лечебно-диагностические навыки; 16,9 – физические методы лечения; 12,2 – массаж; 4,2 из 100 опрошенных изучали раздел экономики реабилитационных процессов.

Анализ изученных экспертами материалов показал, что подавляющее большинство специалистов (88,9%) считают, что в последние годы количество детей, нуждающихся в медицинских реабилитационных мероприятиях, увеличивается.

Вместе с тем, число детей, нуждающихся в реабилитации, оказалось ниже среднего в Северо-Западном федеральном округе – 86,2% и выше среднего – в Южном и Центральном федеральных округах (89,1% и 91,2% соответственно).

Именно специалисты, работающие в области реабилитации (91,4%), указали, что количество детей, нуждающихся в медицинских реабилитационных мероприятиях, возрастает.

Подавляющее большинство (91,4%) специалистов, занимающихся реабилитацией, отметили, что за последние годы существенно увеличился объем работы с детьми, нуждающимися в медицинской реабилитации.

Эффективность системы оказания реабилитационной помощи детям при любых заболеваниях в целом зависит от эффективности взаимодействия медицинских организаций, оказывающих реабилитационную помощь детскому населению на разных этапах.

Только каждый четвертый специалист (26,6%) признал взаимодействие эффективным и 41,2% – «скорее эффективным», однако 20,7% опрошенных оценили взаимодействие как «скорее неэффективное», 5,6% респондентов были уверены в неэффективности взаимодействия и 5,9% – затруднились ответить на вопрос.

Наибольший процент лиц (32,8%), давших высокую оценку эффективности взаимодействия медицинских учреждений, оказывающих реабилитационную помощь детскому населению на разных этапах, был выявлен у специалистов, работающих в области реабилитации, против 12,1%, среди не работающих в данной области ($t = 7,9$; $p < 0,01$).

Эффективно выстроенной систему взаимодействия учреждений, оказывающих реабилитационную помощь детскому населению, считает каждый третий (30,5%) из респондентов, работающих в стационарном звене; каждый пятый (21,5%) работник амбулаторно-поликлинического звена и 15,8% работников санаторно-курортных учреждений.

Значительно отличалась оценка состояния взаимодействия системы реабилитации специалистами, проживающими в разных субъектах федеральных округов. Так, среди опрошенных специалистов Северо-Западного федерального округа только 17,5% респондентов, работающих в Ленинградской области, оценили эффективность как высокую, а среди специалистов Санкт-Петербурга процент аналогичных ответов составил 31,1%, в Архангельской области — 29,5%, в Вологодской области — 39,1%. Наиболее низкая эффективность взаимодействия медицинских учреждений была отмечена специалистами из Республики Крым, входящей в Южный федеральный округ (14,4% однозначно посчитали ее высокой).

Специалистам было предложено указать на возможные направления по улучшению организации реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе инфекционного характера. К сожалению, большинство респондентов не высказали никаких предложений. Так, например, на вопрос: «Что, по-Вашему, можно предпринять для улучшения механизма взаимодействия в системе медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе инфекционного характера?» ответили только 38,0% опрошенных. Как показал анализ ответов, организационные мероприятия для улучшения взаимодействия необходимо проводить в комплексе, с участием как органов управления здравоохранения, так и отдельных медицинских организаций, что включает разработку «маршрутного» листа пациента (22,0 на 100 опрошенных); изменение в организации этапов оказания реабилитационной помощи (19,5 на 100 опрошенных); организацию реабилитационного отделения на базе больницы (18,3 на 100 опрошенных); увеличение числа реабилитационных центров (28,3 на 100 опрошенных); изменение объемов и способов финансирования (25,9 на 100 опрошенных); улучшение доступности реабилитации (9,3 на 100 опрошенных); решение кадровых проблем (увеличение штатов, что снижает нагрузку на специалистов; улучшение подготовки специ-

алистов для реабилитации) (17,9 на 100 опрошенных).

В связи с тем, что после перенесенных инфекций нередко развиваются тяжелые неврологические осложнения, нами более углубленно изучались вопросы, касающиеся организации реабилитационной помощи детям с последствиями инфекционных заболеваний центральной и периферической нервной системы.

Анализ показал, что если в целом реабилитация детей после травм в изучаемых регионах организована (73%), то реабилитация детей после перенесенных инфекционных заболеваний, протекающих с поражением нервной системы, в большинстве регионов (89%) отсутствует.

На вопрос: «Известно ли Вам, какие организации в Вашем регионе оказывают реабилитационную помощь детям с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы?» положительно ответили 77,5% из всех опрошенных, однако значительная часть (19,8%) ответили на вопрос отрицательно, а 2,8% — затруднились с ответом. Как и следовало ожидать, наибольший процент лиц, давших положительный ответ на вопрос, был выявлен у специалистов, работающих в области реабилитации (84,2%), чем в группе специалистов, не работающих в данной области (60,6%) (различия ответов специалистов статически значимы: $t = 7,6$; $p < 0,01$).

При этом на вопрос «Известно ли Вам, какие организации в Вашем регионе оказывают реабилитационную помощь детям, перенесшим инфекции?» положительно ответили менее 1/4 (14,6%), подавляющее большинство (82,2%) ответили отрицательно, а 3,2% — затруднились с ответом.

Повышение внимания государства к проблеме обеспечения доступности медицинской помощи обусловлено неудовлетворенностью граждан ее состоянием. Пациенты лечебно-профилактических медицинских организаций (ЛПМУ) на современном этапе выделяют доступность как важнейшее условие оказания им необходимой медицинской помощи, при этом отмечая неудовлетворительную организацию работы ЛПМУ, отсутствие в них врачебных кадров и медицинской техники, чрезмерно продолжительные сроки ожидания получения медицинских услуг, необходимость оплаты медицинской помощи, предоставление которой гарантировано Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, отсутствие доступной информации о Порядках предоставления медицинской помощи. Проблемы пациентов, сформированные ограничением доступности реабилитации детей, также являются актуальными.

Врачей просили оценить доступность и полноту информации о ЛПМУ, оказывающих реабили-

тационную помощь детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в том числе инфекционного генеза.

Результаты исследования показали следующее: менее 1/3 респондентов (29,2%) считают, что информация доступна и имеется в достаточном объеме; почти половина опрошенных (46,0%) отметили, что информация доступна, но не в полном объеме; затруднились с ответом значительная часть (13,5%) специалистов, а 5,4% считают данную информацию недоступной.

Наибольшая доля специалистов (37,2%), считающих информацию об организациях доступной и представленной в полном объеме, отмечалась в Северо-Западном федеральном округе (так ответили 51,1% специалистов Санкт-Петербурга, 41,6% — Ленинградской области, 31,1% — Архангельской области и 28,3% — Вологодской области). Почти в 2 раза ниже (16,7%) была доля респондентов с аналогичными ответами в Центральном федеральном округе и наименьшая доля (8,5%) — в Южном федеральном округе (на уровень данного показателя значительное влияние оказал низкий удельный вес положительных ответов специалистов из Республики Крым — 5,0%) (табл. 1).

При планировании развития системы реабилитации детей с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, ориентированной на индивидуальный подход к каждому больному ребенку, прежде всего необходимо знать мнение специалистов о степени актуальности различных вопросов организации оказания реабилитационной помощи, таких как: ожидание начала реабилитации, транспортировка детей до места проведения реабилитационных мероприятий, нехватка современного медицинского оборудования для

проведения медицинской реабилитации детям.

Каждый четвертый респондент (25,8%) отметил высокую степень актуальности вышеперечисленных проблем. Так считают 23,9% руководителей и 20,4% врачей.

Только 1,1% респондентов (81,8% из них не работали в области детской реабилитации) не считают актуальной ни одну из предложенных для оценки организационных проблем.

Вполне закономерными явились и результаты анализа оценки эффективности существующей в настоящее время системы реабилитационной помощи детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы, в том числе у детей, перенесших инфекционные заболевания: только 9,0% однозначно посчитали ее эффективной и, несмотря на то, что больше половины респондентов (57,8%) назвали ее «скорее эффективной», значительная часть (22,4%) считают ее «скорее неэффективной» и 3,5% — неэффективной, 7,3% — ответить на вопрос не смогли.

Наибольший процент (11,0%) лиц, давших высокую оценку системы реабилитационной помощи детям с церебральным параличом, заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы, в том числе инфекционного характера, был выявлен в группе средних медицинских работников (12,6% работающих в стационарах; 7,7% — в санаторно-курортных учреждениях и только 7,0% — в амбулаторно-поликлинических учреждениях); несколько меньше (8,4%) оказалась доля аналогичных ответов среди врачей (9,8% работающих в стационарах; 8,3% — в амбулаторно-поликлинических учреждениях и в санаторно-курортных учреждениях и только 3,1% — в санаторно-курортных учреждениях) и лишь 2,9%

Таблица 1

Оценка доступности и полноты информации в медицинских организациях, оказывающих реабилитационную помощь

Регионы	Имеете ли Вы информацию о медицинских организациях, оказывающих реабилитационную помощь детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы?			
	Да, информация доступна в полном объеме (%)	Информация доступна, но не в полном объеме (%)	Нет, информация не доступна (%)	Нет ответа (%)
СЗ ФО, в том числе	37,2	49,0	2,6	11,2
Санкт-Петербург	51,1	37,8	—	11,1
Ленинградская область	41,6	40,7	3,9	13,9
Вологодская область	28,3	67,3	1,3	3,1
Архангельская область	31,1	53,8	1,5	13,6
Южный ФО, в том числе	8,5	36,8	12,8	41,9
Республика Крым	5,0	16,3	15,6	63,1
Краснодарский край	14,4	70,2	8,2	7,2
Центральный ФО	16,7	66,7	8,3	8,3
Всего	29,2	46,0	5,4	19,4

– в группе руководителей разных уровней (причем назвали систему эффективной только руководители амбулаторно-поликлинического звена (8,3%)). При этом статистически значимых различий мнения специалистов по оценке эффективности системы реабилитации не отмечалось (Chi-square test 2 составляет 2,9; связь между факторным и результативным признаками отсутствует, $p > 0,05$).

Анализ результатов оценки специалистами, проживающими в разных регионах, показал, что наибольший процент (11,8%) считающих систему реабилитации эффективной, был у респондентов из Северо-Западного федерального округа. При этом наибольшая доля (22,2%) специалистов с высокой оценкой эффективности оказалась в Санкт-Петербурге, а наименьшая (8,3%) – в Архангельской области.

Низкую оценку эффективности существующей системы медицинской реабилитации дали специалисты Южного федерального округа: только 2,3% отметили ее эффективность (в Республике Крым данный показатель был значительно ниже среднего и составил 0,6%, а скорее неэффективной и абсолютно неэффективной считают систему организации 65,6%) (табл. 2).

Экспертами было выявлено, что специалисты высоко оценивают эффективность применения высокотехнологичных методов лечения, особенно те, кто имеет опыт использования такого оборудования. В группе лиц, высоко оценивших эффективность системы реабилитации, только каждый третий (35,2%) посчитал актуальной проблему наличия современного оборудования для реабилитации, тогда как в группе лиц, не считавших систему реабилитации эффективной, доля считавших данную проблему актуальной была в 2 раза больше и

составляла 64,7% (разность показателей статистически достоверна и доказана: $t = 3,1$, $p < 0,05$).

Часто недостатки в организации медицинского обслуживания населения связывают с отсутствием законодательной и нормативно-правовой базы.

В последние годы в РФ была сформирована правовая база, которая позволила разработать нормативные правовые документы по оказанию реабилитационной помощи детскому населению, однако, с точки зрения большинства участников исследования (59,0%), действующая законодательная и нормативно-правовая база по оказанию реабилитации детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы нуждается в совершенствовании.

С целью соблюдения преемственности и этапности предоставления реабилитационной помощи детям с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы инфекционного характера, проживающим в разных регионах страны, необходима систематическая комплексная информация о тенденциях и принципах функционирования системы реабилитации.

Врачам, принявшим участие в исследовании, было предложено определить уровень доступности и кадрового обеспечения системы медицинской реабилитации детям с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы.

Специалисты, работающие непосредственно в области реабилитации детей, в первую очередь отметили нехватку подготовленных врачей и медицинских сестер для осуществления в полном объеме качественной реабилитационной помощи детям (21,2% и 20,1% соответственно); каждый пятый специалист (20,4%) отметил низкую доступность реабилитационных мероприятий для большого числа детей. Каждый третий (33,2%) в груп-

Таблица 2

Эффективность системы реабилитационной помощи детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы

Регионы	Оценка эффективности системы реабилитации				
	Эффективная (%)	Скорее эффективная (%)	Скорее неэффективная (%)	Неэффективная (%)	Нет ответа (%)
СЗ ФО, в том числе	11,8	66,3	15,8	2,0	4,2
Санкт-Петербург	22,2	60,0	13,3	—	4,4
Ленинградская область	11,9	68,4	15,5	1,9	2,2
Вологодская область	11,3	68,6	9,4	0,6	10,1
Архангельская область	8,3	59,8	25,0	4,5	2,3
Южный ФО, в том числе	2,3	34,5	40,7	7,8	14,7
Республика Крым	0,6	10,0	53,1	12,5	23,8
Краснодарский край	5,1	74,5	20,4	—	—
Центральный ФО	—	66,7	16,7	—	16,7
Всего	9,0	57,8	22,4	3,5	7,3

пе специалистов, работающих в других областях здравоохранения, отметил, что в регионе не развиваются высокотехнологичные методы реабилитации; практически такой же процент респондентов (31,5%) отметили низкую доступность реабилитационных услуг. Процент респондентов, указавших на неэффективность работы системы выявления и учета детей-инвалидов в регионе, в группе работающих в области реабилитации был в 3 раза ниже, чем в группе специалистов, работающих в других областях медицины (5,5% и 16,6% соответственно).

Эксперты отметили значительные различия в уровне доступности и кадрового обеспечения медицинской реабилитации в регионах РФ (табл. 3).

Считают налаженной и эффективно работающей систему выявления и учета детей-инвалидов 19,4% опрошенных специалистов Северо-Западного федерального округа. Среди субъектов, входящих в состав Северо-Западного федерального округа, наибольшая доля положительных оценок существующей системе была у специалистов из Ленинградской и Архангельской областей (26,0% и 25,0% соответственно).

Абсолютно противоположное мнение имели большая часть (23,6%) респондентов Южного федерального округа, а среди субъектов, входящих в состав округа, наибольший удельный вес (37,5%) специалистов, указавших на неэффективность системы, отмечался в Республике Крым.

На соблюдение преемственности лечения и реабилитации указали 15,8% специалистов Северо-Западного федерального округа (21,6% — в Ленинградской области, 20,5% — в Архангельской области и только 4,4% — в Санкт-Петербурге). Как

наиболее проблемную ситуацию оценили 22,1% специалистов Южного федерального округа, которые считают недостаточной преемственность медицинских организаций в оказании реабилитационной помощи (в Республике Крым — 35,0%).

Отсутствие единой системы подготовки врачебных кадров для медицинской реабилитации отметили все участники исследования. Так считают 26,7% специалистов из Южного федерального округа (наибольшая доля таких мнений (41,9%) была у респондентов из Республики Крым) и 19,1% — Северо-Западного федерального округа (28,0% — в Ленинградской области, 18,2% — в Архангельской области).

Каждый пятый специалист Северо-Западного федерального округа (20,9%) не считает, что в регионе развиваются высокие технологии; 22,0% — не считают помощь доступной для всех детей; только 12,2% считают, что качество и перечень услуг реабилитации непрерывно повышаются. Еще выше (26,7%) был удельный вес специалистов Южного федерального округа, считавших, что в регионе не развиваются высокие технологии (так считают и 16,7% специалистов Центрального федерального округа).

Несмотря на активность респондентов, выраженную в ответах практически на все вопросы анкеты, только 75,3% высказали ряд предложений о том, каким образом можно повысить эффективность реабилитации детей с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы, в том числе инфекционного генеза.

Естественно, что предложения специалистов в первую очередь основываются на реальных про-

Таблица 3

Оценка организации оказания реабилитационной помощи специалистами, работающими и не работающими в области медицинской реабилитации

Показатели	Работают в области реабилитации детей	Работают в других областях медицины	Статистическая значимость различия
Система выявления и учета детей в регионе инвалидов налажена и эффективно работает	5,5	16,6	$\chi^2 = 31,2$ $p < 0,01$
Обеспечение преемственности непрерывности лечения и реабилитации служб: стационарных, амбулаторных	7,1	14,5	$\chi^2 = 13,2$ $p < 0,01$
В регионе хватает подготовленных врачей для осуществления в полном объеме качественной реабилитационной помощи детям	21,2	23,5	$\chi^2 = 0,6$ $p > 0,05$
В регионе хватает среднего медицинского персонала для осуществления в полном объеме качественной реабилитационной помощи детям	20,1	18,7	$\chi^2 = 0,2$ $p > 0,05$
В регионе развиваются высокотехнологичные методы реабилитационной помощи детям	17,8	33,2	$\chi^2 = 27,5$ $p < 0,01$
Требуемые реабилитационные мероприятия доступны любому ребенку	20,4	31,5	$\chi^2 = 12,9$ $p < 0,01$
Качество и перечень реабилитационных услуг в регионе все время увеличивается	15,2	25,3	$\chi^2 = 13,8$ $p < 0,01$

блемах их практической деятельности, поэтому неудивительно, что предложения специалистов в основном касались двух направлений: организационно-управленческие и технологические (связанные с внедрением новых (для данного учреждения) видов и методов реабилитации, которые можно в целом обозначить как «интерактивные индивидуальные обучающие программы с биологической обратной связью» (почти 2/3 (63,2 на 100 опрошенных) из всех предложений).

Кроме того, специалисты предлагают предпринять следующие меры по повышению эффективности оказания реабилитационной помощи детям с заболеваниями центральной и периферической нервной системы: увеличить финансирование и материально-техническое обеспечение медицинских организаций (19,5 на 100 респондентов); решить вопрос с подготовкой реабилитологов для работы с данным контингентом больных детей (подготовка специалистов по эрготерапии, физиотерапевтов и включение их в штаты отделений реабилитации); расширение сети медицинских реабилитационных центров (15,8 на 100 респондентов); улучшить доступность санаторно-курортного лечения на бюджетной основе.

Экспертами были выявлены значительные отличия в значимости тех или иных проблем организации реабилитации детей с заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы, в особенности возникших как осложнения после перенесенных инфекций, в зависимости от региона проживания опрошенных специалистов.

По мнению экспертов, более эффективной оказалась действующая система организации реабилитации детей в Северо-Западном федеральном округе. Так, наибольшая доля специалистов Северо-Западного федерального округа считают, что в регионе полностью обеспечена преемственность лечения и реабилитации, система выявления и учета инвалидов налажена и эффективно работает на практике. При этом обращает на себя внимание тот факт, что тяжелая ситуация с подготовленными врачебными кадрами в системе реабилитации отмечена специалистами независимо от региона проживания.

Эксперты отметили, что вопрос разработки и использования высоких реабилитационных технологий также был затронут всеми специалистами. Каждый пятый специалист Северо-Западного федерального округа (20,9%) не считает, что в регионе развиваются высокие технологии. Считают недостаточным развитие высоких технологий 26,7% специалистов Южного федерального округа.

Предложения специалистов по повышению эффективности реабилитации детей с церебральным параличом, заболеваниями центральной и/или периферической нервной системы в основном касались двух направлений: организационно-управ-

ленческие и технологические (связанные с внедрением новых (для данного учреждения) видов и методов реабилитации).

Эксперты отметили необходимость увеличения финансирования и материально-технического обеспечения медицинских организаций, решения вопроса с подготовкой врачей по реабилитационной медицине для работы с данным контингентом больных детей (подготовка специалистов по эрготерапии, физиотерапевтов и включение их в штаты отделений реабилитации), расширения сети медицинских реабилитационных центров и улучшения доступности санаторно-курортного лечения на бюджетной основе; необходимость разработки клинических рекомендаций по реабилитации детей после перенесенных инфекционных заболеваний.

Заключение

Проведенная экспертная оценка выявила существенные различия в организации процесса медицинской реабилитации детей с заболеваниями нервной системы, в том числе после перенесенных инфекций, в разных регионах России.

Несмотря на выявленные региональные отличия по оказанию реабилитационной помощи детям, существуют и общие, не решенные на сегодняшний день вопросы. К ним относятся: отсутствие единых требований к процессу организации помощи по медицинской реабилитации детям; позднее начало реабилитационных мероприятий; отсутствие преемственности в мероприятиях по медицинской реабилитации на разных этапах; отсутствие обоснованности выбора методов реабилитации, инструмента контроля изменения состояния пациента, эффективности используемых методов и программ реабилитации; использование устаревших программ реабилитации и программ подготовки кадров; неэффективные модели организации проведения мероприятий по медицинской реабилитации; смешивание задач и моделей профилактической и реабилитационной медицины; отсутствие специальной информации для родителей, осуществляющих уход за детьми в процессе реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Стратегия развития здравоохранения Российской Федерации на долгосрочный период 2015–2030 гг. Электронный документ — URL: <https://gigabaza.ru/doc/153687.html> (дата обращения 17.04.2018).
2. Руководство по инфекционным болезням : в 2 кн. / под ред. Ю.В. Лобзина и К.В. Жданова. — Кн. 1. — СПб.: Фолиант, 2011. — 659 с.
3. Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний в свете представлений международной классификации функционирования, ограниче-

ний жизнедеятельности и здоровья / Н.В. Скрипченко [и др.] // Педиатр. — 2015. — Т. 6, № 3. — С. 41–47.

4. Лобзин, Ю.В. Медицинская реабилитация инфекционных больных и динамический контроль за переболевшими / Ю.В. Лобзин, В.И. Захаров. — СПб.: Изд-во СЗГМУ И.И. Мечникова, 2015. — 184 с.

5. Клишкин, А.В. Резистентность к ишемии двигательных аксонов у детей при серозном менингите и синдроме Гийена — Барре / А.В. Клишкин, В.Б. Войтенков, Н.В. Скрипченко // Физиология человека. — 2015. — Т. 41, № 2. — С. 85–90.

6. Опыт применения роботизированной механотерапии в реабилитации детей с двигательными нарушениями различного генеза // Ю.В. Лобзин [и др.] // Медицина экстремальных ситуаций. — 2015. — № 1 (51). — С. 22–26.

7. Diagnostic transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in children with acute transverse myelitis/ Voitenkov V.B., Klimkin A.V., Skripchenko N.V. et al. // Spinal Cord. — 2016. — 54(3). — P. 226–228.

8. Global research priorities for infections that affect the nervous system/ Chandy C. John, H1 ne Carabin, Silvia M. Montano et al. // Nature. — 2015. — 527(7578). — P. 178–186.

9. New trends in rehabilitation of children with ENT disorders// R. Bovo, P. Trevisi, E. Zanoletti et al. // Acta Otorhinolaryngol Ital. — 2017. — 37(5). — P. 355–367.

10. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации / А.А. Баранов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2012. — Т. 91, № 3. — С. 9–14.

11. Лобзин, Ю.В. Состояние инфекционной заболеваемости у детей в Российской Федерации / Ю.В. Лобзин, Л.Н. Коновалова, Н.В. Скрипченко // Медицина экстремальных ситуаций. — 2017. — Т. 60, № 2. — С. 8–22.

12. Иванова, Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития / Г.Е. Иванова // Consilium Medicum. — 2016. — № 13. — С. 9–13.

13. Клинико-эпидемиологические аспекты генерализованной менингококковой инфекции у детей и подростков Санкт-Петербурга / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 1. — С. 19–25.

14. 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.

15. Иванова, Г.Е. О подготовке кадров в области медицинской реабилитации. Врач по физической и реабилитационной медицине / Г.Е. Иванова // Вестник восстановительной медицины. — 2017. — № 2 (78). — С. 4–9.

16. Прилипко, Н.С. Анализ работы реабилитационных медицинских учреждений здравоохранения Российской Федерации / Н.С. Прилипко, Е.Л. Поважная // Вестник восстановительной медицины. — 2012. — № 4. — С. 2–5.

References

1. Strategiya razvitiya zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii na dolgosrochnnyy period 2015–2030 gg. [Internet]. (cited 2018 Apr.18). Available from: <https://gigabaza.ru/doc/153687.html> (in Russian).

2. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam, edited by Yu.V.Lobzin and K.V.Zhdanov. Saint-Petersburg; 2017. (in Russian).

3. Skripchenko N.V., Pronina E.V., Lepikhina T.G. Meditsinskaya reabilitatsiya detey-rekonvalescentov infektsionnykh zabolevaniy v svete predstavleniy mezhdunarodnoy klassifikatsii funktsionirovaniya, ogranicheniy zhiznedeyatel'nosti i zdorov'ya. Pediatr. 2015; 6(3): 41-47 (in Russian).

4. Lobzin Yu.V., Zaharov V.I. Meditsinskaya reabilitatsiya infektsionnykh bol'nykh i dinamicheskiy kontrol' za perebolevshimi: Monograph. Saint Petersburg: Publishing house of North Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 2015. (in Russian).

5. Klimkin A.V., Voitenkov V.B., Skripchenko N.V. Rezistentnost' k ishemii dvigatel'nykh aksonov u detey pri seroznom meningite i sindrome Giyena — Barre. Fiziologiya cheloveka. 2015; 41(2): 185-189 (in Russian).

6. Lobzin Yu.V., Ivanova M.V., Skripchenko N.V., Pulman N.F., Voitenkov V.B., Naidin E.Yu. Opyt primeneniya robotizirovannoy mekhanoterapii v reabilitatsii detey s dvigatel'nyimi narusheniyami razlichnogo geneza. Meditsina ekstremal'nykh situatsiy. 2015; 1(51): 22-26 (in Russian).

7. Voitenkov V.B., Klimkin A.V., Skripchenko N.V., Pulman N.F., Ivanova M.V. Diagnostic transcranial magnetic stimulation as a prognostic tool in children with acute transverse myelitis. Spinal Cord. 2016; 3: 226-228.

8. Chandy C. John, H1 ne Carabin, Silvia M. Montano, Paul Bangirana, Joseph R. Zunt. Global research priorities for infections that affect the nervous system. Nature. 2015 Nov 19; 527(7578): S178–S186.

9. R. Bovo, P. Trevisi, E. Zanoletti, D. Cazzador, T. Volo, E. Emanuelli, and A. Martini. New trends in rehabilitation of children with ENT disorders. Acta Otorhinolaryngol Ital. 2017 Oct; 37(5): 355–367.

10. Baranov A.A. Sostoyanie zdorov'ya detey v Rossiyskoy Federatsii. Peditriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2012; 91(3): 9-14 (in Russian).

11. Lobzin Yu.V., Konovalova L.N., Skripchenko N.V. Sostoyanie infektsionnoy zabolevaemosti u detey v Rossiyskoy Federatsii. Medicina ekstremalnih situatsiy. 2017; 60(2): 8-22 (in Russian).

12. Ivanova G.E. Meditsinskaya reabilitatsiya v Rossii. Perspektivy razvitiya. Consilium Medicum. 2016; 13: 9-13 (in Russian).

13. Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Ivanova M.V. et al. Kliniko-epidemiologicheskie aspekty generalizovannoy meningokokkovoy infektsii u detey i podrostkov Sankt-Peterburga. Zhurnal Infektologii. 2016; 8(1): 19-25 (in Russian).

14. Ekusheva E.V., Filatova E.G. Vliyanie komorbidnykh zabolevaniy na techenie migreni i podkhody k terapii. Russian Medical Journal. 2017; 25(4): 1790-1795 (in Russian).

15. Ivanova G.E., Belkin A.A., Belyayev A.F. O podgotovke kadrov v oblasti meditsinskoy reabilitatsii. Vrach po fizicheskoy i reabilitatsionnoy meditsine. Vestnik vosstanovitelnoy medicini. 2017; 2(78): 4-9 (in Russian).

16. Prilipko N.S., Povazhnaya E.L. Analiz raboty reabilitatsionnykh meditsinskikh uchrezhdeniy zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Vestnik vosstanovitelnoy medicini. 2012; 4: 2-5 (in Russian).

Автор:

Самойлова Ирина Геннадьевна — главный врач Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., доцент; тел. 8(812)234-12-67, e-mail: klinika@niidi.ru

РАЦИОНАЛЬНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТОДИКИ ФОТОХРОМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Н.В. Гончар^{1,2}, В.В. Кирьянова¹, Т.Г. Лепихина², И.В. Раздьяконова², С.Г. Григорьев^{2,3}, Н.В. Скрипченко^{2,4}

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

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

⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Rationality of the using of photochromotherapy in the complex treatment of acute intestinal infections in children

N.V. Gonchar^{1,2}, V.V. Kir'yanova¹, T.G. Lepikhina², I.V. Razd'yakonova², S.G. Grigor'ev^{2,3}, N.V. Skripchenko^{2,4}

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

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель — обоснование рациональности использования монохроматического поляризованного некогерентного оптического излучения (фотохромотерапии) на область живота в качестве дополнения стандартной базисной медикаментозной программы лечения острых кишечных инфекций у детей.

Материалы и методы. Наблюдали 26 детей с острыми кишечными инфекциями от 6 месяцев до 12 лет в период стационарного лечения. В группе сравнения ($n=11$) дети получали стандартную терапию ОКИ, включающую диетотерапию, регидратацию, сорбенты, пробиотики или пребиотики, а также по показаниям этиотропные препараты. В основной группе пациенты ($n=15$) дополнительно к стандартной базисной медикаментозной терапии получали фотохромотерапию в виде воздействия на область живота монохроматическим поляризованным некогерентным оптическим излучением от аппарата «Bioptron» с фильтром синего спектра с расстояния 2–3 см лабильно по ходу кишечника. Длительность фотохромотерапии составляла 5 минут, курс лечения включал 4–5 сеансов по 1 разу в сутки. Эффективность использованных схем терапии в группах оценивали по длительности заболевания, длительности лечения в стационаре, динамике изменений в клиническом анализе крови к моменту выписки.

Результаты. Установлено преимущество методики с дополнением стандартного базисного медикаментозного лечения острых кишечных инфекций фотохромотерапией. В основной группе пациентов наблюдалась значительно меньшая длительность заболевания ($9,1 \pm 0,8$ дней) по сравнению с группой сравнения ($10,2 \pm 1,5$ дней; $p=0,02$) за счет повышения неспецифической реактивности организма на фоне активного снижения выраженности системного воспалительного

Abstract

Aim. The objective of the study was to substantiate the rationality of using monochromatic polarized incoherent optical radiation (photochromotherapy) on the abdomen as a supplement to the standard program for the treatment of acute intestinal infections in children.

Material and methods. Twenty-six children with acute intestinal infections from 6 months to 12 years old were observed during inpatient treatment. In the comparison group ($n = 11$), children received standard therapy, including diet therapy, rehydration, sorbents, probiotics or prebiotics, as well as indications for etiotropic drugs. In the main group, patients ($n = 15$) in addition to standard therapy received photochromotherapy as an effect on the abdomen with monochromatic polarized incoherent optical radiation from the Bioptron apparatus with a blue filter at a distance of 5 cm labile along the bowel. The duration of photochromotherapy was 5 minutes, the course of treatment included 4-5 sessions 1 time per day. The effectiveness of the therapy regimens used in the groups was assessed by the duration of the disease, the length of inpatient treatment, the dynamics of changes in the clinical blood test at the time of discharge.

Results. The advantage of the technique with the addition of standard treatment of acute intestinal infections by photochromotherapy was established. In the main group of patients, the duration of the disease was significantly shorter ($9,1 \pm 0,8$ days) compared to the comparison group ($10,2 \pm 1,5$ days, $p=0,02$) against the background of a significant decrease in the severity of inflammatory manifestations in the hemogram in form of a decrease in thrombocytosis.

Conclusion. The obtained data make it possible to recommend the method of photochromotherapy in the complex therapy of intestinal infections of various etiologies in children older than 6 months.

ответа, что проявилось в достоверно более высоком значении нормального среднего уровня СОЭ, менее высокой частоте тромбоцитоза и нормальном среднем уровне количества тромбоцитов в гемограмме к моменту выписки из стационара в противовес относительно повышенному количеству тромбоцитов у детей группы сравнения.

Заключение. Полученные данные позволяют рекомендовать методику фотохромотерапии в составе комплексной терапии кишечных инфекций различной этиологии у детей старше 6 месяцев.

Ключевые слова: дети, острые кишечные инфекции, терапия, фотохромотерапия.

Введение

Проблема заболеваемости кишечными инфекциями и летальности от них остается одной из самых актуальных в педиатрии и инфектологии. В мире ежегодно регистрируется более 1 млрд диарейных заболеваний, и около 5 млн детей умирают от острых кишечных инфекций (ОКИ). Наиболее высокие показатели летальности при ОКИ отмечаются у детей первых лет жизни. Ротавирус, калицивирус, энтеропатогенные и энтеротоксигенные кишечные палочки вызывают более половины всех случаев смерти от диареи у детей младше 5 лет [1]. Традиционная медикаментозная этиотропная и патогенетическая терапия кишечных инфекций у детей в настоящее время не всегда достаточно действенна в связи с невысокой эффективностью имеющихся противовирусных препаратов и нарастающей резистентностью бактериальных возбудителей к антибиотикам [2, 3]. Необходима разработка и внедрение новых, в том числе немедикаментозных методов лечения ОКИ в детском возрасте, направленных на ускорение выздоровления, предупреждение осложнений и улучшение исходов инфекционного заболевания. Физиотерапевтические методы в лечении кишечных инфекций используются весьма ограниченно [4, 5].

В Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) ФМБА России накоплен богатый опыт лечения детей различного возраста с кишечными инфекциями не только в остром периоде, но и в периоде реконвалесценции на основе своевременного адекватного применения медикаментозных и немедикаментозных методов.

Цель исследования — обоснование рациональности использования монохроматического поляризованного некогерентного оптического излучения (фотохромотерапии) на область живота в качестве дополнения стандартной программы лечения острых кишечных инфекций у детей.

Key words: children, acute intestinal infections, therapy, photochromotherapy.

Материалы и методы

Представленные в работе материалы основаны на данных наблюдения процесса лечения 26 детей обоего пола в возрасте от 6 месяцев до 12 лет по поводу ОКИ средней тяжести в специализированном отделении кишечных инфекций ДНКЦИБ ФМБА России в период 2016–2017 гг. Верификацию этиологии ОКИ осуществляли при помощи бактериологического и молекулярно-генетического исследования фекалий (ПЦР с применением набора реагентов «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL») в лаборатории отдела молекулярной эпидемиологии и микробиологии ДНКЦИБ ФМБА России.

Стандартное лабораторное обследование пациентов включало клинический анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, микроскопическое исследование кала на яйца гельминтов и простейшие, биохимическое исследование крови с определением общего белка, уровня мочевины, креатинина, трансаминаз, амилазы, глюкозы, холестерина, основных электролитов. Стандартное инструментальное обследование пациентов включало ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости. Консультацию пациентов врачами-специалистами (ЛОР, окулист, невропатолог, хирург) проводили по показаниям. Клиническое наблюдение детей в круглосуточном стационаре осуществляли ежедневно, проводили оценку выраженности и длительности сохранения клинических симптомов ОКИ: диареи, рвоты, тошноты, лихорадки и нарушений общего состояния.

Настоящее исследование проводилось как открытое проспективное сравнительное контролируемое испытание.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: 1) острый период ОКИ средней тяжести, подтвержденной клинико-лабораторными методами на основании действующих клинических рекомендаций и стандартов диагностики; 2) отсутствие тяжелой органической патологии различных органов и систем; 3) согласие родителей детей на использования принципа

случайности при назначении лечения. Критерием исключения пациентов из исследования служило несоблюдение протокола. Все родители тех пациентов, которые удовлетворяли критериям включения и согласились на участие в исследовании, подписали информированное согласие, соответствующее требованиям основ законодательства № 5487-1 от 22 июля 1993 г. «Об охране здоровья граждан» и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. При выполнении исследования были соблюдены принципы прав и свобод личности, гарантированные статьями 21 и 22 Конституции Российской Федерации.

Наблюдаемые пациенты составили 2 эквивалентные группы, образованные по принципу центральной рандомизации. В группе сравнения ($n=11$) дети получали стандартную базисную терапию ОКИ, включающую диетотерапию, регидратацию по тяжести состояния (оральная регидратация низкоосмолярными растворами и инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами), применение с патогенетической целью сорбентов, пробиотиков или пребиотиков, а также по показаниям этиотропные антибактериальные или противовирусные препараты. В основной группе пациенты ($n=15$) дополнительно к стандартной базисной медикаментозной терапии получали фотохромотерапию в виде воздействия на область живота монохроматическим поляризованным некогерентным оптическим излучением от аппарата «Bioptron» (удельная мощность 40 мВт/см², плотность потока световой энергии в минуту — 2,4 Дж/см²) с фильтром синего спектра с расстояния 2–3 см лабильно по ходу кишечника. Длительность данной физиотерапевтической процедуры составляла 5 мин, курс лечения включал 4–5 сеансов по 1 разу в сутки в дневное время через 2 ч после приема пищи.

В качестве критериев выздоровления использовали следующие клинические показатели: отсутствие жалоб на диспептические расстройства; нормализация характера стула, температуры тела, аппетита, массы тела; положительная динамика

лабораторных данных, а именно гемограммы, копрограммы, общего анализа мочи, биохимического анализа крови.

Эффективность использованных схем терапии в группах пациентов оценивали по длительности заболевания, длительности лечения в условиях круглосуточного стационара, динамике изменений в клиническом анализе крови к моменту выписки из стационара, отражающих реакции системного воспалительного ответа [6].

Каждому участнику исследования был присвоен индивидуальный код, по которому он числился в электронной базе данных. Изучаемые клинические и параклинические показатели были адаптированы для математической обработки, проанализированы в группах и сопоставлены между группами с использованием адекватных статистических методов. В качестве практического инструмента для проведения вычислительных экспериментов применяли пакеты программ статистического анализа Statistica for Windows v. 7 и Microsoft Excel 2000. Сравнение анализируемых показателей 2 групп проводили с использованием параметрических и непараметрических методов с определением *t*-критерия Стьюдента, критерия серий Вальда — Вольфовица, *U*-критерия Манна — Уитни, критерия согласия Колмогорова — Смирнова. Оценку изменений показателей в каждой группе в связанных выборках оценивали по *T*-критерию Вилкоксона. Анализ таблиц сопряженности проводили с использованием критерия Пирсона χ^2 . Достоверными считали результаты с уровнем значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Группы пациентов с ОКИ по исходным характеристикам (полу, возрасту, частоте проявлений клинической симптоматики заболевания) были сопоставимы между собой (табл. 1).

Клиническая картина ОКИ в наблюдаемых группах пациентов была однотипной ($p>0,05$). Так, признаки гастроэнтерита отмечались у 8 (72,7%) детей группы сравнения и 11 (73,3%) детей основ-

Таблица 1

Характеристика наблюдаемых групп детей и частоты проявлений ОКИ

Признаки	Группа сравнения	Группа основная	Уровень значимости, <i>p</i>
Мальчики (абс. число; %)	6 (54,5)	9 (60,0)	$>0,05$
Девочки (абс. число; %)	5 (45,5)	6 (40,0)	$>0,05$
Средний возраст (лет; $M\pm m$)	$1,9\pm 0,5$	$3,2\pm 1,4$	0,21
Диарея (абс. число; %)	10 (90,9)	9 (60,0)	0,08
Рвота (абс. число; %)	7 (63,6)	11 (73,3)	0,60
Метеоризм (абс. число; %)	5 (45,5)	10 (66,7)	0,28
Абдоминальный болевой синдром (абс. число; %)	4 (36,4)	8 (53,3)	0,39

ной группы; гастроэнтероколит был выявлен у 3 (27,3%) детей группы сравнения и 1 (6,7%) ребенка основной группы; энтероколит наблюдался у 1 (9,1%) ребенка группы сравнения и 3 (20,0%) детей основной группы.

Число дней болезни детей до поступления в стационар в группе сравнения ($4,6 \pm 1,2$) в основной группе ($3,1 \pm 0,5$) достоверно не отличалось.

Распределение пациентов в зависимости от этиологии ОКИ в обеих группах оказалось однородным ($p > 0,05$). Вирусная этиология (рота-, норо-, астровирусная) была установлена у 5 (45,5%) детей группы сравнения и 6 (40,0%) детей основной группы; бактериальная этиология (сальмонеллез, кампилобактериоз) — у 3 (27,3%) и 1 (6,7%) детей соответственно. ОКИ, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами (клебсиелла, золотистый стафилококк и др.), были диагностированы у 1 (9,1%) ребенка группы сравнения и 2 (13,3%) детей основной группы. ОКИ неустановленной этиологии имели место у 2 (18,2%) больных группы сравнения и у 6 (40%) больных основной группы.

Иначе говоря, группы пациентов были практически эквивалентны по частоте диагностики клинических синдромов ОКИ, длительности госпитального этапа лечения и этиологии и тяжести заболевания.

В то же время при сравнении групп по частоте сопутствующих заболеваний при поступлении детей в стационар оказалось, что острая респираторная инфекция несколько реже отмечалась в группе сравнения: у 1 (9,1%) ребенка группы сравнения и 5 (33,3%) детей основной группы ($p > 0,05$). Кроме

того, у 1 (6,7%) ребенка основной группы, помимо ОКИ, была также диагностирована внезапная экзантема, вызванная вирусом герпеса 6-го типа. Эти данные свидетельствовали об относительно несколько более выраженной тяжести инфекционного процесса в основной группе на момент начала исследования, что подтверждалось наличием у трех пациентов следующих неблагоприятных признаков: фебрильных судорог у 1 (6,7%) ребенка, гепатоспленомегалии и мезаденита — у 1 (6,7%) и нейтропении — у 1 (6,7%).

По данным оценки эффективности двух использованных программ терапии в остром периоде ОКИ у детей было установлено преимущество методики с дополнением стандартной базисной медикаментозной схемы лечения физиотерапевтическим методом, а именно фотохромотерапией.

В таблице 2 приведены результаты оценки эффективности лечения по данным основных клинико-лабораторных показателей в группах детей в динамике наблюдения: при поступлении (I) и при выписке из круглосуточного стационара (II).

Как видно из представленных в таблице 2 данных, у детей основной группы наблюдалось значительно меньшая длительность заболевания, чем у детей группы сравнения. Кроме того, при исходно нормальном количестве тромбоцитов в обеих группах пациентов в динамике наблюдения в группе сравнения среднее количество тромбоцитов превышало уровень нормы и было достоверно выше, чем в основной группе, что свидетельствовало о более выраженном уменьшении воспалительных изменений в гемограмме у детей

Таблица 2

Основные клинико-лабораторные показатели эффективности проводимого лечения у детей наблюдаемых групп ($M \pm m$)

Признаки	Группа сравнения	Группа основная	Уровень значимости, p
Длительность лечения в круглосуточном стационаре, дней	$6,0 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,7$	1,00
Длительность болезни, дней	$10,2 \pm 1,5$	$9,1 \pm 0,8$	0,024
Количество лейкоцитов в гемограмме (I), $10^9/\text{л}$	$12,0 \pm 2,1$	$10,7 \pm 1,3$	0,59
Количество лейкоцитов в гемограмме (II), $10^9/\text{л}$	$8,0 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,7$	0,99
Количество нейтрофилов в гемограмме (I), %	$56,2 \pm 4,9$	$59,3 \pm 6,3$	0,71
Количество нейтрофилов в гемограмме (II), %	$28,0 \pm 4,2$	$35,3 \pm 4,0$	0,23
Уровень гемоглобина в гемограмме (I), г/л	$124,1 \pm 4,1$	$124,9 \pm 3,1$	0,88
Уровень гемоглобина в гемограмме (II), г/л	$119,6 \pm 3,2$	$127,6 \pm 3,9$	0,14
Количество тромбоцитов в гемограмме (I), $10^9/\text{л}$	$369,2 \pm 29,9$	$298,4 \pm 23,5$	0,07
Количество тромбоцитов в гемограмме (II), $10^9/\text{л}$	$422,5 \pm 49,9$	$293,0 \pm 36,6$	0,031, 3 0,042
Уровень СОЭ (I), мм/ч	$9,9 \pm 2,0$	$9,4 \pm 1,4$	0,82
Уровень СОЭ (II), мм/ч	$8,6 \pm 1,5$	$10,5 \pm 2,1$	0,024

Использованные параметрические и непараметрические статистические методы:

1 — t -критерий Стьюдента, 2 — U -критерий Манна — Уитни, 3 — критерий согласия Колмогорова — Смирнова, 4 — критерий серий Вальда — Вольфовица.

[7], получавших дополнительно к основной фотохромотерапию. Действительно, к моменту выписки из стационара в основной группе умеренное повышение количества тромбоцитов имело место у 13,3% пациентов, в группе сравнения — у 27,3%. Установлено также достоверно более высокое значение нормального среднего уровня СОЭ при выписке из стационара детей основной группы, что сопровождалось менее частым наличием низких его значений, указывающих на отсутствие полного восстановления неспецифической реактивности, у 20% против 27,3% в группе сравнения [8].

Сравнение эффективности использованных программ терапии по данным оценки показателей гемограмм в связанных выборках по Т-критерию Вилкоксона (при поступлении в стационар и при выписке) в каждой группе пациентов выявило положительные изменения, при этом статистически достоверное изменение было уставлено только в отношении снижения относительного количества нейтрофилов в гемограмме (в основной группе с уровнем значимости $p=0,03$, в группе сравнения с уровнем значимости $p=0,01$), что свидетельствовало о стихании воспаления и процессе выздоровления, обеспеченного комплексным лечением детей в стационаре.

Следует отметить, что в ходе проведения исследований эффективности фотохромотерапии ни у одного из пролеченных детей с ОКИ не наблюдалось каких-либо нежелательных явлений, связанных с неадекватной реакцией организма на данный метод.

Заключение

Физиотерапия обладает неоспоримыми лечебными эффектами у пациентов с различной патологией. Современные физиотерапевтические методы, появившиеся в последние 20 лет, могут быть использованы на разных этапах инфекционного процесса: в остром периоде и в периоде реконвалесценции — для уменьшения тяжести заболевания и предупреждения осложнений.

Фотохромотерапия — метод лечения светом и цветом, используется в профилактических и лечебных целях у взрослых и детей [9]. Светодиодное излучение синего цвета обладает иммуномодулирующими, бактерицидными, противовоспалительными свойствами [10].

Наши исследования показали, что использование фотохромотерапии в виде воздействия на область живота монохроматическим поляризованным некогерентным оптическим излучением синего цвета дополнительно к стандартной базисной медикаментозной схеме лечения кишечных инфекций у детей позволяет сократить длительность заболевания за счет повышения неспеци-

фической реактивности организма на фоне активного снижения выраженности системного воспалительного ответа, что проявилось достоверно более высоким значением нормального среднего уровня СОЭ, менее высокой частотой тромбоцитоза и нормальным средним уровнем количества тромбоцитов в гемограмме к моменту выписки из стационара в противовес относительно повышенному количеству тромбоцитов у детей группы сравнения. Полученные данные позволяют рекомендовать методику фотохромотерапии в составе комплексной терапии кишечных инфекций различной этиологии у детей старше 6 месяцев.

Литература

1. Lanata C.F. [et al.] Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013;8(9): e72788.
2. Шаджалимова, М.С. Клиническая картина и лечение острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / М.С. Шаджалимова // Казанский медицинский журнал. — 2015. — Т. 96, № 1. — С. 37–42.
3. Саламова, Л.В. Актуальные проблемы фармакотерапии острых кишечных инфекций у детей на этапе стационарного лечения / Л.В. Саламова, И.Н. Айро (Андреева) // Новая наука. Современное состояние и пути развития. — 2016. — Т. 4, № 4. — С. 191–196.
4. Возницкая, О.Э. Применение физических факторов при острой кишечной инфекции / О.Э. Возницкая // Вестник Челябинской клинической больницы. — 2008. — Т. 2, № 2. — С. 52–53.
5. Khvorostukhina AI, Shuldyakov AA, Brill GE, Zaytseva LA. Usage of low power laser irradiation in the complex treatment of acute intestinal infections. In: Proceedings of SPIE — The International Society for Optical Engineering Saratov Fall Meeting 2001: Optical Technologies in Biophysics and Medicine III; editors: VV. Tuchin, Saratov State University, Saratov, Russian Federation. Saratov; 2002. P. 413-7.
6. Гончар, Н.В. Вторичные реакции системного и местного воспалительного ответа при инфекционных диарейных заболеваниях у детей / Н.В. Гончар, Л.А. Кириленко, И.В. Раздьяконова // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 56.
7. Свистунова, Н.В. Сравнительный анализ клинических особенностей гриппа A(H1N1) и гриппа B у госпитализированных больных / Н.В. Свистунова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2013. — Т. 11, № 1. — С. 27–32.
8. Анищенко, Е.В. Физическое развитие и динамика лабораторных показателей у ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-экспонированных детей / Е.В. Анищенко, Е.А. Красавцев // Клиническая инфектология и паразитология. — 2013. — Т. 4, № 7. — С. 96–104.
9. Богданова, М.А. Методы физиотерапии в коррекции вегетативной дисфункции у подростков с хроническим гастродуоденитом / М.А. Богданова, А.Н. Узунова, С.Ю. Петрунина // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. — 2010. — № 3. — С. 27–29.
10. Кузнецов, Н.И. Физиотерапевтические методы восстановительного лечения и реабилитации детей с инфекционными заболеваниями / Н.И. Кузнецов, Н.В. Скрипченко, М.К. Ушкова // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 5–11.

References

1. Lanata C.F., Fischer-Walker C.L., Olascoaga A.C. et al. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF. Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review. PLoS One. 2013;8(9): e72788.
2. SHadzhahimova M.S. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2015;96(1):37-42. (In Russian).
3. Salamova L.V., Ajro (Andreeva) I.N. Novaya nauka: Sovremennoe sostoyanie i puti razvitiya. 2016;4(4):191-196. (In Russian).
4. Voznickaya O.EH. Vestnik CHelyabinskoy klinicheskoy bol'nicy. 2008;2(2):52-53. (In Russian).
5. Khvorostukhina A.I., Shuldyakov A.A., Brill G.E., Zaytseva L.A. Usage of low power laser irradiation in the complex treatment of acute intestinal infections. Proceedings of SPIE – The International Society for Optical Engineering Saratov Fall Meeting 2001: Optical Technologies in Biophysics and Medicine III; editors: V.V. Tuchin, Saratov State University, Saratov, Russian Federation. Saratov. 2002; 413-417.
6. Gonchar N.V., Kirilenko L.A., Razd'yakonova I.V. ZHurnal infektologii. 2014;6(3):56. (In Russian).
7. Svistunova N.V., Baranova I.P., Zykova O.A., Fedorova O.V. Infekcionnye bolezni. 2013;11(1):27-32. (In Russian).
8. Anishchenko E.V., Krasavcev E.L. Klinicheskaya infektologiya i parazitologiya. 2013;4(7):96-104. (In Russian).
9. Bogdanova M.A., Uzunova A.N., Petrunina S.YU. Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya. 2010;3: 27-29. (In Russian).
10. Kuznecov N.I. ZHurnal infektologii. 2011; 3(3):5-11. (In Russian).

Авторский коллектив:

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

Кириянова Вера Васильевна — заведующая кафедрой физиотерапии и медицинской реабилитации Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; д.м.н., профессор; тел.: 8(812)555-08-48, e-mail: kiryanova_vv@mail.ru

Лепихина Татьяна Геннадьевна — врач отделения медицинской реабилитации, младший научный сотрудник отдела реабилитации и восстановительной терапии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7(962)725-81-23, e-mail: side-tf@yandex.ru

Раздьяконова Ирина Владимировна — заведующая отделением кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел. +7-921-755-40-35, e-mail: irinarazd@mail.ru

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

Скрипченко Наталия Викторовна — заместитель директора по науке Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; заведующая кафедрой инфекционных заболеваний ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-904-435-53-91, e-mail: snvi@yandex.ru

УРОВЕНЬ АДИПОНЕКТИНА И ВЫРАЖЕННОСТЬ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

А.Ф. Новикова, Д.Ю. Константинов, А.А. Суздальцев, А.Ф. Вербовой, О.В. Косарева
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Adiponectin level and severity of liver fibrosis in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome
A.F. Novikova, D.Yu. Konstantinov, A.A. Suzdaltsev, A.F. Verbovoj, O.V. Kosareva
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель исследования – определить значение уровня адипонектина у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом в зависимости от выраженности фиброза и гистологической активности в печени.

Материалы и методы. В исследование были включены 72 больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом. Всем пациентам проводили вычисление индекса массы тела, определение уровня адипонектина в сыворотке крови. Стадию фиброза печени и степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптатов, полученных при пункционной биопсии печени. Средний возраст в исследуемой группе составил $40,73 \pm 6,3$ лет. Преобладали пациенты с индексом массы тела $26-30$ кг/м – $61,1\%$. У всех пациентов имелось абдоминальное ожирение, гендерных различий в частоте выявления абдоминального ожирения не найдено. В $73,6\%$ случаях это были пациенты с умеренно выраженным или выраженным фиброзом печени; в $44,4\%$ – с умеренно выраженной и выраженной степенью гистологической активности. Среднее значение адипонектина составило $9,36 \pm 3,28$ мкг/мл. У больных ХГС с метаболическим синдромом выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по сравнению со здоровыми лицами. У женщин регистрировался более низкий уровень адипонектина по сравнению с мужчинами ($p < 0,05$). Была установлена обратная связь между массой тела и уровнем адипонектина. Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом снижался по мере прогрессирования стадии фиброза и выраженности степени активности патологического процесса в печени.

Ключевые слова: адипонектин, хронический гепатит С, метаболический синдром, фиброз печени, степень гистологической активности печени.

Введение

Вирусный гепатит С приобрел значение одной из глобальных проблем здравоохранения [1]. К клиническим особенностям гепатита С следует отнести высокую частоту хронизации процесса

Abstract

The purpose of the research is to determine the value of adiponectin levels in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome depending on the severity of fibrosis and histological activity in the liver.

Materials and methods. The research included 72 patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome. All patients underwent calculation of body mass index, determination of adiponectin level in serum. The stage of liver fibrosis and degree of histological activity was determined according to METAVIR scale based on histological research of biopsy specimens obtained at liver biopsy. The average age in the research group amounted to $40,73 \pm 6,3$ years. Prevailed patients with a body mass index of $26-30$ kg/m – $61,1\%$. All patients had abdominal obesity, the gender differences in the prevalence of abdominal obesity was not found. In 73.6% of cases, it was patients with moderate or severe liver fibrosis; $44,4\%$ – moderate-severe and severe degree of histological activity. The mean value of adiponectin is made up $9,36 \pm 3,28$ microgram /ml. Was an inverse relationship between body weight and adiponectin level. The patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome found a significant reduction in levels of adiponectin, compared with healthy people. In women were observed significantly lower adiponectin levels compared to men ($p < 0,05$). Feedback was installed between the body weight and level of adiponectin. Level of serum adiponectin in patients with chronic hepatitis c with metabolic syndrome decreased with the progression of fibrosis and severity of pathological process activity in the liver.

Key words: adiponectin, chronic hepatitis C, metabolic syndrome, liver fibrosis, degree of histological activity liver.

(85%). Прогрессирование хронического гепатита С (ХГС) в цирроз печени (20–30%) и гепатоцеллюлярную карциному (30–40%) приводит к инвалидизации, снижению продолжительности и качества жизни пациентов [2].

В настоящее время внимание клиницистов привлекает проблема метаболического синдрома (МС). Ассоциированные с МС состояния лежат в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, болезней печени и почек. В последнее время стало актуальным изучение влияния метаболического синдрома на течение хронической HCV-инфекции. Известно, что темпы формирования цирроза печени у больных ХГС обусловлены скоростью прогрессии фиброза печени [3]. К факторам, способствующим прогрессированию стадии фиброза печени, относят воспалительные изменения в ткани печени [4].

Среди факторов риска развития метаболического синдрома важная роль отводится абдоминальному ожирению [5]. Жировая ткань не только служит местом накопления и хранения энергетических субстратов, но и отвечает за синтез адипоцитами гормоноподобных веществ — провоспалительных адипокинов. Один из них — адипонектин (белок-регулятор важнейших метаболических и катаболических процессов, оксидативного стресса). Он оказывает влияние на углеводный и липидный обмен, участвует в регуляции кровяного давления, предотвращает возникновение воспалительных процессов в эндотелии кровеносных сосудов, смягчает повреждения, возникающие при ишемии и реперфузии сердечной мышцы [6]. Существует ряд работ, в которых изучался уровень адипонектина при различных патологических состояниях печени [4–8]. Однако имеются противоречивые данные по поводу взаимосвязи адипонектина с патоморфологическими изменениями ткани печени у больных ХГС с метаболическим синдромом.

Цель исследования — определить значение уровня адипонектина у больных ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от выраженности фиброза и гистологической активности в печени.

Задачи исследования

1. Выявить особенности содержания уровня адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом с различными стадиями фиброза печени.
2. Оценить показатель адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С в зависимости от степени гистологической активности печени.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 72 больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом, проходивших обследование и лечение в Самарском областном гепатологическом центре. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Диагноз ХГС был верифицирован по клинико-эпидемиологическим, биохимическим (параметры цитолиза, мезенхимального воспаления, холестаза) и серологическим (антиHCV+) данным. Также всем больным ХГС была определена вирусная нагрузка и генотип вируса гепатита С методом полимеразной цепной реакции. В 100% случаев был выявлен 1 генотип HCV в фазе репликации вируса, вирусная нагрузка составила от $2,5 \log_{10}$ МЕ/мл до $8,2 \log_{10}$ МЕ/мл. Больные в основном предъявляли жалобы на дискомфорт в правом подреберье, астенический синдром. Длительность заболевания ХГС составляла $7 \pm 2,6$ лет. Артериальная гипертензия была зарегистрирована у 35,7%, а сахарный диабет 2 типа — у 16,8% больных. Критерии включения были: возраст от 18 до 55 лет, хронический вирусный гепатит С с метаболическим синдромом, подписанное информированное согласие на исследование. Критериями исключения стали: ко-инфекция (HBV, HDV, HIV), наркотическая и алкогольная зависимость, токсическое и аутоиммунное поражение печени, возраст старше 55 лет, ишемическая болезнь сердца, заболевания щитовидной железы, тяжелая сопутствующая соматическая патология в стадии обострения. Контрольную группу составили здоровые лица — 24 человека.

Всем пациентам проводили вычисление индекса массы тела (ИМТ). Пациенты с метаболическим синдромом были отобраны согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005), включающим в себя наличие абдоминального ожирения (объем талии у мужчин более 94 см, у женщин — более 80 см) и не менее двух дополнительных критериев: повышение концентрации глюкозы в плазме венозной крови натощак более 5,6 ммоль/л; нарушение толерантности к глюкозе или выявленный ранее сахарный диабет 2 типа; повышение артериального давления (АД) (систолического более 130 мм рт. ст. и диастолического более 85 мм рт. ст.), повышение уровня триглицеридов более 1,7 ммоль/л; снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,2 ммоль/л у женщин.

Содержание адипонектина в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном микропланшетном анализаторе Expertplus (производства Asys Hitech GmbH, Австрия) с использованием набора реактивов «Human Adiponectin ELISA» (BioVendor, Чехия). Для оценки уровня адипонектина использовался следующий диапазон нормальных значений: у мужчин при ИМТ менее 25 кг/м для мужчин $7,1 - 19,3$ мкг/мл, для женщин $12 - 19,3$ мкг/мл; при ИМТ $25 - 30$ кг/м² для мужчин $5,6 - 16,7$ мкг/мл, для женщин $9,3 - 16,7$ мкг/мл; при ИМТ более 30 кг/м² для мужчин $5,3 - 13,4$ мкг/мл, для женщин $7,1 - 13,4$ мкг/мл.

Стадию фиброза печени и степень гистологической активности определяли по шкале METAVIR на основании гистологического исследования биоптатов, полученных при пункционной биопсии печени, после фиксации в 10% забуференном формалине и окрашивании гематоксилином и эозином. Информативным считался биоптат не менее 15 мм и содержащий не менее 3–4 портальных трактов. Всем пациентам также проводилось трансабдоминальное ультразвуковое исследование органов брюшной полости и непрямая ультразвуковая эластография печени (Fibroscan). Результаты неинвазивных методов обследования соответствовали данным пункционной биопсии печени.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета статистических программ с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения. Изучали корреляционную зависимость между признаками. Для описания данных использовали среднее арифметическое (М), стандартное отклонение (s). Значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст в исследуемой группе (72 пациента) составил $40,73 \pm 6,3$ лет, при этом женщин было 32 (44,4%), мужчин — 40 (55,6%). В возрасте 25–35 лет было 11 больных (15,3%), 36–45 лет — 45 (62,5%), 46–55 лет — 16 (22,2%). 77,8% пациентов относились к средней возрастной группе, что подчеркивает высокую социально-экономическую значимость проблемы заболеваемости хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом.

По индексу массы тела (ИМТ) пациенты были разделены на три группы: пациенты с ИМТ менее 25 кг/м^2 — 11 (15,3%) (из них 45,5% мужчин и 54,5% женщин); вторая группа — больные с ИМТ $26–30 \text{ кг/м}^2$ — 44 (61,1%) (из них 43,1% женщин, 56,9% мужчин); третья группа — пациенты с ИМТ более 30 кг/м^2 — 17 (23,6%) (из них 41,2% женщин, 58,8% мужчин). У всех пациентов имелось абдоминальное ожирение, гендерных различий в частоте выявления абдоминального ожирения не найдено ($p > 0,05$).

У 19 (26,4%) больных ХГС с метаболическим синдромом была выявлена минимально выраженная стадия фиброза печени — F1 по METAVIR (из них у 31,57% женщин и у 68,43% мужчин). Умеренно выраженный фиброз печени (F2) диагностирован у 22 (30,6%) пациентов ХГС с метаболическим синдромом (из них у 55% женщин и у 45% мужчин). Выраженный фиброз печени (F3) был выявлен у 31 (43%) пациента ХГС с метаболическим синдромом (из них у 54,8% мужчин и у 45,2% женщин).

По степени гистологической активности ИГА минимальной степени (A0 по METAVIR) выявлен у 22 (30,6%) пациентов ХГС с метаболическим синдромом (из них у 54,56% мужчин и у 45,44% жен-

щин). Слабо выраженная гистологическая активность печени (A1) была выявлена у 18 (25%) пациентов (из них у 61,1% женщин и у 38,9% мужчин). Количество пациентов с умеренно выраженной (A2) и выраженной (A3) степенью гистологической активности составило 21 человек (29,1%) и 11 человек (15,3%) соответственно. При этом в обеих группах пациентов преобладали мужчины — 61,9% и 72,7% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Распределение пациентов ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от гендерных различий, ИМТ и стадий морфологических изменений печени

Показатель	Всего n* (%)	Пол	
		Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)
ИМТ, чел. (%):			
– менее 25 кг/м^2	11 (15,3)	5 (45,5)	6 (54,5)
– $26–30 \text{ кг/м}^2$	44 (61,1)	25 (56,9)	19 (43,1)
– более 30 кг/м^2	17 (23,6)	10 (58,8)	7 (41,2)
Фиброз по METAVIR, чел. (%):			
F1	19 (26,4)	13 (68,43)	6 (31,57)
F2	22 (30,6)	10 (45)	12 (45)
F3	31 (43)	17 (54,8)	14 (45,2)
ИГА, чел. (%):			
A0 (1–4)	22 (30,6)	12 (54,56)	10 (45,44)
A1 (5–8)	18 (25)	7 (38,9)	11 (61,1)
A2 (9–12)	21 (29,1)	13 (61,9)	8 (38,1)
A3 (13–18)	11 (15,3)	8 (72,7)	3 (27,3)

* n — число больных.

Средний уровень адипонектина в группе пациентов ХГС с метаболическим синдромом составил $9,36 \pm 3,28 \text{ мкг/мл}$. В контрольной группе (24 человека) средний уровень адипонектина — $11,14 \pm 1,05 \text{ мкг/мл}$ ($p < 0,05$).

Изменения уровня адипонектина в зависимости от пола, массы тела пациентов, выраженности фиброза и степени гистологической активности в печени представлены в таблице 2.

У пациентов с ХГС с метаболическим синдромом при ИМТ менее 25 кг/м^2 средний уровень адипонектина составил $12,52 \pm 2,85 \text{ мкг/мл}$, у женщин этой группы — $10,14 \pm 2,32 \text{ мкг/мл}$, у мужчин — $15,38 \pm 2,85 \text{ мкг/мл}$. У лиц с ИМТ $26–30 \text{ кг/м}^2$ средний уровень адипонектина был равен $9,46 \pm 3,26 \text{ мкг/мл}$, при этом у женщин он составил $9,95 \pm 3,42 \text{ мкг/мл}$, а у мужчин — $9,08 \pm 3,16 \text{ мкг/мл}$. Минимальное значение адипонектина в этой группе составило $5,88 \text{ мкг/мл}$. Больные ХГС с МС при ИМТ более 30 кг/м^2 имели уровень адипонектина $8,4 \pm 3,36 \text{ мкг/мл}$. По гендерным различиям уровень адипонектина в данной группе существенно не изменялся: у женщин он был равен $8,16 \pm 3,36 \text{ мкг/мл}$, у мужчин — $8,2 \pm 3,23 \text{ мкг/мл}$, при этом минимальное значение адипонектина достигало $5,3 \text{ мкг/мл}$.

Таблица 2

Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных ХГС с метаболическим синдромом в зависимости от пола, массы тела, выраженности фиброза и степени гистологической активности печени

Показатель	Уровень адипонектина мкг/мл (M±s)		
	Мужчины	Женщины	Всего (n = 72)
ИМТ:			
– менее 25 кг/м ²	15,38±2,85	10,14±2,32	12,52±2,85*
– 26–30 кг/м ²	9,08±3,16	9,95±3,42	9,46±3,26*
– более 30 кг/м ² :	8,2±3,23	8,16±3,36	8,4±3,36*
Степень фиброза по METAVIR:			
F1	13,11±2,3	10,14±1,09	12,17±2,4**
F2	8,96±1,06	9,88±3,78	9,56±3,19**
F3	7,8±3,56	7,12±3,21	8,49±3,37**
Индекс гистологической активности:			
A0 (1–4)	11,17±4,5	9,5±3,63	10,41±4,16***
A1 (5–8)	10,55±2,5	8,88±2,02	9,53±2,32***
A2 (9–12)	9,19±3,51	8,55±2,03	8,95±2,99***
A3 (13–18)	7,34±0,49	5,66±0,057	5,8±0,88***

* – достоверность различий между показателями индекса массы тела ($p < 0,05$);

** – достоверность различий между степенями фиброза ($p < 0,05$);

*** – достоверность различий между степенями активности патологического процесса ($p < 0,05$).

При сопоставлении уровня адипонектина со стадией фиброза печени было выявлено, что у пациентов с минимальным фиброзом печени (F1) средний уровень адипонектина составил $12,17 \pm 2,48$ мкг/мл, у женщин – $10,14 \pm 1,09$ мкг/мл, у мужчин – $13,11 \pm 2,39$ мкг/мл. У пациентов с умеренной стадией фиброза печени (F2) средний уровень адипонектина достигал $9,56 \pm 3,19$ мкг/мл, из них у мужчин – $8,96 \pm 1,06$ мкг/мл, у женщин – $9,88 \pm 3,78$ мкг/мл, при этом минимальное значение адипонектина было равно 6,3 мкг/мл. Средний уровень адипонектина у пациентов с выраженным фиброзом печени (F3) составил $8,49 \pm 3,37$ мкг/мл, из них у мужчин и женщин – $7,8 \pm 3,56$ мкг/мл и $7,12 \pm 3,21$ мкг/мл соответственно. Минимальное значение адипонектина в этой группе составило 5,88 мкг/мл.

При определении уровня адипонектина у пациентов ХГС с метаболическим синдромом с минимальной степенью гистологической активности процесса (A0) средний уровень адипонектина был равен $10,41 \pm 4,16$ мкг/мл, у мужчин – $11,17 \pm 4,57$ мкг/мл, у женщин – $9,5 \pm 3,63$ мкг/мл. Средний уровень адипонектина у лиц со слабо выраженной степенью гистологической активности процесса (A1) составил $9,53 \pm 2,32$ мкг/мл, при этом у женщин и мужчин адипонектин составил $8,88 \pm 2,02$ мкг/мл и $10,55 \pm 2,55$ мкг/мл соответственно. У пациентов с умеренно выраженной степенью гистологической активности процесса (A2) средний уровень адипонектина составил $8,95 \pm 2,99$ мкг/мл, у женщин – $8,55 \pm 2,03$ мкг/мл, у мужчин – $9,19 \pm 3,51$ мкг/мл; минимальное значение

адипонектина было 5,88 мкг/мл. У пациентов с выраженной степенью гистологической активности процесса (A3) средний показатель уровня адипонектина был $5,8 \pm 0,88$ мкг/мл, у женщин – $5,66 \pm 0,057$ мкг/мл, у мужчин – $7,34 \pm 0,49$ мкг/мл.

При анализе полученных результатов была выявлена обратная связь между массой тела и уровнем адипонектина: чем выше масса тела пациента ХГС с метаболическим синдромом, тем меньше уровень адипонектина ($p < 0,05$). У женщин наблюдался более низкий уровень адипонектина по сравнению с мужчинами. С нарастанием интенсивности воспалительного компонента (ИГА более 8 баллов) у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом отмечалось уменьшение показателей адипонектина. При проведении корреляционного анализа определена обратная связь между адипонектином и выраженностью воспалительных изменений в печени ($r_s = -0,58$; $r_s = -0,35$; $p < 0,05$), а также адипонектином и степенью фиброза печени ($r_s = -0,61$; $r_s = -0,70$; $p < 0,05$). У пациентов с хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом с более продвинутой стадией фиброза печени выявлено достоверное уменьшение уровня адипонектина.

Таким образом, определение адипонектина у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом позволяет констатировать выраженность морфологических изменений в печени и стратифицировать данную категорию пациентов по группам с различной гистологической активностью и фиброзом печени. Выявленная взаимосвязь адипонектина со стадией фиброза и степенью гистологической ак-

тивности печени позволяет судить о значимости адипонектина как триггера воспаления, способствующего усилению морфологических изменений в печени и прогрессированию метаболического синдрома у пациентов хроническим гепатитом С.

Выводы

1. У больных ХГС с метаболическим синдромом выявлено достоверное снижение уровня адипонектина по сравнению со здоровыми лицами.
2. Уровень адипонектина в сыворотке крови у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом снижается по мере прогрессирования стадии фиброза и выраженности степени гистологической активности печени.

Литература

1. Новикова, А.Ф. Сравнительный анализ распределения генотипов интерлейкина-28В у больных хроническим гепатитом С, пациентов с метаболическим синдромом и при их сочетании / А.Ф. Новикова // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения-2016». — Самара, 2016. — С. 123.
2. Novikova, A. The Role of Ultrasound Imaging in the Definition of the Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C / A. Novikova, D. Konstantinov, L. Popova, E. Konstantinova // IJBM International Journal Biomedicine. — 2014. — Volume 4, Issue 3. — P. 175–178.
3. Голик, О.О. Клинико-патогенетические особенности хронического вирусного гепатита С в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом: автореф. дис. канд. мед. наук / О.О. Голик. — Самара, 2012. — 92 с.
4. Антонова, Т.В. Хронический гепатит С у больных с метаболическим синдромом / Т.В. Антонова, М.А. Романова, Е.Г. Сергеева // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 91–96.
5. Трошина, И.А. Метаболический синдром как проявление взаимосвязи нервной, эндокринной и иммунной систем / И.А. Трошина, И. М. Петров, И. В. Медведева // Вестник НГУ. Сер. биология, клиническая медицина. — 2006. — Т. 4, выпуск 3. — С. 92–101.
6. Фалеева, О.В. Адипокины крови у больных неалкогольной жировой болезнью печени / О.В. Фалеева // Вестник молодого ученого. — 2012. — № 2 — С. 5–9.
7. Ткаченко, Л.И. Роль сывороточных адипокинов и грелина в формировании инсулинорезистентности у больных хроническим гепатитом С / Л.И. Ткаченко, Д.М. Сариева // Современные проблемы науки и образования. — 2015. — № 6 — С. 35–38.
8. Wong, G.L. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B / G.L. Wong [et al.] // Gut. — 2009 — № 58(1). — P. 111–117.

References

1. Novikova A.F. Sravnitel'nyy analiz raspredeleniya genotipov interlejkina-28V u bol'nyh hronicheskim gepatitom S, pacientov s metabolicheskim sindromom i pri ih sochetanii. / Materialy nauchno-prakticheskoy konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Aspirantskie chteniya-2016». — 2016. Samara. — S.123
2. A. Novikova. The Role of Ultrasound Imaging in the Definition of the Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C. / A. Novikova, D. Konstantinov, L. Popova, E. Konstantinova // IJBM International Journal Biomedicine. Volume 4 Issue 3 September 2014. P. 175-178
3. Golik O.O. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti hronicheskogo virusnogo gepatita S v sochetanii s nealkogol'nyim steatogepatitom: avtoref. dis. kand. med. nauk / O.O. Golik — Samara, 2012. — 92 s.
4. Antonova T.V. Hronicheskij gepatit S u bol'nyh s metabolicheskim sindromom / T.V. Antonova, M.A. Romanova, E.G. Sergeeva // ZHurnal infektologii. — 2011. — T. 3, № 3. — S. 91–96.
5. Troshina I.A. Metabolicheskij sindrom kak proyavlenie vzaimosvyazi nervnoj, ehndokrinnoj i immunnoj sistem/ I.A. Troshina, I.M. Petrov, I.V. Medvedeva. // Vestnik NGU. Ser. biologiya, klinicheskaya medicina. — 2006. — T.4, vypusk 3. — S.92-101.
6. Faleeva O.V. Adipokiny krovi u bol'nyh nealkogol'noj zhiorovoj bolezniyu pecheni. // Vestnik mladogo uchenogo. — 2012. — №2 — s. 5-9.
7. Tkachenko L.I. Rol' syvorotochnyh adipokinov i grelina v formirovanii insulinorezistentnosti u bol'nyh hronicheskim gepatitom S. / Tkachenko L.I., Sarieva D.M.// ZHurnal Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. — 2015. — №6 — s. 35-38
8. Wong G.L. Metabolic syndrome increases the risk of liver cirrhosis in chronic hepatitis B/ Wong G.L., Wong V.W., Choi P.C. and other. // Gut. — 2009 — 58(1):111-7

Авторский коллектив:

Новикова Анастасия Федоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)260-69-73, e-mail: ANovikova89@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)260-69-73, e-mail: Dk.samgmu@mail.ru

Суздальцев Алексей Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846) 260-69-73, e-mail: Infect.samgmu@mail.ru

Вербовой Андрей Феликсович — профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)262-18-68, e-mail: Andreyy.verbovoy@rambler.ru

Косарева Ольга Владиславовна — доцент кафедры эндокринологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)262-18-68, e-mail: Kosareva1974@gmail.com

СИНДРОМ ИСТОЩЕНИЯ ПРИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ: КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

В.М. Луфт^{1,2}, Д.А. Гусев³, О.Н. Леонова³, П.Н. Третьякова³, Т.Ю. Бобрешова⁴

¹Научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западная ассоциация парентерального и энтерального питания, Санкт-Петербург, Россия

³Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

⁴Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Россия

Syndrome of depletion in HIV infection: diagnostic criteria and modern correction options

V.M. Luft^{1,2}, D.A. Gusev³, O.N. Leonova³, P.N. Tretyakova³, T.Yu. Bobreshova⁴

¹Research Institute of First Aid named after I.I. Dzhanelidze, Saint-Petersburg, Russia

²North-Western Association of Parenteral and Enteral Nutrition, Saint-Petersburg, Russia

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

⁴First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Russia

Резюме

Одним из ведущих проявлений ВИЧ-инфекции является трофологическая недостаточность, развивающаяся вследствие нарушения процессов пищеварения и приводящая, в свою очередь, к прогрессированию заболевания, развитию полиорганной недостаточности и летальным исходам.

Целью работы явилось изучение клинико-лабораторной характеристики пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и недостаточным питанием, а также эффективности нутритивной поддержки данной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 больных ВИЧ-инфекцией 4А-В стадии и дефицитом массы тела. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении паллиативной медицины Санкт-Петербургского центра СПИД. Проанализированы клинико-лабораторные и инструментальные показатели, оценен трофологический статус перед началом антиретровирусной терапии (АРТ). Далее исследуемые были разделены на две группы. Первая группа находилась на лечебном энтеральном питании (жидкая смесь «Импакт орал»). Вторая группа получала обычное сбалансированное питание. Одновременно пациентам обеих групп назначалась АРТ в соответствии с клиническими рекомендациями.

Результаты. Через месяц от начала лечения удалось проанализировать результаты в 1-й группе у 23 человек и у 11 — во 2-й группе. Сравнительный анализ показал, что в 1-й группе достоверно изменилось распределение больных по уровню CD4-лимфоцитов, ИМТ и трофологическому статусу, с выраженной положительной динамикой по этим показателям. Также пациенты данной группы лучше переносили прием АРТ. Несмотря на то, что анализ был проведен пока лишь на начальных этапах работы, полученные данные свидетельствуют о вы-

Abstract

The one of leading HIV infection manifestations is trophological insufficiency developing due to violation of digestion processes and leading to disease progress, development of multiple organ failure and lethal outcomes.

The objective of research was to reveal the clinical and laboratory characteristics of patients with advanced stages of HIV infection and malnutrition, as well as the efficiency of nutritional support for this category of patients.

Materials and methods. The study included 42 patients on the stage 4A-B HIV infection and underweight. All patients were on inpatient treatment in the department of palliative medicine of the St. Petersburg AIDS Center. Clinical-laboratory and instrumental measures were analyzed, the trophic status was estimated before the beginning of antiretroviral therapy (ART). The patients were divided in two groups. The first group received medical enteral nutrition (liquid mixture "Impact oral"). The second group received a regular balanced diet. At the same time, patients in both groups were prescribed ART in accordance with clinical guidelines.

Results. A month after the start of treatment it was possible to analyze the results in the 1st group in 23 people and in 11 in the 2nd group. Comparative analysis showed that in the 1st group the distribution of the patients significantly changed according to the level of CD4 lymphocytes, BMI and nutritional status, with a markedly positive dynamics of these indicators. Also, patients of this group coped better with ART. Despite the fact that the analysis was conducted at the initial stages of the work, the obtained data demonstrate a high perspective of nutritional-metabolic therapy in the context of optimizing the HIV treatment in patients with a marked failure of the trophic status.

сокой перспективности нутритивно-метаболической терапии в рамках оптимизации лечения ВИЧ-инфекции у больных с выраженным нарушением трофологического статуса.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, трофологический статус, дефицит массы тела, нутритивно-метаболическая терапия.

Введение

По данным ежегодных отчетов UNAIDS, начиная с 1983 г. количество пациентов с ВИЧ-инфекцией в мире неуклонно растет. Антиретровирусная терапия (АРТ) позволяет увеличить продолжительность жизни, но проблемы качества жизни и долгосрочной выживаемости не решены. Сегодня ВИЧ-инфекция стала одной из важнейших медико-социальных проблем многих государств, что обусловлено высокими экономическими затратами на ее диагностику и лечение [1, 2, 3].

В последние годы в Российской Федерации отмечается значительный рост числа больных с ВИЧ-инфекцией, выявляемых на поздних стадиях болезни [4, 5]. Лечение таких пациентов представляет большие трудности, нередко обусловленные проблемами с приемом пищи, нарушением процессов пищеварения вследствие развития оппортунистических инфекций и сопутствующих заболеваний (кандидоз полости рта и пищевода, различные паразитозы, вирусные гепатиты, колиты и т.д.). Одним из индикаторных патологических состояний, нередко имеющих место у данной категории пациентов, является синдром истощения (ВИЧ-СИ), который характеризуется непреднамеренной потерей массы тела (МТ), составляющей 5% и более за 3 месяца или 10% и более за 6 месяцев, сопровождающейся, как правило, нарастающей саркопенией (особенно у мужчин) и общей слабостью (хроническая усталость) [6]. Развитие ВИЧ-СИ наиболее характерно для поздних стадий течения ВИЧ-инфекции, но может быть и одним из ранних проявлений заболевания [5, 7].

По данным D. Scevola et al. (2010 г.), до начала эры высокоактивной АРТ ВИЧ-СИ наблюдался у 59–84% пациентов [8]. После её внедрения частота ВИЧ-СИ значимо уменьшилась и встречается в среднем у 25% больных. ВИЧ-СИ, как правило, сопровождается более значимым снижением количества CD4-лимфоцитов и рассматривается как независимый предиктор недостаточной приверженности пациентов к назначенной АРТ, повышенной частоты ее побочных эффектов и более раннего летального исхода [9, 10].

Несмотря на большое количество отечественных публикаций, посвященных эпидемиологии, патогенезу и клиническому течению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации, в них практи-

Key words: HIV infection, trophological status, underweight, nutritional-metabolic therapy.

чески отсутствуют данные о распространенности и выраженности нарушений трофологического статуса (ТС) у ВИЧ-инфицированных лиц, а также их влияния на течение и прогноз заболевания [1–3, 12, 13]. В известной мере это обусловлено недооценкой роли и значения фактора питания в прогрессировании ВИЧ-инфекции и эффективности проводимого лечения у данной категории пациентов, недостаточными знаниями современных методов ранней диагностики различных нарушений ТС, выбору оптимальных схем и средств нутритивно-метаболической терапии. В связи с этим возникла необходимость в изучении распространенности нарушений питания при ВИЧ-инфекции, их влияния на развитие заболевания, а также подходы к терапевтической коррекции дефицита массы тела.

Цель исследования — изучение клинико-лабораторной характеристики пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и недостаточным питанием, а также эффективности нутритивной поддержки данной категории пациентов.

Материалы и методы

Проведено комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование, включая изучение трофологического статуса, 42 пациентов с ВИЧ-инфекцией, находящихся на стационарном лечении в отделении паллиативной медицины Санкт-Петербургского центра СПИД. Средний возраст пациентов составил $39,3 \pm 1,5$ лет. Стадии ВИЧ-инфекции оценивались по Российской клинической классификации. В исследование были включены больные, не получающие ранее АРТ.

Всем пациентам до начала АРТ выполнялись клинико-биохимические исследования с обязательным определением уровня общего белка и альбумина, также оценивались иммунологические показатели и количественное содержание ВИЧ в крови (вирусная нагрузка).

Оценка трофологического статуса пациентов включала: расчет индекса массы тела (ИМТ), проведение кистевой динамометрии, импедансометрии (соматометрия — измерение окружностей плеча, тела, измерение кожно-жировых складок и др.) и определение компонентного состава тела (белки, жиры и др.). Биоимпедансометрия прово-

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n=42)

Показатель	Мужчины (n = 21)	Женщины (n = 21)
Средний возраст (лет)	40,1 ± 1,8	38,5 ± 1,2
<i>Путь заражения</i>		
Половой	13 (62,0%)	17 (81,0%)
Парентеральный	8 (38,0%)	4 (19,0%)
<i>Социальный статус</i>		
Работают	5 (23,8%)	4 (19,1%)
Не работают	9 (42,9%)	12 (57,1%)
Имеют инвалидность	7 (33,3%)	5 (23,8%)
<i>Сроки выявления ВИЧ-инфекции</i>		
Более 6 лет	11 (52,4%)	9 (42,8%)
В 2016 – 2017 гг.	10 (47,6%)	5 (23,8%)
CD-лимфоциты < 200 кл/мкл	18 (85,7%)	11 (52,4%)

Распределение больных по стадиям ВИЧ-инфекции и наличию оппортунистических инфекций представлено на рисунке 1.

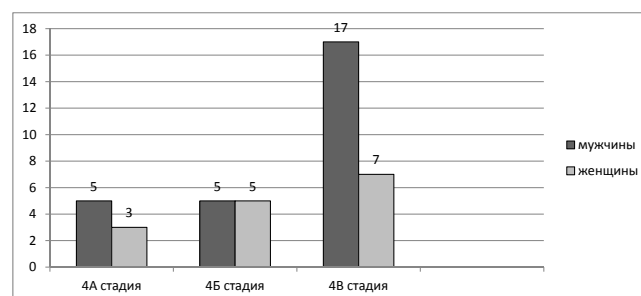


Рис. 1. Стадии ВИЧ-инфекции у изученных пациентов (n = 42)

У 42% обследуемых больных одновременно было диагностировано два и более оппортунистических заболевания, также у них отмечался выраженный дефицит массы тела. Данная ситуация определяла тяжесть течения болезни, необходимость применения одновременно большого количества лекарственных препаратов, потребность в дополнительном уходе и сопровождении медицинским персоналом (рис. 2).

Так, токсоплазмоз головного мозга (тохо ГМ), цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ), многоочаговое поражение головного мозга, пневмоцистная пневмония сочетались с орофарингеальным кандидозом (ОФК) у всех пациентов (100%), кандидозом пищевода у 7 (16,6%) больных, что затрудняло прием пищи и способствовало потере массы тела. ВИЧ-энцефалит был диагностирован у 14,3% из ис-

диглась по стандартной методике с помощью анализатора состава тела человека (аппарат «Диамант» российского производства).

После комплексного обследования всем пациентам назначалась АРТ в соответствии с клиническими рекомендациями. Контрольные визиты включали обязательное посещение врача, сдачу анализов в соответствии с протоколом лечения через 1, 3 и 12 месяцев после начала лечения.

В соответствии с целью исследования все исследуемые пациенты (n = 42) были разделены на 2 группы. Первая (исследуемая) группа состояла из 27 пациентов. В этой группе больные дополнительно получали лечебное питание в виде жидкой смеси «Импакт орал» — специализированный продукт диетического (лечебно-профилактического) энтерального (перорального) питания для детей старше 7 лет и взрослых. Смесь содержит аргинин, нуклеотиды, полиненасыщенные жирные кислоты (омега-3) и пищевые волокна. Восполняет дефицит макро- и микроэлементов, дефицит белков, жиров и углеводов, дефицит витаминов. В одной упаковке содержалось 237 мл. Пациенты получали жидкую смесь в течение 20 дней по две упаковки в день на фоне основного питания.

Вторая группа (сравнения) — 15 пациентов находились на обычном питании, без нутритивной поддержки.

Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета Statistica 10.0. Выбор метода статистического анализа определялся типом исходных данных. Зависимость различий распределения показателей в группах оценивалось с помощью критерия Пирсона χ^2 .

Результаты и обсуждение

В исследовании приняли участие равное количество мужчин и женщин (21/21). Средний возраст мужчин составил 40,1 ± 1,8 лет, женщин — 38,5 ± 1,2. Все больные обращались за медицинской помощью уже на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с низким уровнем CD⁺ лимфоцитов, имели оппортунистические инфекции. В течение последнего года о ВИЧ-инфекции узнали 15 пациентов. Из числа анализируемых больных постоянную работу имели 21,4%, а 57,1% пациентов были инвалидами.

Из 42 пациентов 14 (33,3%) указали, что ВИЧ-инфекцией инфицировались при парентеральном приеме наркотических веществ, остальные 28 больных (66,7%) имели, вероятно, половой путь заражения (табл. 1).

У всех пациентов на момент обследования диагностированы продвинутое стадии ВИЧ-инфекции и оппортунистические заболевания, в 81% случаев — 4Б и 4В стадии заболевания. При этом мужчин в 4В стадии было в 2 раза больше, чем женщин (рис. 1).

следуемых пациентов. Диагноз многоочагового поражения головного мозга неуточненной этиологии был поставлен 1 (2,4%) пациенту, пневмоцистная пневмония диагностирована у 2 (4,8%) больных.

Хронические вирусные гепатиты были диагностированы у 74,5% мужчин и 45,2% женщин, из которых 14% (3 человека) имели стадию компенсированного цирроза печени (рис. 3). Данная ситуация осложняла течение основного заболевания и назначение АРТ.

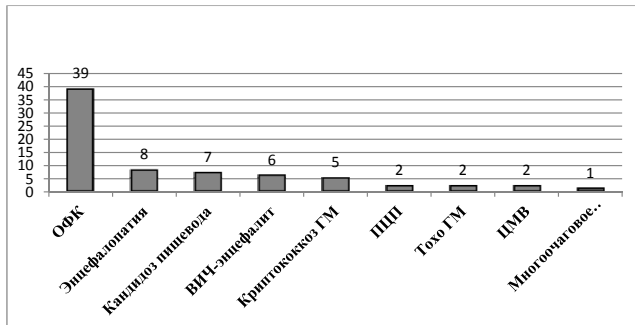


Рис. 2. Оппортунистические инфекции у изученных пациентов (n = 42)

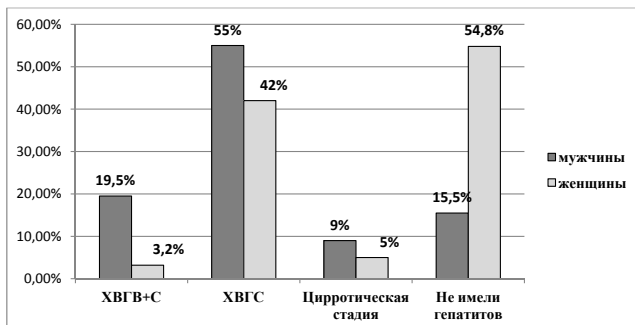


Рис. 3. Хронические вирусные гепатиты у изученных пациентов

В результате оценки ИМТ из 42 больных 13 пациентов (30,9%) имели нормальные величины. С пониженным питанием (ИМТ 19–20) оказались 17 (40,5%) пациентов, с гипотрофией разных степеней — 12 человек (28,6%).

По биохимическому анализу крови выявлено гипопроteinемия у 1 (3,7%), а гипоальбуминемия — у 13 (31,0%) обследованных больных.

Среди пациентов с белково-энергетической недостаточностью преобладали алиментарный маразм легкой степени у 19 (45,2%) пациентов, средней степени — у 5 (12,0%) и маразматический квашиоркор тяжелой степени у 13 (31%) больных.

Далее все исследуемые пациенты были распределены на 2 группы (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторная характеристика сравниваемых групп пациентов (n=42)

Показатель	1-я группа (n = 27) на лечебном питании	2-я группа (n = 15) без лечебного питания
Мужчины	15 (55,6%)	10 (66,7%)
Женщины	12 (44,4%)	5 (33,3%)
<i>Путь инфицирования</i>		
Внутривенный	8 (29,6%)	6 (40,0%)
Половой	19 (70,4%)	9 (60,0%)
<i>Иммунный статус</i>		
CD4 + лимфоциты >350 кл/мкл	4 (15,0%)	2 (13,3%)
CD4 + лимфоциты 100 – 349 кл/мкл	4 (15,0%)	6 (40,0%)
CD4 + лимфоциты менее 100 кл/мкл	19 (70,0%)	7 (46,7%)
<i>Стадия ВИЧ инфекции</i>		
4А стадия	13 (48,0%)	6 (40,0%)
4Б стадия	3 (11,0%)	2 (13,3%)
4В стадия	11 (41,0%)	7 (46,7%)
<i>Социальный статус</i>		
Не работают	15 (55,6%)	6 (40,0%)
Работают	5 (18,5%)	4 (26,7%)
Имеют инвалидность	7 (25,9%)	5 (33,3%)
<i>Возраст</i>		
20 – 49 лет	19 (70,4%)	10 (66,7%)
50 лет и старше	8 (29,6%)	5 (33,3%)

Первая (исследуемая) группа состояла из 27 пациентов с дефицитом массы тела более 10%. Средний срок инфицирования — $6,5 \pm 0,62$ лет. Мужчины было 15 (55,6%), женщин — 12 (44,4%). Количество больных с уровнем CD 4 + лимфоцитов менее 100 кл/мкл составило 70%, продвинутые стадии ВИЧ-инфекции (4Б-В) диагностированы у 85% пациентов. Пациенты этой группы получали лечебное питание в виде жидкой смеси «Импакт орал» в течение 20 дней по две упаковки в день на фоне основного питания.

Вторая группа (сравнения) — 15 пациентов находились на обычном питании, без нутритивной поддержки. Из них 66,7% составили мужчины и 33,3% — женщины. Средний срок инфицирования — $5,6 \pm 0,69$ лет. Стадии 4Б и 4В диагностированы у 86,7% пациентов. Пациенты с уровнем CD4 + лимфоцитов ниже 100 клеток во 2-й группе составили 46,7%.

Данные таблицы 2 свидетельствуют о том, что в исследовании приняли участие преимущественно пациенты с уровнем CD4 + лимфоцитов ниже 350 клеток/мкл.

Всем пациентам проведен расчет ИМТ. Гипотрофия различной степени была диагностирована у 10 (37,0%) пациентов первой группы и у 2 (13,3%) второй группы. Маразматический квашиоркор тяжелой степени имели 11 пациентов 1-й группы (41,0%) и 2 пациента 2-й группы (13,3%). В сравниваемых группах уровень общего белка был сопоставим, а содержание альбумина плазмы крови было достоверно ниже в 1-й группе (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика сравниваемых групп пациентов

Показатель	1-я группа (n = 27) на лечебном питании	2-я группа (n = 15) без лечебного питания
ИМТ (индекс массы тела)		
20 – 25 (норма)	3 (11,1%)	10 (66,7%)
19 – 20 (пониженное питание)	14 (52,0%)	3 (20,0%)
17 – 19 (гипотрофия 1 степени)	6 (22,2%)	2 (13,3%)
15 – 17 (гипотрофия 2 степени)	2 (7,4%)	0
Менее 15 (гипотрофия 3 степени)	2 (7,4%)	0
Трофическая недостаточность		
Без нарушений	0	4 (26,7%)
Алиментарный маразм лёгкой степени	12 (44,4%)	9 (60,0%)
Алиментарный маразм средней степени	5 (18,5%)	0
Маразматический квашиоркор тяжелой степени	11 (41,0%)	2 (13,3%)
Общий белок		
Более 65 г/л (норма)	26 (96,3%)	15 (100%)
55 – 64 г/л (лёгкая степень)	1 (3,7%)	0
45 – 54 г/л (средняя степень)	0	0
Менее 45 г/л (тяжёлая степень)	0	0
Альбумин		
Более 35 г/л (норма)	17 (63,0%)	12 (80,0%)
30 – 34 г/л (лёгкая степень)	5 (18,7%)	2 (13,3%)
25 – 29 г/л (средняя степень)	4 (15,0%)	0
Менее 25 г/л (тяжёлая степень)	1 (3,7%)	1 (6,7%)

Всем пациентам, с учетом уровня гемоглобина, сопутствующего лечению оппортунистических инфекций, была назначена АРТ: Дизаверокс (ZDV/ЗТС) 150 мг 2 раза в сутки + Эфавиренз (EFV) 600 мг/сут; Ламивудин (ЗТС) 150 мг 2 раза в сутки + Тенофавир (TDF) 300 мг/сут + Эфави-

ренз (EFV) 600 мг/сут, Калетра (LPV/г) или Атазанавир (ATV) 150 мг + Ритонавир 100 мг/сут. Побочные эффекты на начальном этапе приема АРТ в 1-й группе были установлены у 8 (30%) пациентов и у 2 (13,3%) во второй группе в виде: аллергических реакций у 4 пациентов, повышения печеночных ферментов у 3 больных, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта у 3 человек. Побочные эффекты АРВ были установлены у пациентов с дефицитом массы тела.

По различным причинам через 1 месяц от начала лечения удалось отследить динамику заболевания только у 34 больных (81%). Было обследовано 85,2% больных 1-й группы и 73,3% пациентов 2-й группы (табл. 4).

Таблица 4

Распределение пациентов по уровню CD4-лимфоцитов

1-я группа (n=23) на лечебном питании			
Иммунный статус			
Показатель	До начала АРТ и лечебного питания	Через 1 месяц после приема АРТ и лечебного питания	p
CD4 + лимфоциты >350 кЛ/мкл	3 (13,0%)	4 (17,4%)	<0,005*
CD4 + лимфоциты 100 – 349 кЛ/мкл	3 (13,0%)	10 (43,5%)*	
CD4 + лимфоциты менее 100 кЛ/мкл	17 (73,9%)	9 (39,1%)*	
2-я группа (n=11) без лечебного питания			
Иммунный статус			
Показатель	До начала АРТ и лечебного питания	Через 1 месяц после приема АРТ и лечебного питания	p
CD4 + лимфоциты >350 кЛ/мкл	2 (18,2%)	2 (18,2%)*	>0,005*
CD4 + лимфоциты 100 – 349 кЛ/мкл	4 (36,4%)	5 (45,5%)*	
CD4 + лимфоциты менее 100 кЛ/мкл	5 (45,5%)	4 (36,4%)*	

Полученные данные показали, что в 1-й группе через 1 месяц после начала АРТ и лечебного питания отмечалось повышение уровня CD + лимфоцитов в среднем с $93,5 \pm 25,3$ до $200,2 \pm 68,9$ кл/мкл. Выявлены значимые различия в распределении пациентов по уровню CD4-лимфоцитов в исследуемой группе до начала лечения и через 1 месяц от момента назначения АРТ и лечебного питания ($p < 0,005$; $2 = 6,37$).

Во второй группе уровень CD4 + лимфоцитов исходно составил $134,4 \pm 25,3$ кл/мкл. Через 1 месяц после начала АРТ уровень CD4 + лимфоцитов

возрос до $195,2 \pm 45,3$ кл/мкл. Значимых отличий в распределении пациентов 2-й группы по уровню CD4-лимфоцитов до и через 1 месяц лечения не выявлено ($p > 0,005$; $\chi^2 = 0,22$).

В 1-й группе через месяц после начала АРТ на фоне лечебного питания пациентов с гипотрофией 3 степени не выявлено (рис. 4).

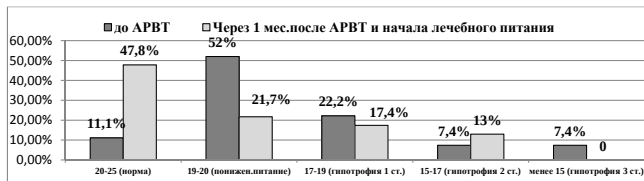


Рис. 4. Динамика ИМТ у пациентов 1-й группы до АРТ и через 1 мес. после начала АРТ и лечебного питания

Все пациенты этой группы хорошо набирали вес, легче переносили побочные эффекты АРТ и профилактические курсы оппортунистических заболеваний.

Во 2-й группе больных на фоне приема АРТ динамика была менее выраженной (рис. 5).

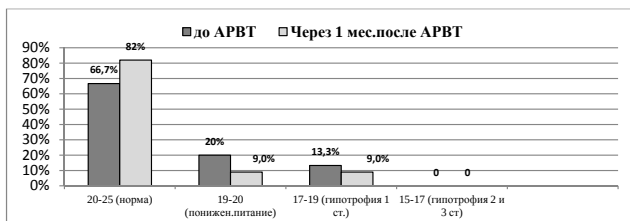


Рис. 5. Динамика ИМТ у пациентов 2-й группы до АРТ и через 1 мес. после начала АРТ и лечебного питания

Схожая динамика наблюдалась и по выраженности нарушений трофической недостаточности в сравниваемых группах пациентов. Так, в 1-й группе до начала терапии алиментарный маразм легкой степени имели 44,4% пациентов, маразм средней степени был диагностирован у 18,5% и маразматический квашиоркор тяжелой степени у 41% пациентов. Через 1 месяц АРТ квашиоркор тяжелой степени снизился с 41% до 8,7% (рис. 6).



Рис. 6. Динамика трофологической недостаточности в 1-й группе больных

Во второй группе пациентов за 1 месяц приема АРТ квашиоркор тяжелой степени снизился менее значимо — с 13,3% до 9,1% (рис. 7).

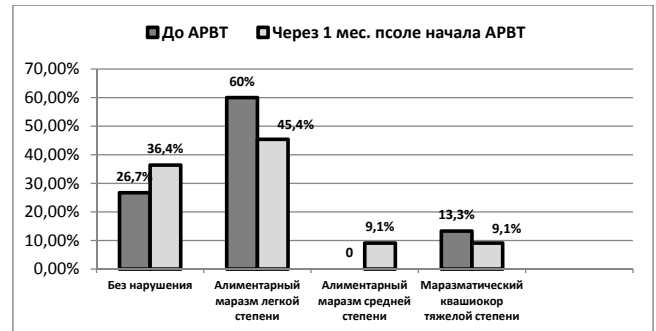


Рис. 7. Динамика трофической недостаточности во 2-й группе больных

Заключение

На сегодняшний день растет число пациентов с продвинутыми стадиями ВИЧ-инфекции и нарушением трофологического статуса. Несмотря на то, что антропометрические методы являются достаточно простыми и информативными, к сожалению, они широко не используются врачами при обследовании пациентов с ВИЧ-инфекцией.

По мере прогрессирования заболевания у больных с ВИЧ-инфекцией наблюдается потеря массы тела, которая усугубляется присоединением оппортунистических инфекций, лихорадки, анорексии, диареи и мальабсорбции. Распространенность синдрома истощения среди больных с ВИЧ-инфекцией с прогрессирующими стадиями свидетельствует об актуальной потребности в современных технологиях нутритивно-метаболической терапии. В настоящее время данная проблема изучена недостаточно, и ей не уделяется должного внимания. Не разработан алгоритм назначения лечебного питания в зависимости от стадий ВИЧ-инфекции и выраженности трофологической недостаточности.

Несмотря на то, что анализ был проведен пока лишь на начальных этапах работы, полученные данные свидетельствуют о высокой перспективности нутритивно-метаболической терапии в рамках оптимизации лечения ВИЧ-инфекции у больных с выраженным нарушением трофологического статуса.

Безусловно, данная работа будет продолжена в направлении расширения исследуемой группы пациентов и долгосрочного анализа.

Литература

1. Покровский В.В. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции / В.В. Покровский, О.Г. Юрин, В.В. Беляева. — М., 2003. — 96 с.
2. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 608 с.
3. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 528 с.
4. Рахманова, А.Г. ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова [и др.]. — М., 2004. — 696 с.
5. Луфт, В.М. Нутритивно-метаболическая терапия больных с ВИЧ-инфекцией : методические рекомендации для врачей / В.М. Луфт [и др.]. — СПб., 2016. — 86 с.
6. Луфт, В.М. Руководство по клиническому питанию / В.М. Луфт. — М.: «Арт-Экспресс», 2016. — 484 с.
7. Scevola D., Di Giglio O., Scevola S. Treatment of AIDS anorexia-cachexia syndrome and lypodystrophy. In: Cachexia and wasting: a modern approach. Springer, Milan, 2006, 429-456.
8. Wanke C.A., Silva M., Knox T.A. et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis. 2000, 31:803-805.
9. Shikuma C.M., Zackin R., Sattler F. et al. Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis. 2004, 39:1223-1230.
10. Mangili A., Murman D.H., Zampini A.M., Wanke C.A. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. Clin. Infect. Dis. 2006, 42:836-842.
11. Dudgeon W.D. et al. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. British HIV Association. HIV Medicine, 2006, 7(5): 299-310.
12. Shabert J.K., Wilmore D.W. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. Med. Hypotheses. 1996, 46, 252-256.
13. Cohen J., West A. B., Bini E. J. Infectious diarrhea in HIV // Gastroenterol Clin North Am. 2001. Vol. 30. P. 637—664.

References

1. Pokrovskij V.V., Jurin O.G., Beljaeva V.V. Klinicheskaja diagnostika i lechenie VICH-infekcii. M., 2003, 96 s.
2. Pokrovskij V.V. Nacional'noe rukovodstvo. VICH-infekcija i SPID. GJeOTAR-Media, 2013, 608 s.
3. Pokrovskij V.V. VICH-infekcija i SPID. Nacional'noe rukovodstvo. GJeOTAR-Media, 2014, 528 s.
4. Rahmanova A.G., Vinogradova E.N., Voronin E.E., Jakovlev A.A. VICH-infekcija. M., 2004, 696 s.
5. Luft V. M, Dmitriev A.V, Gusev D.A, Leonova O.N. Nutritional-metabolic therapy of patients with HIV infection, Guidelines. — SPb., 2016, 86 c.
6. Luft V.M. Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu. «Art-Jekspress», 2016, 484 s.
7. Scevola D., Di Giglio O., Scevola S. Treatment of AIDS anorexia-cachexia syndrome and lypodystrophy. In: Cachexia and wasting: a modern approach. Springer, Milan, 2006, 429-456.
8. Wanke C.A., Silva M., Knox T.A. et al. Weight loss and wasting remain common complications in individuals infected with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis. 2000, 31:803-805.
9. Shikuma C.M., Zackin R., Sattler F. et al. Changes in weight and lean body mass during highly active antiretroviral therapy. Clin. Infect. Dis. 2004, 39:1223-1230.
10. Mangili A., Murman D.H., Zampini A.M., Wanke C.A. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. Clin. Infect. Dis. 2006, 42:836-842.
11. Dudgeon W.D. et al. Counteracting muscle wasting in HIV-infected individuals. British HIV Association. HIV Medicine, 2006, 7(5): 299-310.
12. Shabert J.K., Wilmore D.W. Glutamine deficiency as a cause of human immunodeficiency virus wasting. Med. Hypotheses. 1996, 46, 252-256.
13. Cohen J., West A. B., Bini E. J. Infectious diarrhea in HIV // Gastroenterol Clin North Am. 2001. Vol. 30. P. 637—664.

Авторский коллектив:

Луфт Валерий Матвеевич — руководитель лаборатории клинического питания Научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, президент Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания, д. м. н., профессор; тел.: 8(812)952-89-41, e-mail: lvm_asper@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)407-83-58, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Леонова Ольга Николаевна — заведующая отделением паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: hiv-hospis@mail.ru

Третьякова Полина Николаевна — врач-инфекционист отделения паллиативной медицины Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: 8(812)495-92-65, e-mail: burckina.polina@yandex.ru

Бобрешова Тамара Юрьевна — студентка 6-го курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-981-711-87-03, e-mail: bobreshova1994@bk.ru

СРАВНИТЕЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ДВУХ АЛЬТЕРНАТИВНЫХ СХЕМ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ГРИППОМ

И.И. Токин^{1,2}, В.В. Цветков¹, Г.С. Голобоков¹

¹ Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients

I.I. Tokin^{1,2}, V.V. Tsvetkov¹, G.S. Golobokov¹

¹Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80 % ущерба от всех инфекционных болезней. Сегодня одним из главных приоритетов борьбы с последствиями ежегодных эпидемий гриппа является разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью, применение которых экономически целесообразно.

Цель. Провести клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения больных гриппом с использованием современного отечественного препарата Триазавирин® и известного ингибитора нейраминидазы препарата Тамифлю®.

Материалы и методы. Анализ проводили на основе результатов открытого рандомизированного исследования, в которое были включены 127 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «Грипп». Все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 82 пациента, которые получали Триазавирин® по 1 капсуле (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут. Группу сравнения составили 45 пациентов, которые получали Тамифлю® по 1 капсуле (75 мг) 2 раза в день в течение 5 сут. Для проведения клинико-экономической оценки двух альтернативных схем лечения рассчитывались коэффициенты затратной эффективности как отношение стоимости терапии к показателю ее эффективности. В качестве анализируемых событий служили: 1) выздоровление к 5-му дню от начала лечения; 2) нормализация температуры к 5-му дню от начала лечения; 3) отсутствие симптомов интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках) к 5-му дню от начала лечения; 4) отсутствие катаральных проявлений (боли/першение в горле, кашель) к 10-му дню от начала лечения. Анализ проводился с позиции здравоохранения, учитывались только затраты на приобретение противовирусных препаратов.

Результаты. Применение препарата Триазавирин® для лечения больных гриппом в сравнении с ингибито-

Abstract

In the Russian Federation, the number of new cases of influenza and SARS each year reaches 30 million people, and the annual total economic damage is estimated at 40 billion rubles, accounting for about 80 % of the damage from all infectious diseases. Today, one of the main priorities of confronting the consequences of the annual epidemics of influenza is the development and introduction into clinical practice of new drugs with proven effectiveness and safety, the use of which is economically feasible.

Objective. Conduct a clinical and economic analysis of two alternative regimens for treating influenza patients using the modern drug Triazavirin® and the known Tamiflu® neuraminidase inhibitor.

Materials and methods. The study included 127 patients with a laboratory confirmed diagnosis of «influenza». All patients were divided into two groups. The main group consisted of 82 patients who received Triazavirin® 1 capsule (250 mg) 3 times a day for 5 days. The comparison group consisted of 45 patients who received Tamiflu® 1 capsule (75 mg) 2 times a day for 5 days. To conduct a clinical and economic evaluation of two alternative treatment regimens, cost-effectiveness factors were calculated, such as the ratio of the cost of therapy to the indicator of its effectiveness. The analyzed events were: (1) recovery by the 5th day from the start of treatment; (2) temperature normalization by the 5th day from the start of treatment; (3) no symptoms of intoxication (headache, myalgia, pain / rei in the eyeballs) by the 5th day from the start of treatment; (4) absence of catarrhal manifestations (pain / sore throat, cough) to the 10th day from the beginning of treatment.

Results. The use of the drug Triazavirin® for treatment of influenza patients in comparison with the inhibitor of neuraminidase with Tamiflu® is economically viable, both with respect to the timing of recovery (cost-effectiveness ratio: 935,57 rubles / unit vs 1859,39 rubles / unit) and normalization of temperature body (cost-effectiveness ratio: 869,53 rubles / unit vs. 2014,33 rubles / unit), and with respect to the duration of intoxication (cost-effectiveness ratio: 859,42 rubles / unit vs. 1473,90 rub. /unit) and catarrhal (coefficient of expenditure efficiency: 869,53 rubles / unit against 1611,47 rubles / unit) syndromes.

ром нейраминидазы препаратом Тамифлю® является экономически выгодным как в отношении сроков выздоровления (коэффициент затратной эффективности: 935,57 руб./ег. против 1859,39 руб./ег.) и нормализации температуры тела (коэффициент затратной эффективности: 869,53 руб./ег. против 2014,33 руб./ег.), так и в отношении продолжительности проявлений интоксикационного (коэффициент затратной эффективности: 859,42 руб./ег. против 1473,90 руб./ег.) и катарального (коэффициент затратной эффективности: 869,53 руб./ег. против 1611,47 руб./ег.) синдромов.

Заключение. Препарат Триазавирин® является новым эффективным противовирусным средством для лечения гриппа. Использование препарата Триазавирин® в терапии больных гриппом позволяет снизить затраты на приобретение противовирусных средств по сравнению с препаратом Тамифлю®.

Ключевые слова: грипп, лечение гриппа, противовирусный препарат, триазавирин, осельтамивир, коэффициент затратной эффективности.

Введение

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), включая грипп, по уровню заболеваемости занимают лидирующее место среди всех инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), на долю ОРВИ приходится около 90–95% случаев всех инфекционных заболеваний, регистрируемых в мире. В Российской Федерации число ежегодно болеющих гриппом и ОРВИ другой этиологии достигает 30 млн человек, а ежегодный суммарный экономический ущерб оценивается в 40 млрд рублей, составляя около 80% ущерба от всех инфекционных болезней [1]. Доля ОРВИ в структуре медицинских причин временной нетрудоспособности взрослого населения составляет 30–40%, а в структуре медицинских причин, приводящих к потере учебного времени среди детей школьного возраста, доходит до 60–80% [2, 3]. В этой связи разработка и внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, обладающих доказанной эффективностью и безопасностью, является одним из главных приоритетов борьбы с последствиями ежегодных эпидемий гриппа.

Новым отечественным противовирусным препаратом для лечения больных гриппом является метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (препарат Триазавирин®). Результаты многочисленных доклинических исследований свидетельствуют о высокой противовирусной активности препарата Триазавирин® в отношении возбудителей гриппа, в том числе «птичьего» и «свиного» происхождения, а также клещевого энцефалита [4–10].

Изучение безопасности и переносимости препарата Триазавирин® проводилось в 2010 г. в рам-

Conclusion. Triazavirin® is a new effective antiviral agent for the treatment of influenza. The use of Triazavirin® in the treatment of patients with influenza is economically viable, due to significant budget savings both in terms of the cost of treatment, and the reduction in concomitant therapy and the reduction in the period of temporary disability of working patients.

Key words: Influenza, flu treatment, antiviral drug, triazavirin, oseltamivir, cost-effectiveness ratio.

ках клинического исследования I фазы по протоколу «Оценка безопасности, переносимости и фармакокинетики препарата «Триазавирин» при применении у добровольцев». Результаты проведенного исследования подтвердили безопасность и хорошую переносимость препарата Триазавирин®. При изучении фармакокинетики препарата было установлено, что после приема внутрь Триазавирин® быстро всасывается в желудочно-кишечном тракте. Максимальные концентрации препарата в плазме крови достигаются в среднем через 1–1,5 ч и возрастают пропорционально принятой дозе. Период полувыведения в среднем составляет 1,0–1,5 ч. Фармакокинетика препарата Триазавирин® носит нелинейный двухфазный характер. При анализе различных режимов приема препарата Триазавирин® было установлено, что наиболее предпочтительным режимом, обеспечивающим достижение стабильных фармакодинамически эффективных концентраций препарата в крови, является режим приема по 250 мг 2 раза в сутки [11, 12]. Полученные данные позволили отнести препарат Триазавирин® к V классу «практически нетоксичных» лекарственных средств по классификации Hodge [11, 13–16].

Изучение эффективности и безопасности препарата Триазавирин® проводилось в 2011 г. в рамках многоцентрового клинического исследования II фазы по протоколу «Проспективное простое слепое сравнительное плацебоконтролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Триазавирин®, капсулы 250 мг у пациентов с диагнозом грипп». Анализ полученных результатов показал, что использование препарата Триазавирин® в терапии гриппа способствует сокращению продолжительности проявлений интоксикационного синдрома,

лихорадки и катаральных симптомов. Кроме того, применение препарата приводит к снижению частоты развития тяжелых и осложненных форм гриппа. Использование препарата Триазавирин® в терапии гриппа сопровождается снижением частоты повторного выделения вирусов гриппа, а также снижением длительности применения и объема симптоматической терапии. Установлено, что использование препарата Триазавирин® как по схеме № 1 (250 мг 2 раза в день), так и по схеме № 2 (250 мг 3 раза в день) обеспечивает терапевтический эффект и является безопасным. При анализе зависимости эффективности препарата от режима его использования с учетом продолжительности симптомов заболевания, длительности применения симптоматической терапии и снижения уровня повторного вирусывыделения, установлено преимущество трехкратного приема по схеме № 2 (250 мг 3 раза в день) [17].

Сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом проводилось в рамках многоцентрового клинического исследования III фазы в эпидемический сезон 2012 – 2013 гг. Анализ полученных данных выявил, что эффективность препарата Триазавирин® в лечении больных гриппом по ряду изучаемых показателей превосходит эффективность препарата Тамифлю®. Например, среди пациентов, получавших препарат Триазавирин®, показатели времени от начала заболевания до выздоровления, исчезновения лихорадки, головной боли и миалгии были статистически достоверно меньше, чем среди больных, получавших препарат Тамифлю®. Более того, у больных, принимавших препарат Триазавирин®, частота повторного выявления РНК вирусов гриппа на 5-й день лечения была в 1,8 раз ниже, чем у больных группы сравнения. Пациентам, получавшим препарат Триазавирин®, реже требовалось назначения симптоматических лекарственных средств, а длительность их применения была меньше, чем среди больных, принимавших препарат Тамифлю® [18].

Результаты полномасштабных клинических исследований позволяют рекомендовать использование препарата Триазавирин® как для профилактики, так и для лечения больных гриппом и ОРВИ другой этиологии. Полученные в рамках клинических исследований данные позволили провести сравнительную оценку экономических затрат при различных стратегиях лечения гриппа.

Цель исследования — клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения больных гриппом с использованием нового отечественного противовирусного препарата Триаза-

вирин® и ингибитора нейраминидазы препарата Тамифлю®.

Материалы и методы

Показатели эффективности и безопасности использования противовирусных препаратов Триазавирин® и Тамифлю® в лечении больных гриппом были изучены нами ранее в рамках многоцентрового клинического исследования [18]. Всего в исследование было включено 127 пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом «грипп», 119 пациентов завершили исследование по протоколу. Досрочно завершили исследование 8 пациентов. Среди больных, получавших препарат Триазавирин®, 2 пациента отказались от визита в клинику и не явились на последний визит, 1 пациент досрочно завершил исследование на третьем визите по причине самостоятельного приема антибактериальных препаратов, 2 пациента отказались от участия в исследовании на третьем визите по причине ухудшения самочувствия и нежелания выполнять процедуры исследования. Ввиду развития серьезных нежелательных явлений досрочно завершили исследование 2 пациента, получавших препарат Тамифлю® (госпитализация в стационар в связи с развитием острого аппендицита; пневмонии), и 1 пациент, получавший препарат Триазавирин® (развитие пневмонии на фоне реинфицирования другим типом вируса гриппа на 6-й день после завершения курса приема препарата). Методом независимой последовательной рандомизации с использованием таблицы случайных цифр все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 82 пациента, которые получали метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия (Триазавирин®, Медсинтез, Россия) по схеме — 1 капсула (250 мг) 3 раза в день в течение 5 сут. Группу сравнения составили 45 пациентов, которые получали осельтамивир (Тамифлю®, Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) по схеме — 1 капсула (75 мг) 2 раза в день в течение 5 суток. Пациенты основной группы и группы сравнения были сопоставимы по возрасту, полу, динамике температурной реакции и этиологической структуре заболевания. У абсолютного большинства больных (90,6%, $n = 114$), включенных в исследование, с помощью метода экспресс-диагностики был поставлен диагноз гриппа типа А, у 8 пациентов диагностирован грипп типа В, а у 5 пациентов — грипп А + В. Кроме исследуемых препаратов, пациенты могли получать препараты для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, которые могли затруднить интерпретацию полученных в ходе исследования данных. По назначению лечащего врача и при наличии соответствующих показаний пациентам назначались жаропонижающие (Парацетамол® по 1

таблетке (500 мг) 2 раза в сутки), отхаркивающие (Бромгексин®, по 2 таблетки (16 мг) 3 раза в сутки) и противорвотные (метоклопрамид по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки) препараты.

Все пациенты находились под амбулаторным или стационарным наблюдением как минимум в течение 14 дней. В течение первых 5 дней больные получали исследуемые препараты, а затем еще в течение 9 дней наблюдались врачом-исследователем и получали только симптоматическую терапию. Оценка клинико-лабораторных показателей проводилась всем пациентам в установленные сроки (на 1-й, 3-й, 5-й, 10-й и 14-й дни исследования).

Для оценки безопасности применения исследуемых противовирусных препаратов на протяжении всего периода исследования проводился учет нежелательных явлений, а также контроль клинических и лабораторных показателей. Лечебная эффективность исследуемых противовирусных препаратов оценивалась на основании данных клинико-лабораторного обследования пациентов в динамике заболевания. Основными параметрами эффективности служили: 1) время (в днях) до выздоровления с момента инициации терапии; 2) время (в днях) до исчезновения симптомов заболевания: температурная реакция (более 37,0°C), лихорадка (более 37,8°C), симптомы интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках), катаральные симптомы (боли/першение в горле, кашель).

Для проведения клинико-экономической оценки двух альтернативных схем лечения рассчитывались коэффициенты затратной эффективности как отношение стоимости терапии к показателю ее эффективности. В качестве анализируемых событий служили: 1) выздоровление к 5-му дню от начала лечения; 2) нормализация температуры к 5-му дню от начала лечения; 3) отсутствие симптомов интоксикации (головная боль, миалгии, боли/рези в глазных яблоках) к 5-му дню от начала лечения; 4) отсутствие катаральных проявлений (боли/першение в горле, кашель) к 10-му дню от начала лечения. Анализ клинико-экономической эффективности проводили с позиции здравоохранения, учитывались только затраты на приобретение противовирусных препаратов.

Стоимость двух альтернативных курсов лечения рассчитывалась с учетом средней стоимости лекарственных средств в аптеках Москвы в августе 2017 г. по данным портала РАС® (Тамифлю® капсулы 75 мг, 10 шт. — 1208,6±96,9 руб., Триазавирин® капсулы 250 мг, 20 шт. — 985,5±27,1 руб.). Таким образом, стоимость курса лечения препаратом Тамифлю® (10 капсул) составила 1208,6 руб., а препаратом Триазавирин® (15 капсул) — 739,1 руб. из расчета на одного пациента.

Результаты и обсуждение

При оценке сроков выздоровления пациентов с гриппом, получавших различные схемы лечения, установлено, что коэффициент затратной эффективности в группе больных, принимавших препарат Триазавирин®, составил 935,57 руб./ед., что было в 1,99 раз меньше, чем среди пациентов, принимавших препарат Тамифлю® (табл. 1).

Таблица 1

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков выздоровления

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов, выздоровевших к 5-му дню от начала лечения, %	79	65
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	935,57	1859,39

Кроме того, известно, что сокращение времени до выздоровления сопровождается не только снижением расходов на приобретение лекарственных средств, но и уменьшением периода временной нетрудоспособности работающих пациентов.

При оценке показателей частоты нормализации температуры тела к 5-му дню от начала лечения установлено, что коэффициент затратной эффективности среди больных гриппом, получавших препарат Триазавирин®, был в 2,32 раза меньше, чем среди пациентов группы сравнения (табл. 2).

Таблица 2

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков нормализации температуры

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов с нормальной температурой тела к 5-му дню от начала лечения, %	85	60
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	869,53	2014,33

Так, у абсолютного большинства пациентов основной группы (85%) к 5-му дню от начала лечения наблюдалась нормализация температуры тела, а

коэффициент затратной эффективности в этой группе больных составил 869,53 руб./ед.. В то же время нормализация температуры тела к 5-му дню от начала лечения наблюдалась лишь у 65% больных, получавших препарат Тамифлю®, а коэффициент затратной эффективности среди пациентов группы сравнения составил 2014,33 руб./ед. В связи с тем, что время до нормализации температуры тела у пациентов двух наблюдаемых групп существенно различалось, объем необходимой жаропонижающей терапии, а соответственно, и затраты на приобретение дополнительных лекарственных средств тоже отличались. Так, среди пациентов основной группы средняя курсовая доза препарата Парацетамол®, необходимая для проведения жаропонижающей терапии, была в 1,43 раза меньше, чем в группе сравнения, и составила $2,43 \pm 1,69$ г против $3,48 \pm 2,03$ г из расчета на одного больного соответственно ($p < 0,05$).

Существенные различия в величинах коэффициентов затратной эффективности двух изучаемых схем лечения были отмечены и в отношении длительности проявлений интоксикационного синдрома (табл. 3).

Таблица 3

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков исчезновения симптомов интоксикации

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов без симптомов интоксикации к 5-му дню от начала лечения, %	86	82
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	859,42	1473,90

Так, среди пациентов, получавших препарат Триазавирин®, к 5-му дню от начала лечения проявления интоксикационного синдрома отсутствовали у 86% больных, а коэффициент затратной эффективности составил 859,42 руб./ед. В свою очередь, среди пациентов группы сравнения доля больных, не имеющих симптомов интоксикации, к 5-му дню от начала лечения была несколько меньше и составила 82%, а коэффициент затратной эффективности был в 1,72 раза больше, чем в основной группе, составив 1473,90 руб./ед.

Проявления катарального синдрома, такие как кашель и боли в горле, к 5-му дню от начала лечения сохранялись у абсолютного большинства больных гриппом вне зависимости от назначенной

схемы противовирусной терапии. Однако к 10-му дню от начала лечения разница стала очевидной: катаральные проявления отсутствовали у 85% больных, получавших препарат Триазавирин®, в то время как среди пациентов группы сравнения доля больных, не имеющих кашля или болей в горле, составила лишь 75% (табл. 4).

Таблица 4

Расчет коэффициентов затратной эффективности двух альтернативных схем лечения больных гриппом с учетом сроков исчезновения катаральных проявлений

Показатель	Основная группа Триазавирин® (n = 82)	Группа сравнения Тамифлю® (n = 45)
Стоимость, руб.	739,10	1208,60
Доля пациентов без катаральных проявлений к 10-му дню от начала лечения, %	85	75
Коэффициент затратной эффективности, руб./ед.	869,53	1611,47

С учетом длительности проявлений катарального синдрома, коэффициент затратной эффективности в группе больных, получавших препарат Триазавирин®, был в 1,85 раза меньше, чем среди пациентов, получавших препарат Тамифлю®, составив 869,53 руб./ед. против 1611,47 руб./ед. соответственно. Кроме того, среди пациентов основной группы средняя курсовая доза препарата Бромгексин® была несколько меньше, чем в группе сравнения, и составила $0,15 \pm 0,07$ г против $0,17 \pm 0,07$ г из расчета на одного больного соответственно.

Заключение

Таким образом, проведенный клинико-экономический анализ двух альтернативных схем лечения гриппа позволяет сделать следующие выводы:

1. Препарат Триазавирин® является новым, высокоэффективным противовирусным средством для лечения гриппа.

2. Использование препарата Триазавирин® в терапии больных гриппом позволяет снизить затраты на приобретение противовирусных средств по сравнению с препаратом Тамифлю.

Литература

1. Национальное научное общество инфекционистов: Клинические рекомендации: острые респираторные вирусные заболевания у взрослых; 2014.
2. Вялов, С.С. Острые респираторные вирусные инфекции: как лечить и предупреждать эффективно / С.С. Вялов, В.И. Кузнецов // Поликлиника. — 2009. — № 5. — С. 28 — 31.

3. Михайлов, А.А. Справочник практического врача / А.А. Михайлов, Л.И. Дорецкий. — М.: Эксмо. — 2007.

4. Логинова, С.Я. Изучение лечебной эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — № 60. — С. 7–8.

5. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя клещевого энцефалита в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2014. — Т. 59, № 1–2. — С. 3–5.

6. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

7. Смирнов, Т.Д. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в могослобных и лимфобластных клеточных линиях человеческого происхождения / Т.Д. Смирнов // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

8. Логинова, С.Я. Лечебная эффективность нового отечественного препарата «Триазавирин» в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 1–2. — С. 10–13.

9. Логинова, С.Я. Изучение профилактической эффективности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2010. — Т. 55, № 9–10. — С. 25–28.

10. Логинова, С.Я. Изучение профилактической эффективности Триазавирина в отношении экспериментальной формы клещевого энцефалита у белых мышей / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2015. — Т. 60. — С. 5–6.

11. Деева, Э.Г. Противовирусный препарат Триазавирин: от скрининга до клинической апробации / Э.Г. Деева [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2014. — Т. 2, № 7. — С. 144–151.

12. Деева, Э.Г. Новый противовирусный препарат «Триазавирин». Результаты I фазы клинического исследования / Э.Г. Деева [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 5. — С. 20–26.

13. Логинова, С.Я. Изучение противовирусной активности триазавирина в отношении возбудителя гриппа А (H5N1) в культуре клеток / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

14. Смирнов, Т.Д. Изучение влияния ремантадина, рибавирина и триазавирина на репродукцию вирусов гриппа А в могослобных и лимфобластных клеточных линиях человеческого происхождения / Т.Д. Смирнов // Антибиотики и химиотерапия. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

15. Логинова, С.Я. Оценка токсичности нового отечественного противогриппозного химиопрепарата триазавирин / С.Я. Логинова [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. — 2012. — Т. 57, № 11–12. — С. 8–10.

16. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV unit Baltimore, 1976. 332 p.

17. Киселев, О.И. Новый противовирусный препарат Триазавирин. Результаты II фазы клинического исследования / О.И. Киселев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2012. — № 6. — С. 9–12.

18. Сологуб, Т.В. Сравнительная эффективность и безопасность применения противовирусных препаратов в терапии больных гриппом / Т.В. Сологуб [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 25–32.

References

1. Nacional'noe nauchnoe obshchestvo infekcionistov: Klinicheskie rekomendacii: ostrye respiratornye virusnye zabol'evaniya u vzroslykh; 2014.

2. Vjalov, S.S. Ostrye respiratornye virusnye infekcii: kak lechit' i preduprezhdat' jeffektivno / S.S. Vjalov, V.I. Kuznecov // Poliklinika. — 2009. — № 5. — С. 28–31.

3. Mihajlov, A.A. Spravochnik prakticheskogo vracha / A.A. Mihajlov, L.I. Doreckij. — M.: Jeksmo. — 2007.

4. Loginova, S.Ja. Izuchenie lechebnoj jeffektivnosti Triazavirina v otnoshenii jeksperimental'noj formy kleshhevogo jencefalita u belyh myshej / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, O.N. Chupahin, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2015. — № 60. — С. 7–8.

5. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vzbuditelja kleshhevogo jencefalita v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2014. — Т. 59, №1–2. — С. 3–5.

6. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vzbuditelja grippa A (N5N1) v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

7. Smirnov, T.D. Izuchenie vlijaniya remantadina, ribavirina i triazavirina na reprodukciju virusov grippa A v mogoslojnyh i limfoblastoidnyh kletochnyh liniyah chelovecheskogo proishozhdenija / T.D. Smirnov // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

8. Loginova, S.Ja. Lechebnaja jeffektivnost' novogo otechestvennogo preparata «Triazavirin» v otnoshenii vzbuditelja grippa A (H5N1) / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 1–2. — С. 10–13.

9. Loginova, S.Ja. Izuchenie profilakticheskoy jeffektivnosti triazavirina v otnoshenii vzbuditelja grippa A (N5N1) / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.A. Maksimov, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2010. — Т. 55, № 9–10. — С. 25–28.

10. Loginova, S.Ja. Izuchenie profilakticheskoy jeffektivnosti Triazavirina v otnoshenii jeksperimental'noj formy kleshhevogo jencefalita u belyh myshej / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, O.N. Chupahin, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2015. — Т. 60. — С. 5–6.

11. Deeva, Je.G. Protivovirusnyj preparat Triazavirin: ot skringinga do klinicheskoy aprobacii / Je.G. Deeva, V.L. Rusinov, O.I. Kiselev, i dr. // Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv. — 2014. — Т. 2, № 7. — С. 144–151.

12. Deeva, Je.G. Novyj protivovirusnyj preparat «Triazavirin». Rezul'taty I fazy klinicheskogo issledovaniya / Je.G. Deeva, O.I. Kiselev, T.I. Mel'nikova, A.S. Kiselev, i dr. // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2013. — № 5. — С. 20–26.

13. Loginova, S.Ja. Izuchenie protivovirusnoj aktivnosti triazavirina v otnoshenii vzbuditelja grippa A (N5N1) v kul'ture kletok / S.Ja. Loginova, S.V. Borisevich, V.L. Rusinov, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2007. — Т. 52, № 11–12. — С. 18–20.

14. Smirnov, T.D. Izuchenie vlijaniya remantadina, ribavirina i triazavirina na reprodukciju virusov grippa A v mogoslojnyh i limfoblastoidnyh kletochnyh liniyah chelovecheskogo proishozhdenija / T.D. Smirnov // Antibiotiki i himioterapija. — 2011. — Т. 56, № 11–12. — С. 11–16.

15. Loginova, S.Ja. Ocenka toksichnosti novogo otechestvennogo protivogrippoznogo himiopreparata triazavirin / S.Ja. Loginova, i dr. // Antibiotiki i himioterapija. — 2012. — Т. 57, № 11–12. — С. 8–10.

16. Hodge H., et al. Clinical toxicology of commercial products: Acute Poisoning. IV unit Baltimore, 1976. 332 p.

17. Kiselev, O.I. Novyj protivovirusnyj preparat Triazavirin. Rezul'taty II fazy klinicheskogo issledovanija / O.I. Kiselev, Je.G. Deeva, T.I. Mel'nikova, V.L. Rusinov, i dr. // Voprosy virusologii. — 2012. — № 6. — S. 9–12.

18. Sologub, T.V. Sravnitel'naja jeffektivnost' i bezopasnost' primenenija protivovirusnyh preparatov v terapii bol'nyh grippom / T.V. Sologub, I.I. Tokin, A.S. Midikari, V.V. Cvetkov // Infekcionnye bolezni. — 2017. — T. 15, № 3. — S. 25–32.

Авторский коллектив:

Токин Иван Иванович — заведующий отделением экспериментальной терапии вирусных гепатитов Научно-исследовательского института гриппа; доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: ivan.i.tokin@rambler.ru

Цветков Валерий Владимирович — старший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа, к.м.н.; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: suprcolor@gmail.com

Голобоков Георгий Станиславович — аспирант, младший научный сотрудник отделения экспериментально-клинических исследований Научно-исследовательского института гриппа; тел.: 8(812)499-15-49, e-mail: llama228@yandex.ru

ФЕКАЛЬНЫЙ КАЛЬПРОТЕКТИН В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Е.Д. Вълкова, М.Д. Господинова, И.Т. Тодоров

Медицинский университет «Профессор доктор Параскев Стоянов», Варна, Болгария

Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections

E.D. Vlkova, M.D. Gospodinova, I.T. Todorov

Medical University «Prof. Dr. Paraskev Stoyanov», Varna, Bulgaria

Резюме

Введение: острые кишечные инфекции с гуарейным синдромом занимают лидирующее место в инфекционной патологии в мировом масштабе. Разнообразие возбудителей заставляет искать индивидуальный диагностический и терапевтический подход к пациентам. Рутинные бактериологические и вирусологические методы занимают продолжительное время до получения результатов, поэтому введение дополнительных лабораторных показателей, помогающих клиницистам при дифференциальной диагностике, было бы практически важным. Один из таких маркеров — фекальный кальпротектин.

Цель: изучение роли фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций с гуарейным синдромом.

Материалы и методы: проанализированы различные литературные источники по указанной проблеме, доступные в национальной и международной медицинской литературе.

Результаты: представлены данные относительно структуры, функциональной активности и диагностической роли фекального кальпротектина при кишечных инфекциях.

Заключение: исследование фекального кальпротектина помогает дифференциально-диагностическому процессу у пациентов с острыми кишечными инфекциями, коррелируя с бактериальной этиологией заболевания.

Ключевые слова: фекальный кальпротектин, гуарей, кишечные инфекции, бактерии, маркер.

Abstract

Infectious diarrhea takes a leading position in all infectious diseases worldwide. As a result of the pathogens diversity, patient-specific diagnosis and treatments are needed. Additional laboratory tests are crucial for differentiation among pathogens, as routine bacteriological and virological methods are time-consuming. One of them is fecal calprotectin.

Aim: examination of the potential role of fecal calprotectin in infectious diarrhea.

Materials and methods: the national and international medical literature sources were analyzed.

Results: the data regarding fecal calprotectins' structure, functional activity and diagnostic value are presented.

Conclusions: the study of fecal calprotectin, as a correlative biomarker of bacterial gastroenteritis, can be helpful for clinicians with diagnostic approach to the patient.

Key words: fecal calprotectin, diarrhea, bacterial gastroenteritis, biomarker.

Несмотря на существенный прогресс в технологиях и инновациях в XXI в., инфекционный гастроэнтерит продолжает оставаться основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Ежегодно глобально регистрируются 2,7 млрд случаев диареи [1], из них 1,7 млн заканчиваются летально [2]. Основная группа риска — дети до 5 лет, у которых кишечные инфекции являются причиной смерти в 9% случаев, занимая второе место после пневмонии [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), каждый день от диареи умирают 2195 детей — смертность, много-

кратно превышающая таковую от СПИДа, малярии и кори вместе взятых в соответственной возрастной группе [4].

Этиологический спектр острых кишечных инфекций включает вирусы, бактерии и паразиты. Различные исследования указывают, что вирусные агенты представляют ведущую причину диареи среди населения развитых стран, вызывая заболевания лёгкой степени тяжести со значительно более низкой летальностью [5]. Бактерии и паразиты как возбудители доминируют в развивающихся странах и нередко являются

причиной развития «хронической» персистирующей диареи [6].

Несмотря на широкий этиологический спектр, большинство кишечных инфекций протекают со сходной клинической симптоматикой. Согласно Консенсусу Болгарского общества по инфекционным болезням, диарея представляет клинический симптом, при котором наблюдаются 3 или более дефекации за 24 ч фекальными массами, изменёнными в цвете, количестве или консистенции с или без наличия патологических примесей (слизь или кровь). Критерии инфекционной диареи включают наличие острого диарейного синдрома (с длительностью до 14 дней) и один или несколько из следующих симптомов: боль в животе, тошнота, рвота, тенезмы в сочетании с интоксикацией и/или эпидемиологическими данными [7]. Соответственно, постановка этиологического диагноза только на базе клинической картины невозможна. С другой стороны, рутинно используемые лабораторные методы (копрокультура, тесты для выявления вирусных антигенов или бактериальных токсинов), требуют значительных финансовых вложений и определённого количества технологического времени до получения результатов, что может замедлить диагностический процесс и нередко становится причиной гиподиагностики (50–60% из всех кишечных инфекций остаются этиологически неуточненными) [8]. Ожидание микробиологических результатов в определённых ситуациях ведёт к инициированию часто излишней антибактериальной терапии, что приводит к потенцированию микробной резистентности, аллергизации организма и к значительным расходам лечебного заведения. В противовес этому предложенная некоторыми авторами тактика «watch and wait» несет опасность генерализации инфекционного процесса и развития септических состояний со значительной летальностью [9].

Учитывая вышеперечисленное, на современном этапе развития инфектологии имеет место необходимость введения в клиническую практику лабораторных тестов, позволяющих проводить своевременную дифференциальную диагностику между бактериальными и вирусными кишечными инфекциями. Показатель, отвечающий этому условию и интенсивно изучаемый в последние годы, — фекальный кальпротектин (ФК). Несмотря на то, что он описан ещё в 1980 г. М. Фагерхолом и соавт. [10], его клиническое значение и роль в практике устанавливаются только сейчас.

Кальпротектин представляет собой гетеродимер S100A8 и S100A9 протеинов с молекулярной массой 36 kD (рис. 1) [11].



Рис. 1. Структура кальпротектина. S100A8 показан зелёным, S100A9 — синим. Кальциевые ионы выделены жёлтым, натриевые — фиолетовым [11]

Комплекс S100A8/S100A9 активен преимущественно экстрацеллюлярно. Соединение с 6 атомами кальция обеспечивает стабильность гетеродимера по отношению к протеолитическим и микробным энзимам, а конъюгация с ионами цинка и марганца представляет его главную функцию. Конкурентное комплексообразование с металлами лежит в основе антимикробного эффекта кальпротектина, так как марганец и цинк выступают как кофакторы в бактериальных антиоксидантных ферментах, позволяющих микроорганизмам противодействовать нейтрофильному оксидативному стрессу в процессе интестинального воспаления [12, 13] и, соответственно, имеют жизненно важное значение для бактериального роста и развития (рис. 2) [13].

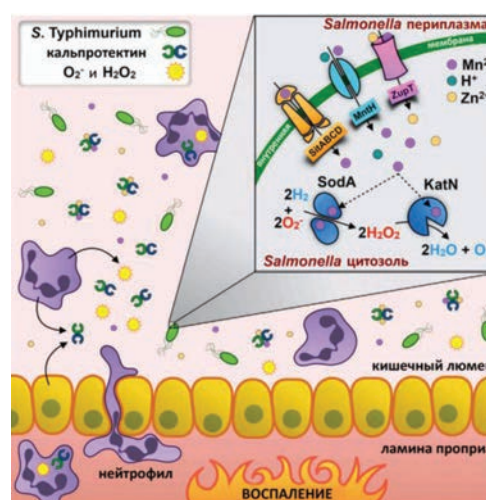


Рис. 2. Конъюгация кальпротектина с ионами металлов

В процессе воспаления нейтрофилы образуют активные формы кислорода, имеющие антибактериальное действие. Одновременно с этим они также выделяют кальпротектин, обладающий высоким аффинитетом к свободным ионам цинка и марганца. В результате получающейся нутриент-

ной конкуренции бактерии оказываются не способны синтезировать антиоксидантные ферменты и противодействовать оксидативному стрессу, в результате чего гибнут [13].

Кальпротектин локализован главным образом в нейтрофильных гранулоцитах, составляя 50% цитозольных протеинов [14]. В ограниченных количествах может быть открыт также в моноцитах, макрофагах, ороговевающем и неороговевающем эпителии [15]. Вскоре после его открытия исследовательский интерес был направлен на изучение его плазменной концентрации при различных патологиях. И только в последние годы учёные обращают внимание на значение фекального кальпротектина в клинике кишечных заболеваний [16].

Нейтрофильный хемотаксис в слизистой кишечника (характерная черта развивающегося локального воспалительного процесса) ассоциируется с экскрецией высоких доз кальпротектина. Устойчив к протеолитической деградации и стабилен при комнатной температуре до 7 дней, его количественные значения легко могут быть измерены в стуле [17]. Для этой цели возможно использование количественных, полуколичественных иммунохроматографических методик и ELISA с тождественными результатами. Референтное значение для лиц 10–59 лет составляет до 50 мкг/г, для детей до 9 лет <166 мкг/г, для индивидов старше 60 лет <112 мкг/г. Вероятно, подобная динамика в значениях ФК является результатом различий в проницаемости интестинальной слизистой и в составе кишечного микробиома [18].

На данный момент ФК как часть лабораторного скрининга пациентов с inflammatory bowel disease (IBD) рутинно исследуется в гастроэнтерологии. В последние годы различные авторы предлагают введение данного маркера и в инфектологию, главным образом у пациентов с острым диарейным синдромом.

Первое проспективное исследование в подобном качестве было проведено в Германии. Y.M. Shastri et al. проанализировали динамику значений ФК у 2383 взрослых пациентов с острой диареей. Авторы показывают высокий уровень корреляции между повышенными значениями ФК и бактериологически доказанными случаями острой диареи с чувствительностью и специфичностью 83% и 87% соответственно [19]. Эксперимент под авторством J. Sykora et al., охватывающий педиатрическую популяцию, устанавливает прямо пропорциональную зависимость между высокими значениями ФК и кишечными инфекциями с бактериальным генезом (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%BDkora%20J%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=2041210393 чувствительность и 88% специфичность) при ка-

тегоричном отсутствии динамики в его уровне у пациентов с рота-, норо- или другими типами вирусных гастроэнтеритов [20]. В 2013–2014 гг. И.К. Кессаева и др. анализируют 192 образца стула детей с остро наступившим диарейным синдромом, подтверждая результаты вышеописанных научных исследований — чувствительность и специфичность к бактериальному генезу диареи 77,2% и 96,6% соответственно [21].

Chien-Chang Chen et al. впервые анализируют роль ФК как маркера, способного отразить тяжесть бактериально обусловленных инфекционных диарей (см. рис. 3 и 4) [22].

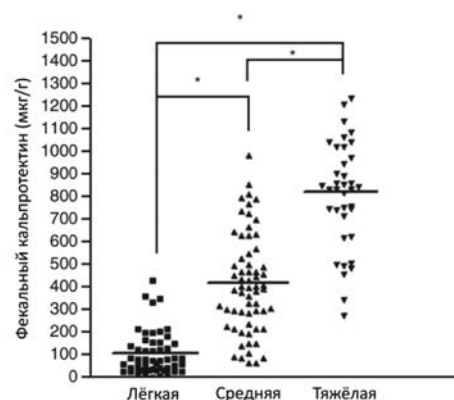


Рис. 3. Уровень ФК у детей с вирусными и бактериальными гастроэнтеритами и у здоровых контролей [22]

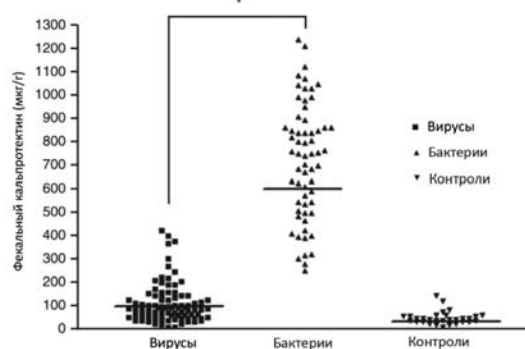


Рис. 4. Уровень ФК в зависимости от степени тяжести гастроэнтерита [22]

Исследования роли ФК при острых кишечных инфекциях с диарейным синдромом продолжают, что позволяет открывать новые горизонты в практическом его приложении. Лавинообразно повышающаяся заболеваемость *Clostridium difficile* (CD) колитом (в США — до 450 000 новых случаев в год, сопровождающиеся смертностью в 29 000 случаях) [23] стимулируют учёных искать точные показатели рецидивов и осложнений [24]. В работе Jieun Kim et al., включающей 80 пациен-

тов в возрасте 49–79 лет, установлено, что значение ФК сигнификантно выше у пациентов с тяжёлыми формами CD-колита (со средним значением 1391 мкг/г), а в группе с легко протекающим заболеванием средние значения едва достигали 188,2 мкг/г (рис. 5) [25]. Корреляция ФК с клинической формой CD-инфекции имеет практическую пользу, так как позволяет на раннем этапе заболевания выбрать специфичный терапевтический подход.

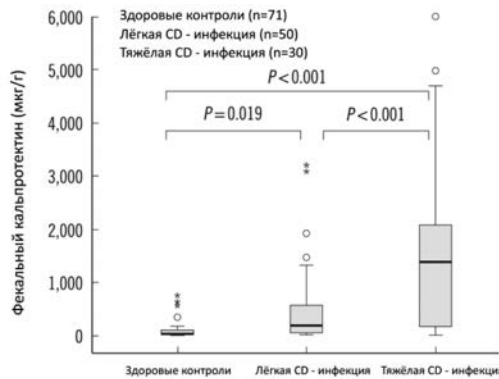


Рис. 5. Уровень ФК у пациентов с различной степенью тяжести CD-колита и у здоровых контролей [25]

Появление гипervирулентного штамма CD, риботипа 027, характеризующегося значительно пониженной чувствительностью к метронидазолу и ванкомицину, привело к многочисленным взрывам нозокомиальных инфекций, сопровождающихся высоким уровнем смертности в Европе и Северной Америке [26]. На данный момент микробиологические лаборатории рутинно не типизируют указанный штамм. А. Peretz et al. впервые устанавливают возможную взаимосвязь между уровнем ФК и подлежащей 027 риботип CD-инфекцией, доказывая прямопропорциональную зависимость, — среднее значение ФК у больных с 027 риботипом инфекцией равняется 811 мкг/г против 176,6 мкг/г при заражении другими штаммами бактерии (рис. 6) [27].

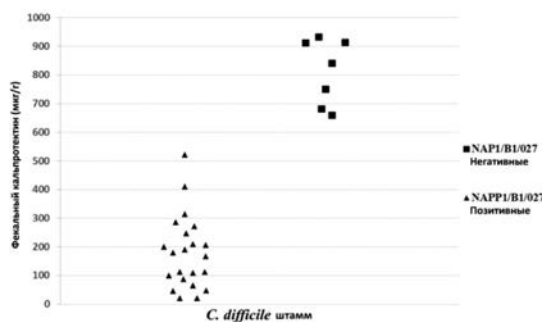


Рис. 6. Уровень ФК у пациентов с CD-инфекцией и корреляция с риботипом штамма *C. Difficile* [27]

На сегодняшний день ФК доказал свою значимость как экономичный, неинвазивный, легко переносимый пациентами биомаркер кишечного воспаления. Вслед за однозначно доказанной пользой в гастроэнтерологии потенциал ФК был проанализирован у пациентов с инфекционной диареей, дифференцируя своевременно (и опережая результаты микробиологических и вирусологических исследований) бактериально-обусловленные и вирус-обусловленные случаи. Исследование осуществляется за несколько часов с помощью доступной ELISA методики. Вопреки своей белковой природе, ФК нечувствителен к действию протеолитических энзимов и остаётся стабильным при комнатной температуре в течении 7 дней, давая возможность для ретроспективной постановки диагноза у пациентов. Кроме того, уровень ФК коррелирует с тяжестью заболевания, помогая, таким образом, выбору тактики лечения. Данные различных научных исследований доказывают значение ФК в диагностике CD-инфекции, а точнее, в определении риска осложнённого течения, что особенно актуально по причине интенсивно растущей заболеваемости и смертности от CD-ассоциированных колитов.

Литература

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Vos, Theo et al. The Lancet, Volume 386, Issue 9995, 743–800
2. Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet, Volume 385, Issue 9963, 117–171
3. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000–2015 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.1. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. Lancet. 2012;379(9832):2151–61.
5. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журнал инфектологии. — 2015. — № 7(3). — С. 22–32.
6. Господинова М. Д. Дифференциална диагноза и лечение на диарийен синдром в инфектологията / Health.bg — 2014. — № 3. — С. 44–48.
7. Тихолова М., Ненова М., Стойчева-Въртигова М. Лечение на остри чревни инфекциозни заболявания при възрастни и деца. Консенсус на Българско дружество по инфекциозни болести. 31.10.2007г. Available from: <http://bsid-bg.org/index.php/consensi/acute-int-infections>
8. Тихомирова, О.В. Вирусные диареи у детей: особенности клинического течения и тактика терапии / О.В. Тихомирова [и др.] // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 7–10.

9. Инфекционные болезни: учебник / И.Н.Диков [и др.]. — Знание, 2006. — 307 с.
10. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology* 1980;24:393-398.
11. Fabrizio D'Angelo, Christian Felleyb, Jean Louis Frossarda. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293 — 301.
12. Aguirre JD, Culotta VC. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(17):13541-13548.
13. Diaz-Ochoa VE, Lam D, Lee CS, et al. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration. *Cell host & microbe*. 2016;19(6):814-825.
14. Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense enhancing neutrophil killing of *Staphylococcus aureus*. *Cell host & microbe*. 2011;10(2):158-164.
15. Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(10):2271-2279.
16. Lason, Anders. Fecal calprotectin — the usefulness in special clinical situations and issues on the sampling procedure [Doctoral thesis]. University of Gothenburg. Sahlgrenska Academy. Institute of Medicine. Department of Internal Medicine; 2014. 81 p.
17. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15 — 22.
18. Joshi S, Lewis S, Creanor S, Ayling R: Agerelated faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem* 2010;47(pt 3): 259 — 263.
19. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Schfer V, Shastri S, Weindel M, Ackermann H, Stein J: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121:1099 — 1106.
20. Skora, Josef et al. Evaluation of Faecal Calprotectin as a Valuable Non-Invasive Marker in Distinguishing Gut Pathogens in Young Children with Acute Gastroenteritis. *Acta Paediatrica* 99.9 (2010): 1389 — 1395.
21. Кессаева, И.К. Информативность фекального кальпротектина в диагностике острых кишечных инфекций у детей / И.К. Кессаева [и др.] // *Фундаментальные исследования*. — 2015. — № 1 — 1. — С. 87 — 91.
22. Chen, Chien-Chang; Huang, Jing-Long; Chang, Chee-Jen; Kong, Man-Shan; Fecal Calprotectin As A Correlative Marker In Clinical Severity of Infectious Diarrhea And Usefulness In Evaluating Bacterial or Viral Pathogens In Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: November 2012 — Volume 55 — Issue 5 — p 541 — 547
23. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al.; Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):825 — 834.
24. Debast, S.B. et al.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for *Clostridium difficile* Infection; *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 20, 1 — 26.
25. Kim, Jieun et al.; Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of *Clostridium difficile* Infection; *Annals of Laboratory Medicine* 37.1 (2017): 53 — 57.
26. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated *Clostridium difficile*. *Nature genetics*. 2013;45(1):109-113.
27. Peretz A, Tkhawkho L, Pastukh N, Brodsky D, Halevi CN, Nitzan O. Correlation between fecal calprotectin levels, disease severity and the hypervirulent ribotype 027 strain in patients with *Clostridium difficile* infection. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:309.

References

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990 — 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Vos, Theo et al. *The Lancet*, Volume 386, Issue 9995, 743 — 800
2. Global, regional, and national age — sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990 — 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, Volume 385, Issue 9963, 117 — 171
3. WHO-MCEE methods and data sources for child causes of death 2000-2015 (Global Health Estimates Technical Paper WHO/HIS/IER/GHE/2016.1. Available from: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
5. Ermolenko K.D., Lobzin Y.V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention. *Journal Infectology*. 2015;7(3):22-32. (In Russ.)
6. Gospodinova M. D. *Health.bg* — 2014. — №3. — С. 44-48. (In Bulg.)
7. Tiholova M., Nenova M., Stojcheva-Vrtigova M. Konsensus na Blgarsko druzhestvo po infekciozni bolesti 31.10.2007r. Available from: <http://bsid-bg.org/index.php/consensi/acute-int-infections> (In Bulg.)
8. Tihomirova O.V., Sergeeva N.V., Sirotkin A.K., Aksenov O.A., Kvetnaja A.S. *Detskie infekcii*. 2003. №3. — С.7-10. (In Russ.)
9. Dikov I.N. *Infectious diseases: textbook* — Sofia; Znanie; 2006 (In Bulg.)
10. Fagerhol MK, Dale I, Andersson T. Release and quantitation of a leucocyte derived protein (L1). *Scandinavian Journal of Haematology* 1980;24:393-398.
11. Fabrizio D'Angelo, Christian Felleyb, Jean Louis Frossarda. Calprotectin in Daily Practice: Where Do We Stand in 2017? *Digestion* 2017;95:293 — 301.
12. Aguirre JD, Culotta VC. Battles with Iron: Manganese in Oxidative Stress Protection. *The Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(17):13541-13548.
13. Diaz-Ochoa VE, Lam D, Lee CS, et al. Salmonella mitigates oxidative stress and thrives in the inflamed gut by evading calprotectin-mediated manganese sequestration. *Cell host & microbe*. 2016;19(6):814-825.
14. Kehl-Fie TE, Chitayat S, Hood MI, et al. Nutrient metal sequestration by calprotectin inhibits bacterial superoxide defense enhancing neutrophil killing of *Staphylococcus aureus*. *Cell host & microbe*. 2011;10(2):158-164.
15. Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, et al. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *The Journal of Experimental Medicine*. 2006;203(10):2271-2279.
16. Lason, Anders. Fecal calprotectin — the usefulness in special clinical situations and issues on the sampling procedure [Doctoral thesis]. University of Gothenburg. Sahlgrenska Academy. Institute of Medicine. Department of Internal Medicine; 2014. 81 p.

17. Tibble JA, Sigthorsson G, Bridger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:15 – 22.
18. Joshi S, Lewis S, Creanor S, Ayling R: Agerelated faecal calprotectin, lactoferrin and tumour M2-PK concentrations in healthy volunteers. *Ann Clin Biochem* 2010;47(pt 3): 259 – 263.
19. Shastri YM, Bergis D, Povse N, Sch fer V, Shastri S, Weindel M, Ackermann H, Stein J: Prospective multicenter study evaluating fecal calprotectin in adult acute bacterial diarrhea. *Am J Med* 2008;121:1099 – 1106.
20. S kora, Josef et al. Evaluation of Faecal Calprotectin as a Valuable Non-Invasive Marker in Distinguishing Gut Pathogens in Young Children with Acute Gastroenteritis. *Acta Paediatrica* 99.9 (2010): 1389 – 1395.
21. Kessaeva I.K., Kaloeva Z.D., Barycheva L.Y., Golubeva M.V. Information of fecal calprotectin in the diagnosis of acute intestinal infections in children. *Fundamental research*. 2015. – № 1-1: 87-91.
22. Chen, Chien-Chang; Huang, Jing-Long; Chang, Chee-Jen; Kong, Man-Shan; Fecal Calprotectin As A Correlative Marker In Clinical Severity of Infectious Diarrhea And Usefulness In Evaluating Bacterial or Viral Pathogens In Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*: November 2012 – Volume 55 – Issue 5 – p 541 – 547
23. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al.; Burden of Clostridium difficile infection in the United States. *N Engl J Med*. 2015; 372(9):825 – 834.
24. Debast, S.B. et al.; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: Update of the Treatment Guidance Document for Clostridium difficile Infection; *Clinical Microbiology and Infection* , Volume 20 , 1 – 26.
25. Kim, Jieun et al.; Fecal Calprotectin Level Reflects the Severity of Clostridium Difficile Infection; *Annals of Laboratory Medicine* 37.1 (2017): 53 – 57.
26. He M, Miyajima F, Roberts P, et al. Emergence and global spread of epidemic healthcare-associated Clostridium difficile. *Nature genetics*. 2013;45(1):109-113.
27. Peretz A, Tkhawkho L, Pastukh N, Brodsky D, Halevi CN, Nitzan O. Correlation between fecal calprotectin levels, disease severity and the hypervirulent ribotype 027 strain in patients with Clostridium difficile infection. *BMC Infectious Diseases*. 2016;16:309.

Авторский коллектив:

Вълкова Екатерина Дмитриевна – ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»; тел.: +359-52-97-87-10, e-mail: evalkova83@gmail.com

Господинова Маргарита Димова – руководитель кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов», д.м.н., доцент; тел.: +359-52-97-87-20, e-mail: dr_m_gospodinova@abv.bg

Тогоров Илиян Тогоров – ассистент кафедры инфекционных болезней, паразитологии и дерматовенерологии Медицинского университета «Профессор доктор Параскев Стоянов»; тел.: +359-52-97-87-10, e-mail: ilio_87@abv.bg

СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ ТЕНИАРИНХОЗА С АТИПИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ГЕЛЬМИНТА

С.С. Козлов^{1,2}, С.П. Кокорева³, В.А. Вечеркин³, В.Б. Котлова³, Л.А. Агишева⁴,
Е.А. Склярова⁴, Т.А. Корпусова⁴, А.А. Дрыжакова⁴

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко, Воронеж, Россия

⁴ Областная детская клиническая больница № 2, Воронеж, Россия

A case of severe complicated course of *Taenia saginata* with atypical localization of the helminth

S.S. Kozlov^{1,2}, S.P. Kokoreva³, V.A. Vecherkin³, V.B. Kotlova³, L.A. Agisheva⁴, E.A. Sklyarova⁴, T.A. Korpusova⁴,
A.A. Drijakova⁴

¹ Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

³ Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia.

⁴ Regional Children's Clinical Hospital № 2, Voronezh, Russia

Резюме

Подробно описан клинический случай осложненно-го течения тениаринхоза (*Taenia saginata*) у ребенка 17 лет. Три года назад пациент впервые заметил активное выделение члеников из анального отверстия. Другие клинические симптомы отсутствовали, и заболевание протекало латентно. В конце мая 2017 г. развились симптомы острого живота, 03.06.2017 г. выполнена аппендэктомия. Диагноз после операции: острый гангренозный перфоративный аппендицит, периаппендикулярный абсцесс, диффузный гнойный перитонит. 07.06.2017 г. была однократная рвота. В рвотных массах замечены членики плоского червя. 09.06.2017 г. членики гельминта обнаружены в фекалиях. Они были идентифицированы как членики *Taenia saginata*.

С 14.06.2017 г. состояние больного ухудшилось, повысилась температура, появились боли в левой половине грудной клетки.

В последующие дни состояние оставалось тяжелым. По данным КТ (от 19.06.2017 г.) гельминт определялся в просвете левого нижнедолевого бронха. Выполнена бронхоскопия (21.06.2017 г.), которая установила наличие признаков воспаления левого нижнедолевого бронха. Гельминт не обнаружен. Выполнен посев мокроты, но микроскопия мокроты не проводилась.

УЗИ (23.06.2017 г.) показало наличие жидкости в левой плевральной полости. Проведена пункция, получено 70 мл серозной жидкости. В дальнейшем дважды проводилась пункция, в результате чего было получено 600 и 500 мл желтого вязкого экссудата. 29.06.2017 г. в мокроте были обнаружены яйца тениид. Назначен Praziquantel 25 мг/кг однократно. 04.07.2017 г. проведена четвертая пункция плевральной полости, получено 200 мл светло-желтого выпота. В последующие дни симптомы плеврита исчезли, 10.07.2017 г. наступило выздоровление.

Abstract

Documented case of the clinical observations of the complicated course of beef tapeworm infection (*Taenia saginata*) have a child 17 years of age. Three years ago, the patient first noticed the active isolation of the cuttings from the anus. Other clinical symptoms were absent and the disease was latent. At the end of may 2017, symptoms of an acute abdomen developed and an appendectomy was performed on 03.06.2017. Diagnosis after surgery: acute gangrenous perforative appendicitis, periappendicular abscess, diffuse purulent peritonitis. 07.06.2017 was a single vomiting. In the vomit seen the segments of the flat worm. 09.06.2017, segments of worms found in the feces. They were identified as arthropods of *Taenia saginata*.

From 14.06.2017 the patient's condition worsened, the temperature increased, there were pains in the left half of the chest.

In the following days the condition remained grave. According to CT (from 19.06.2017) helminth was determined in the lumen of the left lower salt bronchus. Bronchoscopy was performed (21.06.2017), which reduced the presence of signs of inflammation of the left lower salt bronchus. Worms are not detected. Sputum sowing was performed, but sputum microscopy was not carried out.

Ultrasound (23.06.2017) showed the presence of fluid in the left pleural cavity. Puncture was performed and 70 ml of serous fluid was obtained. In the future, double-prosodical puncture which was obtained 600 and 500 ml of a yellow viscous exudate. On 29.06.2017, teniid eggs were found in sputum. Praziquantel is prescribed 25 mg / kg once. On 04.07.2017, the fourth puncture of the pleural cavity was performed, 200 ml of light yellow effusion was obtained. In the days following the symptoms of pleurisy had disappeared and 10.07.2018, came recovery.

Lung damage, which developed as a result of aspiration of the arthroplasty *Taenia saginata* was accompanied by a

Поражение легких, которое развилось в результате аспирации членика *Taenia saginata*, сопровождалось редким сухим кашлем и умеренно выраженным синдромом интоксикации. При этом тяжесть состояния пациента определялась выраженной дыхательной недостаточностью и болевым синдром. При аускультации хрипов не было. Над очагом поражения было резко выраженное ослабленное дыхание. В периферической крови определялась высокая СОЭ при умеренном лейкоцитозе и отсутствии эозинофилии.

Ключевые слова: *Taenia saginata*, бычий цепень, тениаринхоз, осложненное течение, атипичная локализация гельминта, аппендицит, перитонит, плеврит.

Введение

Возбудителем тениаринхоза служит ленточный червь *Taenia saginata* (старое название *Taeniarhynchus saginatus*). Заболевание относится к группе антропонозных биогельминтозов и характеризуется преимущественно латентным течением с редкими желудочно-кишечными расстройствами. Шифр по МКБ10 — B68.1.

Бычий цепень как современный вид эволюционно начал свое формирование с эпохи одомашнивания человеком крупного рогатого скота. С древних времен этот гельминтоз был хорошо известен врачам, о чем свидетельствуют работы Гиппократ (460—377 гг. до н. э.), который в своих сочинениях (четвертый том «О болезнях», глава 4) писал: «Человек, в котором водится плоский червь, выделяет время от времени вместе со стулом нечто похожее на семя тыквы... червь спускается вниз, и часть его выступает наружу из прямой кишки; она обрывается и падает, как в предшествующем случае, или втягивается обратно» [1].

В процессе длительной сопряженной эволюции паразитарной системы, включающей бычьего цепня, представителей крупного рогатого скота и человека, последний стал единственным дефинитивным хозяином, в кишечнике которого обитает половозрелая особь. Зрелые членики, находящиеся в конечной части стробилы, почти полностью заполнены развитой замкнутой древовидной маткой с яйцами, от центральной части которой отходят в обе стороны по 17—35 боковых ветвей. У цепня свиного (*Taenia solium*) их число всегда меньше 14. Это различие служит надежным дифференциальным признаком, позволяющим точно установить диагноз у человека [2]. Яйца, число которых в каждом членике достигает 170 тыс., покидают его пределы только во время отрыва зрелых члеников от стробилы гельминта (именно поэтому в испражнениях больных тениаринхозом крайне редко удается обнаружить яйца паразита), а также при повреждении тегумента (поверхностного эпителиального слоя членика) во время его активного

rare dry cough and moderate severe intoxication syndrome. The severity of the patient's condition was determined by severe respiratory failure and pain. Auscultation of the wheezing was not. Over the lesion was sharply pronounced weakened breathing. In the peripheral blood was determined by high ESR, moderate leukocytosis and no eosinophilia.

Key words: *Taenia saginata*, beef tapeworm, beef tapeworm infection, complicated course, atypical localization of helminth, appendicitis, peritonitis, pleurisy.

движения, при этом яйца попадают на кожу перинальных складок, в воду, на траву и землю.

Промежуточный хозяин и источник заражения — крупный рогатый скот (корова, буйвол, зебу, як, северный олень). Эти травоядные заражаются на пастбищах при поедании травы, обсеменённой яйцами гельминта. В кишечнике промежуточного хозяина онкосферы (личинки паразита) освобождаются от эмбриофора (яйцевых оболочек) и с помощью крючьев проникают в капилляры кишечника, откуда затем разносятся по всему организму. Они оседают преимущественно в межмышечной соединительной ткани и в течение 4—5 месяцев превращаются в цистицерки (финны) — *Cysticercus bovis*, представляющие собой пузырёк с втянутой внутрь головкой (сколексом), снабжённой присосками. Исключение составляют лишь северные олени, у которых цистицерки развиваются до инвазионной стадии только под оболочками больших полушарий мозга и мозжечка.

В организм человека паразит попадает при употреблении в пищу сырого или недостаточно проваренного финнозного мяса животных — промежуточных хозяев этого гельминта. В кишечнике человека сколекс цистицерка прикрепляется присосками к слизистой оболочке двенадцатиперстной или верхней части тощей кишки и начинает расти. За сутки стробила паразита удлиняется на 7—10 см. От момента заражения до созревания зрелых члеников проходит около 3 месяцев. Длительность жизни паразита в организме человека достигает 20 лет и более.

Чаше цистицеркоз животных и тениаринхоз людей встречаются в районах, где принято пастбищное и отгонное содержание скота, а население традиционно использует в пищу мясные блюда из термически недостаточно обработанного мяса. В северных районах к таким блюдам относится строганина (ломтики сырого свежемороженого мяса), в Закавказье — шашлык, гейма, в Средней Азии — бастурма, бичак и др.; в Забайкалье — позы (блюдо из закопченного в тесте сырого фар-

ша) [3]. У народов Севера принято есть свежий или замороженный головной мозг оленя [4].

Как правило, тениаринхозом преимущественно болеет взрослое население, при этом женщины заражаются чаще, чем мужчины, поскольку при приготовлении пищи они часто пробуют сырой фарш.

На территории СНГ наибольшая заболеваемость тениаринхозом отмечается в Азербайджане, Армении, Грузии, Узбекистане, Туркменистане, Кыргызстане, Казахстане и Таджикистане (в предгорьях Памира). В России эндемичными районами являются: Дагестан, Саха (Якутия), Бурятия, Алтайский край, Красноярский край, Иркутская, Новосибирская области. В высокогорных районах эндемичных территорий тениаринхоз встречается чаще, чем в равнинной местности. Это связано с тем, что при подъеме на каждые 1000 м над уровнем моря температура кипения воды падает на 4°C, в связи с чем при варке в высокогорье в больших кусках мяса могут сохраняться жизнеспособные цистицерки.

В настоящее время уровень заболеваемости тениаринхозом в России находится на относительно низком уровне. Так, например, в 2013 г. было зарегистрировано 102 случая тениаринхоза (0,07 на 100 тыс. населения) [5]. Заболевание носит чаще спорадический характер. В настоящее время значительно снизился и уровень пораженности скота цистицеркозом, вызванным *Cysticercus bovis*. Так, например, в Якутии он упал с 37% (в 1925 г.) до практически нулевого уровня (в некоторых популяциях оленей) [6].

Многочисленные клинические наблюдения прошлых лет, когда тениаринхоз регистрировался на многих территориях СССР, свидетельствуют, что это заболевание очень часто протекало латентно или малосимптомно, когда единственным признаком служило активное выделение члеников *T. saginata*. Достаточно редко регистрировались тяжелые, клинически выраженные случаи с болями в животе, нарушением секреторной и моторной функции кишечника, изменениями со стороны крови, перевозбуждением нервной системы. Проводивший исследования в Узбекистане в 1960-х гг. Ш. Холмухамедов [7] указывал, что у взрослых этот гельминтоз клинически проявлялся тремя основными синдромами — болевым (у 40,9%), диспепсическим (у 45,3%) и астеноневротическим (у 46,6%); при этом практически все (98%) отмечали факт выделения члеников гельминта.

По данным С.Р. Магдиева [8], тениаринхоз у детей часто сопровождался диспепсическими явлениями: тошнотой, рвотой, расстройством стула. Другие авторы указывали на случаи развития гиповитаминоза В1 (тиамина), появление токсико-аллергических реакций (зудящая сыпь, экзема, эо-

зинофилия). У отдельных ослабленных детей регистрировались случаи развития эпилептиформных судорог, синдрома Меньера, а при выраженном болевом синдроме — клиника острого живота, аппендицита, холецисто-холангита или панкреатита; функциональные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы (тахикардия, умеренная артериальная гипотензия и др.). В периферической крови иногда наблюдалось уменьшение содержания гемоглобина, снижение числа эритроцитов, тромбоцитов, относительная эозинофилия, нейтропения и относительный лимфоцитоз, в сыворотке крови наблюдалось сниженное содержание общего белка, альбуминов [9]. Вместе с тем, при наличии полновесного сбалансированного питания и отсутствии сопутствующей патологии в подавляющем большинстве случаев болезнь протекает с отсутствием каких-либо жалоб, кроме одной — эпизодические случаи спонтанного выполазания члеников паразита из анального отверстия.

Осложнения тениаринхоза развиваются редко. К ним относятся механическая кишечная непроходимость, перфорация кишечной стенки, аппендицит, холангит, панкреатит и др. [10].

Клинический случай

В качестве иллюстрации приводим клинический пример осложненного течения тениаринхоза у девочки 17 лет.

Заболела остро 24.05.2017 г., когда появились боли в животе. Лечилась в районной больнице по месту жительства. В связи с ухудшением состояния здоровья была направлена в центральную районную больницу, где был установлен диагноз «Аппендицит», 3.06.2017 г. выполнена аппендектомия. Диагноз после операции: «Острый гангренозный перфоративный аппендицит, периаппендикулярный абсцесс, диффузный гнойный перитонит». В последующие трое суток состояние больной ухудшилось в виде нарастания симптомов интоксикации и признаков ранней послеоперационной спаечной непроходимости, в связи с чем больную 6.06.2017 г. перевели в Областную детскую клиническую больницу № 2 города Воронежа в отделение реанимации и интенсивной терапии.

На второй день нахождения в ОРИТ (7.06.2017 г.) у пациентки наблюдалась однократная рвота. Со слов медперсонала, в рвотных массах были замечены фрагменты ленточного червя, однако установить его видовую принадлежность не удалось ввиду того, что рвотные массы были смыты в унитаз. В последующие двое суток состояние улучшилось, были извлечены дренажи и тампоны из брюшной полости, ушиты раны, нормализовался стул. В биохимическом анализе крови СРБ — 324 мг/л, прокальцитонин — 2 нг/мл.

9.06.2017 г. в стуле были обнаружены фрагменты плоского червя, которые идентифицированы как членики бычьего цепня (*Taenia saginata*) (рис. 1). Больная переведена в палату хирургического отделения с рекомендацией проведения противопаразитарной терапии после стабилизации состояния. Однако 14.06.2017 г. состояние начало ухудшаться. Появились боли в области левого плеча, повысилась температура тела. На рентгенограмме от 15.06.2017 г. выявлены признаки левосторонней нижнедолевой пневмонии, в связи с этим была проведена корректировка антибиотикотерапии (назначена комбинация цефеперазона и ванкомицина).

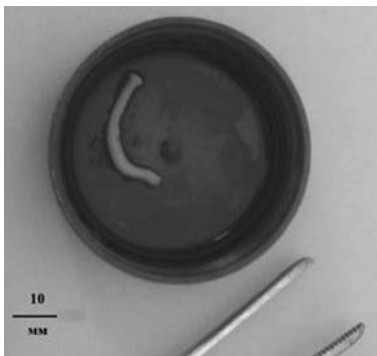


Рис. 1. Членик бычьего цепня, вышедший с фекалиями больной

С 16.06.2017 г. по 18.06.2017 г. состояние оставалось тяжелым на фоне нормальной температуры тела и умеренных изменений в показателях периферической крови (нейтрофильный лейкоцитоз $13,2 \times 10^9/\text{л}$). Усиливались боли в левом боку.

19.06.2017 г. боли сконцентрировались в левой половине грудной клетки и усиливались на фоне затрудненного вдоха. При аускультации слева дыхание резко ослаблено, начиная с 4 ребра, хрипов нет. Также с 4 ребра определяется укорочение перкуторного звука. При перкуссии границы сердца смещены вправо. Выполнена ЭХО-КГ, по данным которой сердце смещено вправо; по левому контуру выявлена полость $6,0 \times 7,0$ см с движущимися в ней частицами (энтеробиоз?). Выполнена КТ органов грудной клетки, в заключении указано: «Не исключен гельминтоз, один из паразитов находится в просвете левого нижнедолевого бронха». Для исключения поражения головного мозга пациентке выполнена МРТ (без особенностей).

В последующие двое суток состояние пациентки оставалось стабильно тяжелым за счет нарастающей дыхательной недостаточности и болей в левой половине грудной клетки. В периферической крови отмечалась дефицитная анемия первой степени, обращала на себя внимание резко ускоренная СОЭ (до 66 мм/ч).

21.06.2017 г. проведен консилиум с участием хирургов и инфекционистов. При дополнительном сборе анамнеза было установлено, что 3 года назад больная впервые заметила отхождение члеников гельминта и тогда же обратилась к врачу по месту жительства. Врачом было назначено лечение немозолом (со слов родителей, достоверных данных нет). По решению консилиума был выставлен диагноз «Тениаринхоз» и рекомендовано назначить празиквантел в дозе 65–75 кг/кг в три приема и провести диагностическую бронхоскопию для исключения микст-гельминтной инвазии. В этот же день была выполнена бронхоскопия, по результатам которой установлено, что просвет левого нижнедолевого бронха воспалительно сужен, легко проходим оптикой, отмечается небольшое поступление мокроты из нижнедолевых бронхов, удалена. Гельминт не обнаружен. Выполнен посев мокроты. Микроскопия мокроты не проводилась.

22.06.2017 г. сняты послеоперационные швы. Температура тела нормальная, однако общее состояние остается тяжелым. 23.06.2017 г. по данным УЗИ грудной клетки в плевральной полости левого легкого визуализируется жидкость. Выполнена пункция и получено 70 мл прозрачной плевральной жидкости.

В последующие двое суток состояние больной несколько стабилизировалось: температура сохранялась на нормальных цифрах, купировались признаки дыхательной недостаточности, но боль в левой половине грудной клетки сохранялась. Однако с 26.06.2017 г. вновь появилась одышка, субфебрильная температура, при аускультации легких сохранялось резкое ослабление дыхания слева, начиная с четвертого ребра. При УЗИ плевральных полостей и брюшной полости, КТ-исследовании органов грудной клетки с внутривенным контрастированием выявлены признаки гидроторакса и очагового образования левого легкого.

27.06.2017 г. выполнена повторная пункция плевральной полости слева, эвакуировано 600,0 мл светлого-жёлтого вязкого выпота.

Для дальнейшего лечения больная была переведена из хирургического в инфекционное отделение клиники. 29.06.2017 г. была проведена консультация врача-паразитолога. Дополнительно было выяснено, что после приема немозола отхождение члеников гельминта у больной вновь возобновилось через 3 месяца. В дальнейшем с периодичностью около месяца больная отмечала отхождение 2–4 члеников за один раз. Последний подобный эпизод произошел накануне развития приступа аппендицита, причиной которого, вероятнее всего, послужил тениаринхоз, однако данных гистологического исследования удаленного аппендикулярного отростка в истории болезни нет. Также было установлено, что во время рвоты (7.06.2017 г.)

произошла аспирация рвотных масс, после чего больную долго беспокоил сильный приступ кашля. Именно в этот момент в легкие попал членик бычьего цепня, который визуализировался в просвете левого нижнедолевого бронха при проведении КТ от 19.06.2017 г. Этот членик в последующем послужил причиной развития левосторонней пневмонии и выпотного плеврита. Подтверждением этого послужило паразитологическое исследование от 29.06.2017 г., по результатам которого в мокроте были выявлены яйца тениид (рис. 2).

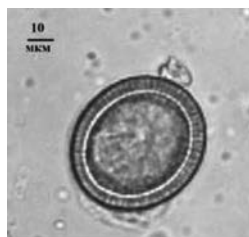


Рис. 2. Яйцо тении из мокроты. Ув. $\times 1000$

До 30.06.2017 г. состояние больной оставалось стабильным: сохранялась умеренно выраженная дыхательная недостаточность (одышка при нагрузке), самочувствие было удовлетворительным, температура не повышалась. Клинически сохранялись признаки гидроторакса слева, в связи с этим вновь сделана (третья) плевральная пункция: получено 550 мл желтого вязкого выпота (белок 3,5 г/л, цитоз 488×10^6 /л, нейтрофилы 19%, лимфоциты 81%). В этот же день проведена противопаразитарная терапия празиквантелом в дозе, рекомендованной консилиумом. Со следующего дня после начала приема антигельминтика у пациентки стала отмечаться убедительная и очень быстрая положительная клиническая динамика.

1.07.2017 г. жалоб нет, дыхание ровное, одышки нет, самочувствие удовлетворительное. Улучшались аускультативные данные. В последующие двое суток ослабление дыхания слева становилось всё менее выраженным. На рентгенограмме от 04.07.2017 г. отмечалось уменьшение в размерах затенения в левом легком; по данным УЗИ значительное уменьшение выпота в плевральной полости слева. При проведении пункции плевральной полости (четвертый раз) эвакуировано 200 мл светло-желтого, менее вязкого выпота. В общем анализе крови — снижение СОЭ до 42 мм/ч.

10.07.2017 г. выписана домой по выздоровлении.

Таким образом, данный клинический пример наглядно показывает, что тениаринхоз длительное время может протекать бессимптомно, проявляясь только эпизодами спонтанного выхода члеников гельминта из анального отверстия, когда больные

обнаруживают их на нижнем белье или в постели. Однако случайное заползание зрелых члеников бычьего цепня в аппендикулярный отросток служит причиной развития острого аппендицита, а аспирация члеников при рвоте — развития пневмонии и выпотного плеврита.

Особенностью поражения легких в данном клиническом случае явился редкий сухой кашель и умеренно выраженный интоксикационный синдром. При этом тяжесть состояния определяла выраженная дыхательная недостаточность и яркий болевой синдром. Аускультативная картина характеризовалась отсутствием хрипов и резко выраженным ослаблением дыхания над очагом поражения. В периферической крови определялась высокая СОЭ, при умеренном лейкоцитозе и отсутствии эозинофилии.

Литература

1. Гиппократ. Сочинения. // Лечебник. Инфо — электронная медицинская библиотека. — URL: <http://lechebnik.info/426hippo/7.htm>, 03.01.2018 г.
2. Бронштейн, А.М. Гельминтозы человека / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев. — 2-е изд., доп. — М.: Руспринт, 2010. — 109 с.
3. Абдиев, Т.А. Вопросы эпидемиологии тениаринхоза и пути его ликвидации в Хорезмской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.А. Абдиев. — Ташкент: б. и., 1969. — 31 с.
4. Богораз, В.Г. Чукчи. Авторизованный перевод с английского. Часть I. / В.Г. Богораз. — Л.: Издательство Института народов Севера ЦИК СССР, 1934. — 192 с.
5. О заболеваемости трихинеллезом, тениаринхозом, тениозом в Российской Федерации в 2013 году. Письмо № 01/7267-14-32 Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 30 июня 2014 г. // Консультант Плюс. — URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=591205#0>, 03.01.2018 г.
6. Лещев, М.В. Эпизоотология инвазионных болезней северных оленей в Ямало-Ненецком автономном округе : автореф. дис. ... канд. вет. наук / М.В. Лещев. — Тюмень: «Ризограф» ТААС, 2008. — 24 с.
7. Холмухамедов, Ш. Вопросы клиники и лечения больных тениаринхозом : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ш. Холмухамедов. — Ташкент: б. и., 1971. — 19 с.
8. Магдиева, С.Р. Вопросы клиники и лечения тениаринхоза у детей в современных условиях / С.Р. Магдиева // Педиатрия. — 1993. — № 2. — С. 63–65.
9. Важнейшие гельминтозы человека в Узбекистане / П.М. Лернер, В.Р. Лемелев. — Ташкент: Медицина УзССР, 1989. — 125 с.
10. Najih M.1., Laraqui H.1., Njoumi N.1., Mouhafid F.1., Moujahid M.1., Ehriouch A.1., Zentar A.1. Taenia saginata: an unusual cause of post-appendectomy faecal fistula. // Pan Afr Med J. 2016 N25, P.200.

References

1. Gippokrat. Sochineniya. // Lechebnik. Info — elektronная medicinskaya biblioteka. URL: <http://lechebnik.info/426hippo/7.htm>, 03.01.2018 g.
2. A. M. Bronshtejn, N. A. Malyshev. Gel'mintozy cheloveka — 2-e izd., dop. — Moskva : Rusprint, 2010. — 109 s.

3. Abdiev T.A. Voprosy ehpidemiologii teniarinhoza i puti ego likvidatsii v Horezmskoj oblasti. Avtoreferat dis. na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Tashkent, B. I. 1969. — 31s.
4. V. G. Bogoraz. CHukchi. Avtorizovannyj perevod s anglijskogo. CHast' I. Leningrad: Izdatel'stvo Instituta narodov Severa CIK SSSR, 1934, 192 s.
5. O zaboлеваemosti trihinellezom, teniarinhomom, teniozom v Rossijskoj Federacii v 2013 godu. Pis'mo N 01/7267-14-32 Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka ot 30 iyunya 2014 g. // Konsul'tant Plyus. URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=EXP;n=591205#0,03.01.2018> g.
6. Leshchev, M. V. EHpizootologiya invazionnyh boleznej severnyh olenej v YAmalo-Neneckom avtonomnom okruge /

M. V. Leshchev. — Avtorf. dis., kand. vet. nauk. — Tyumen': «Rizograf» TAAS, 2008. — 24 s.

7. Holmuhamedov, SH. Voprosy kliniki i lecheniya bol'nyh teniarinhomom. Avtoreferat dis. na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskih nauk. Tashkent : b. i., 1971. — 19s.

8. Magdieva S.R. Voprosy kliniki i lecheniya teniarinhoza u detej v sovremennyh usloviyah. //Pediatriya 1993; 2: 63-65.

9. Vazhnejšie gel'mintozy cheloveka v Uzbekistane / P. M. Lerner, V. R. Lemelev. — Tashkent: Medicina UzSSR, 1989. — 125 s.

10. Najih M.1., Laraqui H.1., Njoumi N.1., Mouhafid F.1., Moujahid M.1., Ehirchiou A.1., Zentar A.1. Taenia saginata: an unusual cause of post-appendectomy faecal fistula. //Pan Afr Med J. 2016 N25, R.200.

Авторский коллектив:

Козлов Сергей Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории паразитарных инвазий и протозоозов Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: + 7-911-974-56-30, e-mail: infectology@mail.ru

Кокорева Светлана Петровна — заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, д.м.н., профессор; тел.: 8(4732)55-64-60, e-mail: kokorevasp@hotmail.com

Вечеркин Владимир Александрович — заведующий кафедрой детской хирургии Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, д.м.н., профессор; тел.: 8 (4732)37-28-32, e-mail: dx@vsmaburdenko.ru

Котлова Вероника Борисовна — ассистент кафедры детских инфекционных болезней Воронежского государственного медицинского университета имени Н.Н. Бурденко, к.м.н.; тел.: 8 (4732)55-64-60, e-mail: det.infection@vsmaburdenko.ru

Агишева Людмила Александровна — заместитель главного врача Областной детской клинической больницы № 2; тел.: 8(4732)37-29-70, e-mail: mail@vodkb2.zdrav36.ru

Склярова Елена Александровна — заведующая отделением гнойной хирургии Областной детской клинической больницы № 2; тел.: 8(4732)37-29-70, e-mail: mail@vodkb2.zdrav36.ru

Корпусова Татьяна Александровна — заведующая инфекционным отделением № 7 Областной детской клинической больницы № 2; тел.: 8(4732)37-29-70, e-mail: mail@vodkb2.zdrav36.ru

Дрыжакова Анна Александровна — врач-инфекционист инфекционного отделения № 7 Областной детской клинической больницы № 2; тел.: 8(4732)37-29-70, e-mail: mail@vodkb2.zdrav36.ru

ЕВГЕНИЮ ПАВЛОВИЧУ ЛУКИНУ – 90 ЛЕТ

17 мая 2018 г. исполнилось 90 лет известному российскому специалисту в области инфектологии, доктору медицинских наук, профессору, действительному члену Академии военных наук, академику Академии медико-технических наук, ведущему научному сотруднику 48-го Центрального научно-исследовательского института Министерства обороны Российской Федерации **Евгению Павловичу Лукину**.

Е.П. Лукин родился в г. Курске в 1928 г., окончил среднюю школу в г. Павловске Воронежской области в 1946 г. В 1952 г. с отличием окончил лечебный факультет Второго государственного медицинского института в г. Москве. Специализировался на кафедре инфекционных болезней (заведующий А.Ф. Билибин). По окончании института был направлен в Научно-исследовательский институт санитарии Министерства здравоохранения СССР. После переподчинения института Министерству обороны СССР (1954) был призван в Советскую армию и в дальнейшем продолжил военную службу и научно-исследовательскую деятельность, пройдя путь от младшего научного сотрудника до заместителя начальника института и от лейтенанта до полковника медицинской службы. Работал над созданием защитных иммунобиологических препаратов против ботулизма и раневых инфекций, эпидемического сыпного тифа, венесуэльского энцефаломиелимита лошадей, а также в области эпидемиологии и химиотерапии этих заболеваний, а затем и трансмиссивных инфекций, связанных с переносчиками. Результаты этой работы нашли отражение в более чем 340 публикациях, включая руководства для специалистов и врачей, 4 монографии и многочисленные статьи в ведущих научных журналах по соответствующим специальностям. Е.П. Лукину принадлежат 1 патент и 6 авторских свидетельств об изобретениях.

Крупным результатом научно-исследовательской деятельности Е.П. Лукина стало открытие существования ботулинических протоксинов и феномена их активации под влиянием собственных и экзопротеаз, а также практически полной инактивации токсинов в первые сутки после воздействия формалином. Открытие этих особенностей бактериальных токсинов позволило коллективу Научно-исследовательского института санитарии МО СССР создать новую технологию промышленного производства ботулинических, столбнячного и гангренозных анатоксинов через стадию частич-



но обезвреженных высококонцентрированных токсинов. Данная технология до сих пор используется на практике. Также Е.П. Лукиным были разработаны методики стандартной оценки качества сыпнотифозных вакцин, иммуногенности препаратов против венесуэльского энцефаломиелимита лошадей, ряд других методических указаний и процедур. Разработанная им (в соавторстве, 1985) модель развития сыпнотифозной эпидемии позволила дать прогноз, полностью подтвердившийся впоследствии, относительно сроков прекращения циркуляции риккетсий Провачека в людских сообществах. Выполненная Е.П. Лукиным (в соавторстве, конец 1980-х гг. — начало 1990-х гг.) экспериментальная проверка возможности передачи шприцевых инфекций позволила коллективу специализированного конструкторского бюро разработать новую модель безыгольного инъектора, принятого к использованию в Вооруженных силах Российской Федерации.

Е.П. Лукину присущи целеустремленность, высокая ответственность, чувство новизны, доброжелательность к коллегам и окружающим людям. Под его руководством подготовлены и защищены 7 диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Многолетняя военная служба, научно-исследовательская и научно-педагогическая деятельность Е.П.

Лукина отмечены многочисленными наградами, включая орден «За службу Родине в Вооруженных силах СССР» III степени, премии имени Е.И. Смирнова (Академия медико-технических наук) и имени А.В. Хрулева (Академия военных наук).

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» сердечно поздравляет Евгения Павловича с юбилеем! Желаем крепкого здоровья, неиссякаемой энергии и новых научных побед!

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.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных 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 / Карамулин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtts N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).



III САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ФОРУМ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

ПАРК ИНН BY RADISSON
ПУЛКОВСКАЯ
4-5 ОКТЯБРЯ 2018 Г.

ПЛ. ПОБЕДЫ, Д.1.,
СТ. М. «МОСКОВСКАЯ».

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Организационный комитет приглашает Вас принять участие в III Санкт-Петербургском форуме по ВИЧ-инфекции с международным участием, который состоится 4-5 октября 2018 г. в гостинице «Парк Инн by Radisson Пулковская» по адресу: пл. Победы, д.1., ст. м. «Московская».

Традиционно в работе форума примут участие представители профессионального сообщества, объединения пациентов и общественных организаций.

В рамках мероприятия состоится выставка российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения ВИЧ-инфекции.

ОРГАНИЗАТОРЫ ФОРУМА

- Правительство Санкт-Петербурга
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- Эпидемиология ВИЧ-инфекции
- Современные аспекты лечения ВИЧ-инфекции у различных категорий пациентов
- ВИЧ и сопутствующие заболевания (гепатиты и туберкулез)
- Лечение ХГС: новые возможности
- Лабораторная диагностика ВИЧ-инфекции и сопутствующих заболеваний
- Профилактика ВИЧ-инфекции: векторы и приоритеты
- ВИЧ-инфекция и наркопотребление
- Психологическое сопровождение ЛЖВ
- Медико-социальная поддержка людей, живущих с ВИЧ, и их семей

ВАЖНЫЕ ДАТЫ:

Подача заявок на доклады

– до 29 июня 2018 г.

Подача заявок на публикацию тезисов/статей

– до 20 августа 2018 г.

Предварительная льготная регистрация

– до 10 августа 2018 г.

Бронирование и оплата проживания в отеле

– до 10 августа 2018 г.

Форум планируется к аккредитации Координационным советом по развитию непрерывного медицинского образования и фармацевтического образования Минздрава России (НМО).

Зарегистрироваться, ознакомиться с подробной информацией о форуме, с формами и условиями участия, правилами подачи заявок на включение докладов в научную программу и правилами оформления и подачи тезисов/статей можно на сайте www.congress-ph.ru



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcome@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru



ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcome@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru