

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, № 3, 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. профессор Бабаченко И.В.
академик РАН д.м.н. профессор
Беляков Н.А.
к.м.н. доцент Волжанин В.М.
д.м.н. профессор Воронин Е.Е.
член-кор. РАН д.м.н.
профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)
д.м.н. профессор Клишко Н.Н.
д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.
д.м.н. профессор Козлов С.С.
д.м.н. профессор Котин 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 Папаттеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностранный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

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 Google Scholar

«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

JURNAL INFEKTOLOGII

Editor in Chief

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

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

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

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ, КОЛЛЕГИ, СОРАТНИКИ И ДРУЗЬЯ!

Перед вами юбилейный выпуск «Журнала инфектологии». Десять лет минуло с тех пор, как увидел свет его первый номер. Учредителем журнала явилась Межрегиональная общественная организация «Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области». Редколлегия нового журнала поставила перед собой цель создать издание, лейтмотивом которого стал бы целостный подход к проблеме инфекции в медицине вообще. Это означало, что страницы его предоставлялись самым разным специалистам, работающим в области инфекционной патологии: инфекционистам и эпидемиологам, хирургам и терапевтам, микробиологам, вирусологам и патологам, а также всем другим ученым и врачам, работающим в области инфекционных болезней. Время показало жизнеспособность и плодотворность создания медицинского издания, в котором ученые и практические врачи из различных стран получили возможность обмениваться опытом в области борьбы с инфекционными болезнями. К настоящему времени с «Журналом инфектологии» активно сотрудничают профильные организации и их специалисты из России, Беларуси, Украины, Казахстана, Узбекистана, Кыргызстана, Германии, Болгарии и других стран. Ассоциированным членом редакционного совета является Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням».

В «Журнале инфектологии» со дня его основания опубликовано более 600 статей, которые цитировались 1780 раз. По значению импакт-фактора (0,662) «Журнал инфектологии» занимает второе место среди журналов по инфекционным болезням и эпидемиологии в нашей стране. Журнал вошел в SCOPUS и перечень ВАК. В 2017 г. по тематике «Медицина и здравоохранение» он занял 22-е место (из 514 журналов) в рейтинге SCIENCE INDEX.

Результаты своих исследований в «Журнале инфектологии» опубликовали более 2200 авторов, которых привлекает как высокий рейтинг журнала, так и разнообразие его структуры. За

10 лет вышли в свет 60 обзорных статей, 356 материалов с результатами оригинальных исследований, 15 исторических сообщений и более 10 лекций. Особо следует отметить, что более 50 публикаций посвящено разбору клинических случаев, важность рассмотрения которых подчеркивал С.П. Боткин в 1881 г. во вступительном слове к первому номеру «Клинической газеты»: «...Казуистика есть основание практической медицины и лучшая школа для практического врача; хорошая казуистика заменяет клинику, в которой учат практической медицине; самый обыкновенный случай, хорошо обработанный, внесет больше пользы в науку, чем какая-нибудь патологическая редкость, за которой привыкли считать право на сообщение».

«Журнал инфектологии» за короткий исторический период стал одним из ведущих медицинских изданий в Российской Федерации в области диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней благодаря тому, что в состав редакционной коллегии вошли высокопрофессиональные специалисты с огромным врачебным, научным и педагогическим опытом, умеющие видеть новое, оценивать перспективность и значимость представленных работ. В настоящее время в редакционной коллегии и редакционном совете состоят 12 академиков РАН, 4 члена-корреспондента РАН, 25 профессоров, 18 заведующих кафедрами, 2 доктора медицинских наук, 1 доктор фармацевтических наук и 2 кандидата медицинских наук. Трудно переоценить вклад членов редакционной коллегии в формирование ученых и исследователей путем рецензирования их статей как школы по представлению полученных научных результатов.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии» понимает, что за прошедшие 10 лет издание обрело свой круг авторов и читателей, стало востребованным в профессиональной среде, и уверена в продолжении плодотворного сотрудничества для пользы дела и развития медицинской науки и практики.

*Главный редактор академик РАН профессор
Ю.В. Лобзин*

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие главного редактора3

Юбилей

Баранова А.М., Козлов С.С., Морозов Е.Н.
Вклад академика РАН В.П. Сергиева в развитие
отечественной паразитологии
(к 75-летию со дня рождения)7

Передовая статья

Рудакова А.В., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Намазова-
Баранова Л.С., Авдеев С.Н., Игнатова Г.Л., Костинов М.П.,
Королева И.С., Полибин Р.В., Фомин И.В.
Вакцинация взрослых против пневмококковой
инфекции в Российской Федерации: социальные
и фармакоэкономические аспекты11

Проблемная статья

Усков А.Н., Соловьев А.И., Кравцов В.Ю., Гудков Р.В.,
Коломоец Е.В., А.Е. Левковский
Молекулярно-генетические механизмы вирулентности
Plasmodium falciparum и патогенеза тропической
малярии23

Обзор

Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.Л.
Современные возможности вирусологической
диагностики полиомиелита30

Скрипченко Н.В., Украинцев С.Е., Макарова Е.Г.,
Скрипченко Е.Ю.
Научные перспективы изучения причинно-следственной
связи микробиоты кишечника и состояния нервной
системы41

Базикян Э.А., Беякова А.С., Пчелин И.В.
Обоснование исследования по оптимизации системы
оказания хирургической стоматологической помощи
пациентам с ВИЧ-инфекцией. Аналитический обзор
литературы45

Оригинальное исследование

Гасилина Е.С., Китайчик С.М., Горелова И.А.,
Кабанова Н.П., Федосеева О.А., Богоявленская И.Ю.,
Ревтович О.М., Бочкарева Н.М., Санталова Г. В.,
Франк А.А.
Коклюш у детей — клинико-эпидемиологическая
характеристика в Самарской области54

Арутюнова Д.Д., Умбетова К.Т., Пархоменко Ю.Г.,
Тишкевич О.А., Волчкова Е.В., Пак С.Г.
Трудности дифференциальной диагностики
мезаденитов у больных ВИЧ-инфекцией61

CONTENTS

Greeting of the Editor.....3

Anniversary

Baranova A.M., Kozlov S.S., Morozov E.N.
Contribution of the academician vladimir sergiev
to the development of the russian parasitology
(On 75th anniversary)7

Editorial

Rudakova A.V., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Namazova-
Baranova L.S., Avdeev S.N., Ignatova G.L., Kostinov M.P.,
Koroleva I.S., Polibin R.V., Fomin I.V.
Vaccination against pneumococcal infections in Russian
Federation: social and pharmacoeconomic aspects.....11

Problem article

Uskov A.N., Soloviev A.I., Kravtsov V.Yu., Gudkov R.V.,
Kolomoets E.V., Levkovskiy A.E.
Molecular-genetic mechanisms of *Plasmodium falciparum*
virulence and tropical malaria pathogenesis23

Review

Murina E.A., Goleva O.V., Osipova Z.A., Mukomolova A.L.
Modern possibilities of virological diagnostics of
poliomyelitis30

Skipchenko N.V., Ukraintsev S.E., Makarova E.G.,
Skipchenko E.Yu.
Scientific perspectives of study of the causal-investigation
connection of microbiotes of the intestine and the state
of the nervous system.....41

Bazikyan E.A., Belyakova A.S., Pchelin I.V.
Justification of research on system optimization of surgical
dental care to patients with HIV infection.
Analytical review of literature45

Original Research

Gasilina E.S., Kitajchik S.M., Gorelova I.A., Kabanova N.P.,
Fedoseeva O.A., Bogoyavlenskaya I.Yu.,
Revtovich O.M., Bochkareva N.M., Santalova G. V.,
Frank A.A.
Pertussis in children — clinical and epidemiological
characteristics in the Samara region.....54

Arutyunova D.D., Umbetova K.T., Parchomenko Yu.G.,
Tishkevich O.A., Volchkova E.V., Pak S.G.
Difficulties of differential diagnostics of mesadenites
in HIV-infection patients61

Бабаченко И.В., Самогова О.В., Анохин В.А., Михайлова Е.В., Богданова А.В., Евдокимов К.В., Шарипова Е.В., Рогушина Н.Л., Халиуллина С.В., Чудакова Т.К., Ярушкина М.С., Григорьев С.Г. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни.....	70
Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Барьяш Т.М., Солдатенко О.В., Зновец Т.В., Мицюра В.М., Воропаев Е.В., Гасич Е.Л., Яговдик-Тележная Е.Н., Сиваченко Л.В., Анисько Л.А., Жмуровская Л.С., Крапивина С.В., Юровский Н.Н., Юркевич И.В., Карпов И.А. Результаты использования софосбувира в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром для лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь.....	77
Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Денисова О.Д., Личная Е.В., Юшина Е.Ю., Гурина С.И., Дмитриев А.В., Яковлев А.А. Компрессионная эластография и ее использование в клинической практике в сравнении с другими методами оценки степени фиброза в ткани печени у больных с хроническим гепатитом С	84
Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Рындич А.А., Твердохлебова Т.И. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции и профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ на Юге России.....	91
Пасечник О.А., Блох А.И., Вязовая А.А., Стасенко В.А. Мета-анализ распространенности Mycobacterium tuberculosis генотипов Beijing и Latin-American Mediterranean в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья.....	97
Эсауленко Е.В., Захаров К.А., Аликан И.С., Сухорук А.А., Стасишкис Т.А., Ковеленов А.Ю. Выбор тактики ведения больных хроническим гепатитом В после завершения долгосрочной противовирусной терапии.....	108

Фармакоэпидемиология

Гомон Ю.М., Курьев А.А., Колбин А.С., Проскурин М.А., Иванов И.Г., Сидоренко С.В., Арепьева М.А., Соколов А.В. Анализ потребления антибактериальных препаратов для системного применения в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2014 – 2015 гг.	115
---	-----

Дискуссионная статья

Цинзерлинг В.А. Значение морфологических исследований в диагностике и изучении патогенеза инфекций. Тканевая микробиология.....	124
---	-----

История

Трушин М.В. Фридрих Брауэль: жизнь и исследования	133
---	-----

Клинический случай

Перминова Л.А., Иванов И.Б., Герасимов Ю.А., Захар Е.В. Клинический случай брюшного тифа в Калининградской области	143
--	-----

Babachenko I.V., Samodova O.V., Anokhin V.A., Mikhaylova E.V., Bogdanova A.V., Evdokimov K.V., Sharipova E.V., Rogushina N.L., Khaliullina S.V., Chudakova T.K., Yarushkina M.S., Grigor'ev S.G. clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children the first year of life ...	70
---	----

Zhavoronok S.V., Gutmane V.R., Baryash T.M., Soldatenko O.V., Znovets T.V., Mitsura V.M., Voropaev E.V., Gasich E.L., Yagovdik-Telezhnaja E.N., Sivachenko L.V., Anisko L.A., Zhmurovskaja L.S., Krapivina S.V., Yurovskij N.N., Yurkevich I.V., Karpov I.A. Results of the use of sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir for chronic hepatitis C treatment in the Republic of Belarus	77
--	----

Belopolskaya M.A., Avrutin V.Yu., Denisova O.D., Lichnaya E.V., Yushina E.Yu., Gurina S.I., Dmitriev A.V., Yakovlev A.A. Real-Time Elastography and its Clinical Application Compared with Other Methods for Evaluation of the Liver Fibrosis Degree in Patients with Chronic Hepatitis C	84
---	----

Matuzkova A.N., Suladze A.G., Ryndich A.A., Tverdokhlebova T.I. Actual issues in HIV infection and prevention of perinatal HIV transmission in the South of Russia.....	91
---	----

Pasechnik O.A., Blokh A.I., Vyazovaya A.A., Stasenko V.L. Meta-analysis of the prevalence of Mycobacterium tuberculosis genotypes Beijing and Latin-American Mediterranean in the Russian Federation and near abroad countries.....	97
---	----

Esaulenko E.V., Zakharov K.A., Alikan I.S., Sukhoruk A.A., Stasishkis T.A., Kovelonov A.U. Selecting the management of patients with chronic hepatitis B after the completion of the long-term antiviral therapy	108
--	-----

Pharmacoepidemiology

Gomon Yu.M., Kurylev A.A., Kolbin A.S., Proskurin M.A., Ivanov I.G., Sidorenko S.V., Arepieva M.A., Sokolov A.V. Analysis of consumption of antibacterial drugs for systemic use in hospitals of Saint Petersburg in 2014 – 2015.....	115
---	-----

Discussion

Zinserling V.A. The importance of morphological investigations in diagnostics and study of infections. Tissue microbiology	124
--	-----

History

Trushin M.V. Friedrich Brauell: life and research	133
---	-----

Clinical Case

Perminova L.A., Ivanov I.B., Gerasimov Yu.A., Zakhar E.V. Clinical case of typhoid fever in the Kaliningrad region.....	143
---	-----

<i>Симоненко М.А., Федотов П.А., Моносова К.И., Сазонова Ю.В., Митрофанова Л.Б., Карпенко М.А.</i>	
Актиномикоз пищевода у пациентки после трансплантации сердца.....	147
<i>Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулина Э.В., Зельтер П.М., Маткина Т.Н.</i>	
Сложности выявления туберкулеза участковым терапевтом в период эпидемии гриппа (клинический случай)	151
Хроника	157
Правила для авторов	168

<i>Simonenko M.A., Fedotov P.A., Monosova K.I., Sazonova Yu.V., Mitrofanova L.B., Karpenko M.A.</i>	
Esophageal actinomycosis in recipient after heart transplantation	147
<i>Borodulina E.A., Inkova A.T., Borodulina E.V., Zelter P.M., Matkina T.N.</i>	
Difficulties of tuberculosis detection by a local phisician in the period of the epidemic of influenza (clinical case)	151
Chronicle.....	157
Instruction to autor	168

ВКЛАД АКАДЕМИКА РАН В.П. СЕРГИЕВА В РАЗВИТИЕ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПАРАЗИТОЛОГИИ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

А.М. Баранова¹, С.С. Козлов^{2,3}, Е.Н. Морозов^{1,4}

¹ Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

² Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

³ Военно-медицинская академия им С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

Contribution of the academician vladimir sergiev to the development of the russian parasitology (On 75th anniversary)

A.M. Baranova¹, S.S. Kozlov^{2,3}, E.N. Morozov^{1,4}

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

² Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

³ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Владимир Петрович Сергиев — академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, известный российский ученый, который внес значительный вклад в развитие отечественной паразитологии и эпидемиологии. После окончания Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова в 1966 г. он работал в Институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского (ИМПТМ им. Е.И. Марциновского), где защитил кандидатскую диссертацию, посвященную созданию вакцины против зоонозного кожного лейшманиоза. В 1974 г. В.П. Сергиев был переведен в Министерство здравоохранения СССР на должность начальника эпидемиологического отдела Главного санитарно-эпидемиологического управления. В 1988 г. он был назначен директором ИМПТМ им. Е.И. Марциновского, в 2002 г. возглавил кафедру тропической медицины и паразитарных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Он успешно сочетает преподавательскую деятельность с научно-исследовательской работой, посвященной изучению проблем эпидемиологии гельминтозов и тропических болезней, их профилактике, а также медицинской географии и молекулярной паразитологии. Академик Владимир Сергиев — автор 15 монографий и руководств, имеет более 400 научных публикаций, главный редактор журнала «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», консультант Всемирной организации здравоохранения по малярии и лейшманиозам. Под его руководством защищено 5 докторских и 7 кандидатских диссертаций.

Ключевые слова: паразитология, паразитарные и тропические болезни.

Abstract

Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Science (Med) Vladimir Petrovich Sergiev is a famous scientist who made a significant contribution to the Russian epidemiology and parasitology. After graduating from the Sechenov First Moscow medical institute in 1966, he worked at the Martsinovsky Institute of medical parasitology and tropical medicine (Moscow), where he defended his thesis on the created vaccines against zoonotic cutaneous leishmaniasis. In 1974 he was transferred to the Ministry of health of the USSR by the head of the main Department of quarantine infections. In 1988 he was appointed Director of the Martsinovsky Institute of medical parasitology and tropical medicine, since 2002 he is head of the Chair of tropical medicine and parasitic diseases of Sechenov University. He combines educational work with research activities to study the problems of epidemiology of helminthiasis and tropical diseases, their prevention, as well as medical geography and molecular parasitology. Professor Sergiev is the author of 15 monographs and manuals, more than 400 scientific publications, Editor-in-Chief of the journal «Medical Parasitology and Parasitic Diseases», consultant of the World Health Organization on malaria and leishmaniasis. Under his leadership, 5 doctoral and 7 master's theses were defended.

Key words: parasitology, parasitic and tropical diseases.

Владимир Петрович Сергиев родился 31 июля 1943 г. в Москве в семье известного учёного, действительного члена Академии медицинских наук СССР, профессора Петра Григорьевича Сергиева. В 1960 г. он поступил на первый курс Первого Московского государственного медицинского института имени И.М. Сеченова. Ещё будучи студентом, он участвовал в многочисленных экспедициях, проводимых Институтом медицинской паразитологии и тропической медицины имени Е.И. Марциновского (ИМПитМ) по борьбе с гнусом на строительстве Байкало-Амурской магистрали, с зоонозным кожным лейшманиозом (ЗКА) в Каршинской степи на территории Узбекистана. После окончания института в 1966 г. Владимир Петрович был принят на должность младшего научного сотрудника ИМПитМ, что позволило ему в научном и практическом аспекте значительно углубить свои знания в области медицинской паразитологии. Также он получил бесценный опыт экспедиционной работы в трудных условиях на территории Туркестанского военного округа при испытании вакцины против зоонозного кожного лейшманиоза, от которого страдали тысячи военнослужащих. Результаты этих исследований послужили основой его кандидатской диссертации, которая была успешно защищена в 1970 г., что позволило ему пройти по конкурсу на должность старшего научного сотрудника института. В 1974 г. В.П. Сергиев был переведен в Министерство здравоохранения СССР на должность начальника эпидемиологического отдела Главного санитарно-эпидемиологического управления, а в 1977 г. он принял руководство Главным управлением карантинных инфекций и много сил и времени уделял улучшению работы карантинных учреждений в стране. В 1980 г. он подготовил и успешно защитил докторскую диссертацию, посвященную эпидемиологии брюшного тифа. В 1991 г. ему было присвоено звание профессора по специальности «Эпидемиология».

В 1987 г., когда в стране сложилась неблагоприятная ситуация по СПИДу, Владимиру Петровичу было поручено организовать и возглавить специализированную научно-исследовательскую лабораторию эпидемиологии и профилактики СПИД на базе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Минздрава СССР. В эти годы он неоднократно участвовал в международных конференциях по актуальным проблемам диагностики, лечения и профилактики СПИД и ВИЧ-ассоциированных инфекций, что существенно расширило спектр его научных исследований по новым для страны проблемам.

В 1988 г. В.П. Сергиев вновь возвращается в ИМПитМ, но уже в должности директора института. В этой должности он способствовал расши-



рению спектра научных исследований института и повышению эффективности их результатов в рамках выполнения государственных заданий по социально значимым паразитарным болезням — гельминтозам, протозоозам и трансмиссивным паразитозам (аскаридоз, описторхоз, эхинококкозы, малярия и др.) [1–3]. В этот период в ИМПитМ начинает работать проблемная комиссия по паразитарным болезням, объединившая тематику 5 научно-исследовательских институтов этого профиля: Азербайджанский институт медицинской паразитологии им. С.М. Кирова (г. Баку), Грузинский институт медицинской паразитологии им. С.С. Вирсаладзе (г. Тбилиси), Ростовский научно-исследовательский институт медицинской паразитологии Минздрава РСФСР, Самаркандский институт им. Л.М. Исаева и в качестве головного учреждения — ИМПитМ. Научные сотрудники этих институтов проводили совместные исследования в очагах паразитарных болезней, принимали участие в научных конференциях и съездах. В 1988 г. В.П. Сергиев назначен главным редактором журнала «Медицинская паразитология и паразитарные болезни», основанного в 1923 г. профессором Е.И. Марциновским. С этого времени он уделяет большое внимание тематике журнала, расширяется спектр научных публикаций, приглашает отечественных и зарубежных специалистов для опубли-

кования своих научных работ и обзоров, рецензий на опубликованные монографии.

Распад СССР привел к значительному ухудшению социально-экономической и санитарно-эпидемиологической ситуации в стране, что проявилось негативными тенденциями в изменении состояния здоровья детей и подростков, оставшихся без попечения родителей. В связи с нарастанием процессов миграции населения и существованием групп риска (беженцы, вынужденные переселенцы, бездомные люди) появилась необходимость совершенствования методов диагностики, лечения и профилактики паразитарных заболеваний. Все это повлияло на изменение тематики проводимых научных работ института, возглавляемого профессором В.П. Сергиевым. Институт активно включился в выполнение государственных федеральных целевых программ по паразитологическим направлениям «Дети семей беженцев и вынужденных переселенцев», «Дети Севера». Реализация этих программ была рассчитана на два этапа: 1993–1995 гг. и 1997–1999 гг. Актуальность детской тематики была обусловлена негативным влиянием гельминтозов на растущий организм, которое проявлялось задержкой физического и психического развития детей, снижением эффективности вакцинопрофилактики различных инфекций [4, 5]. В этот период особо проявились организаторские способности руководителя института — профессора В.П. Сергиева. Для практического осуществления задач программ формировались выездные бригады врачей-паразитологов, в состав которых входили сотрудники ИМПитМ, во взаимодействии с территориальными медицинскими учреждениями и с МЗ РФ осуществлялись диагностика и лечение населения во многих регионах России. Большая помощь была оказана населению Тверской, Нижегородской, Волгоградской, Белгородской, Астраханской областей, Чукотского АО, Ханты-Мансийского АО, Республики Алтай.

В 1992 г. в институте создается центр по изучению трёхдневной малярии (*Plasmodium vivax*), который возглавил Владимир Петрович. Проведенные в центре исследования, осуществляемые в тесном сотрудничестве с ВОЗ, и полученный опыт работы оказались особенно полезны в конце 1990-х гг., когда в России ухудшилась эпидемическая ситуация по трёхдневной малярии в связи с массовым завозом возбудителей этой инфекции из стран СНГ (Азербайджан, Кыргызстан, Таджикистан и Узбекистан), где имели место эпидемии и локальные вспышки из-за ухудшения социально-экономических условий и военных конфликтов, коллапса системы эпидемиологического надзора.

Будучи внештатным экспертом ВОЗ по малярии и лейшманиозам, Владимир Петрович принимает активное участие в подготовке медицинских кадров из стран СНГ, он активно участвует

в выездных курсах и семинарах, на которых читает лекции по реализации программ по борьбе с малярией. Эта работа, проведенная совместно со специалистами из ближнего зарубежья, приносит свои плоды: в апреле 2017 г. комиссия ВОЗ констатирует, что в странах СНГ наступила элиминация малярии.

В 2000 г. происходят организационно-штатные изменения, и ИМПитМ структурно становится одним из подразделений Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. На медико-профилактическом факультете академии создается новая кафедра паразитологии, паразитарных и тропических болезней, которая базируется в стенах ИМПитМ. Заведующим кафедрой избирается академик РАМН В.П. Сергиев. Под его руководством было защищено 12 диссертационных работ, из них 5 докторских и 7 кандидатских. Он — автор более 400 публикаций, 15 монографий, в том числе «Атласа паразитологии и тропической медицины» (2010), соавтор 5 патентов и авторских свидетельств, 15 методических документов федерального уровня. Заслуги академика РАН В.П. Сергиева в области науки отмечены государственными наградами: орденами Почета (2003) и Дружбы (2018), премиями Правительства РФ в области науки и техники (2007), в области образования (2013). Он является экспертом ВАК, членом Научного совета Минздрава России.

В последние 10 лет академиком В.П. Сергиевым была разработана концепция современной трактовки проблем биологической безопасности [3, 5, 6], установлена географическая зональность трансмиссивного гельминтоза — дифилозиариоза [7–9] на территории РФ, а также эпидемически значимых переносчиков опасных вирусных лихорадок — комаров *Aedes aegypti* на территории Краснодарского края [6, 10]. Под руководством В.П. Сергиева были внедрены в практику новые для России методы молекулярной паразитологии, что необходимо для своевременной диагностики паразитарных заболеваний и предупреждения возникновения эпидемических вспышек [11–13].

В связи с 75-летием со дня рождения сердечно поздравляем юбиляра, желаем крепкого здоровья, благополучия и творческих успехов!

Литература

1. Сергиев, В.П. Новые и возвращающиеся гельминтозы как потенциальный фактор социально-эпидемических осложнений в России / В.П. Сергиев [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2005. — № 4. — С. 6–8.
2. Сергиев, В.П. Эволюция инфекционных болезней в России в XX веке : руководство для врачей / В.П. Сергиев [и др.] ; под ред. В.И. Покровского, Г.Г. Онищенко, Б.Л. Черкасского — М. : Медицина, 2003. — С. 599–615.

3. Сергиев, В.П. Современное понимание проблемы биологической безопасности / В.П. Сергиев, М.А. Пальцев // Биозащита и биобезопасность. — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 9—13.

4. Сергиев, В.П. Инфекционные болезни на рубеже веков. Осознание биологической угрозы / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатова. — М.: Наука, 2006. — 572 с.

5. Сергиев, В.П. Паразитарные болезни и биобезопасность России / В.П. Сергиев // Молекулярная медицина. — 2004. — № 3. — С. 32.

6. Сергиев, В.П. Появление экзотических переносчиков арбовирусных лихорадок — новая недостаточно оцениваемая биологическая угроза южным регионам России / В.П. Сергиев // Инфектология. — 2011. — Т. 3, № 3. — С. 59—63.

7. Сергиев, В.П. Дирофиляриоз человека: диагностика и характер взаимоотношений возбудителя и хозяина / В.П. Сергиев [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2009. — № 3. — С. 3—6.

8. Сергиев, В.П. Итоги изучения дирофиляриоза человека в России / В.П. Сергиев [и др.] // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2014. — № 3. — С. 3—9.

9. Tumolskaya, N.I. *Dirofilaria immitis* in a child from the Russian Federation/ N.Tumolskaya, E.Pozio, V. Rakova, V.Supriaga, V.Sergiey, E.Morozov, L.Morozova, G.Rezza, S.Litvinov // Parasite. — 2016. — 23. — 37.

10. L. A. Ganushkina, I. V. Patraman, G. Rezza, L. Migliorini, S. K. Litvinov, and V. P. Sergiev. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. Jan 2016. <http://doi.org/10.1089/vbz.2014.1761>

11. Сергиев, В.П. Человек и его паразиты. Соперничество геномов и молекулярное взаимодействие / В.П. Сергиев, Н.Н. Филатов. — М.: Наука, 2010. — 398 с.

12. Сергиев, В.П. Молекулярная паразитология: подходы и перспективы / В.П. Сергиев // Молекулярная медицина. — 2008. — № 3. — С. 15—21.

13. Stepanova, E.V. Significance of chronic toxoplasmosis in epidemiology of road traffic accidents in Russian Federation / E.V.Stepanova, A.V.Kondrashin, A.S.Sharipov, V.P.Sergiey, L.F.Morozova, N.A.Turbabina, M.S.Maksimova, A.I.Brazhnikov, S.B.Shevchenko, E.N.Morozov // PLoS ONE. — 12(9). — e0184930.

References

1. Sergiev V.P., Uspenski A.V., Romanenko N.A., Gorokhov V.V., Supriaga V.G., Starkova T.V., Morozov E.N., Chernikova E.A. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*, 2005, 4: 6-8.

2. Sergiev V.P., Romanenko N.A., Lebedeva M.N., Frolova A.A., Morozov E.N. *E'voluciya infekcionny'x boleznej v Rossii v XX veke* [In: The evolution of infectious diseases in Russia in the 20th century]. *Meditcina*, Moscow, 2003, pp.599-615

3. Sergiev V.P., Paltsev M.A. *Sovremennoe ponimanie problemy biologicheskoy bezopasnosti*. [Current understanding of biosafety problems. *Biozashita i biobezopasnost*]. 2011, 3 (2): 9-13 (in Russian)

4. Sergiev V., Filatov N. *Infekcionny'e bolezni na rubezhe vekov. Osoznanie biologicheskoy ugrozy* [Infectious diseases in the border of centuries. The comprehension of biological threats]. *Nauka*, Moscow; 2006.

5. Sergiev V.P. *Molekulyarnaya medicina*. 2004, 3: 32-34 (in Russian).

6. Sergiev V.P. *Infektologiya*. 2011, 3: 59-63 (in Russian).

7. Sergiev V.P, Supriaga VG, Morozov EN, Zhukova LA. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2009, 3: 3—6 (in Russian).

8. Sergiev VP, Supriaga VG, Bronshtein AM, Ganushkina LA, Rakova VM, Morozov EN, Fedianina LV, Frolova AA, Morozova LF, Ivanova IB, Darchenkova NN, Zhukova LA. *Meditinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2014, 3: 3—9 (in Russian).

9. Tumolskaya, N.I. *Dirofilaria immitis* in a child from the Russian Federation/ N.Tumolskaya, E.Pozio, V. Rakova, V.Supriaga, V.Sergiey, E.Morozov, L.Morozova, G.Rezza, S.Litvinov // Parasite. — 2016. — 23. — 37.

10. L. A. Ganushkina, I. V. Patraman, G. Rezza, L. Migliorini, S. K. Litvinov, and V. P. Sergiev. Detection of *Aedes aegypti*, *Aedes albopictus*, and *Aedes koreicus* in the Area of Sochi, Russia. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*. Jan 2016. <http://doi.org/10.1089/vbz.2014.1761>

11. Sergiev V, Filatov N. *Chelovek i ego parazity*. Soperничество genomov i molekulyarnoe vzaimodejstvie [Man and his parasites: competition and molecular interaction]. *Nauka*, Moscow; 2010.

12. Sergiev VP. *Molekulyarnaya medicina*. 2008, 3: 15-21 (in Russian).

13. Stepanova, E.V. Significance of chronic toxoplasmosis in epidemiology of road traffic accidents in Russian Federation / E.V.Stepanova, A.V.Kondrashin, A.S.Sharipov, V.P.Sergiey, L.F.Morozova, N.A.Turbabina, M.S.Maksimova, A.I.Brazhnikov, S.B.Shevchenko, E.N.Morozov // PLoS ONE. — 12(9). — e0184930.

Авторский коллектив:

Баранова Алла Михайловна — ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор; e-mail: baralla@mail.ru

Козлов Сергей Сергеевич — врач клинической лабораторной диагностики отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; e-mail: infectology@mail.ru

Морозов Евгений Николаевич — профессор кафедры тропической медицины и паразитарных болезней медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, профессор кафедры тропических, паразитарных болезней и дезинфекционного дела Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.м.н., доцент; e-mail: emorozov@mail.ru

ВАКЦИНАЦИЯ ВЗРОСЛЫХ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: СОЦИАЛЬНЫЕ И ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

А.В. Рудакова^{1,2}, Н.И. Брико³, Ю.В. Лобзин^{1,4}, Л.С. Намазова-Баранова⁵, С.Н. Авдеев^{3,6}, Г.Л. Игнатова⁷, М.П. Костинов⁸, И.С. Королева⁹, Р.В. Полибин³, И.В. Фомин¹⁰

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

⁴Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁵Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

⁶Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

⁷Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

⁸Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

⁹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

¹⁰Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

Vaccination against pneumococcal infections in Russian Federation: social and pharmacoeconomic aspects

A.V. Rudakova^{1,2}, N.I. Briko³, Yu.V. Lobzin^{1,4}, L.S. Namazova-Baranova⁵, S.N. Avdeev^{3,6}, G.L. Ignatova⁷, M.P. Kostinov⁸, I.S. Koroleva⁹, R.V. Polibin³, I.V. Fomin¹⁰

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

³First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁴North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁵Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

⁶Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁷South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

⁸Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

⁹Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers, Moscow, Russia

¹⁰Volga Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Вакцинация против пневмококковых инфекций 13-валентной конъюгированной вакциной (ПКВ13) позволяет существенно снизить соответствующую заболеваемость и летальность.

Цель: оценка социальных и фармакоэкономических аспектов вакцинации ПКВ13 65-летних пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции.

Материалы и методы. Анализ осуществляли методом марковского моделирования с позиции системы здравоохранения. Временной горизонт – 5 и 15 лет.

Анализ проводили для 65-летних граждан с низким (пациенты без нарушений иммунитета и хронических заболеваний), умеренным (пациенты без нарушений иммунитета с наличием хронических заболеваний) и высоким (пациенты с нарушениями иммунитета) риском развития пневмококковых инфекций, а также для всей

Abstract

Vaccination against pneumococcal infections by 13-valent conjugate vaccine (PCV13) can significantly reduce morbidity and mortality.

The study has been aimed to evaluate the social and pharmacoeconomic aspects of PCV13 vaccination of 65-year-old patients with various risks of pneumococcal infection.

Material and methods. Markov model with 5 and 15 years time horizon was used for the analysis from the position of the health care system.

The analysis was carried out for 65-year-old citizens with low (absence of immunocompromized conditions and chronic diseases), moderate (patients with chronic diseases without immunodeficiency) and high (immunocompromized conditions) risk of pneumococcal infection as well as for the entire population of 65-year-old citizens, regardless of the risk level.

популяции 65-летних граждан, независимо от уровня риска.

В базовом варианте предполагали, что в группах низкого и умеренного риска осуществляется вакцинация 1 дозой ПКВ13, а в группе высокого риска — 1 дозой ПКВ13 и 1 дозой полисахаридной пневмококковой вакцины (ППВ23) через 8 недель.

Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2018 г. Затраты на вакцинацию рассчитывались на основе цены аукционов по закупке ПКВ13 и ППВ23 за 2018 г. и затрат на визит к терапевту в соответствии с тарифом ОМС.

Результаты. При вакцинации 1 когорты 65-летних граждан в РФ за 5 лет будут предотвращены около 2,2 тыс. летальных исходов, 3,9 тыс. случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) и 48,7 тыс. случаев заболевания внебольничной пневмонией. За 15 лет количество предотвращенных летальных исходов составит около 4,3 тыс., предотвращенных случаев ИПИ — 6,6 тыс., а предотвращенных случаев заболевания внебольничной пневмонией — 101,1 тыс.

Коэффициент эффективности затрат составляет при 15-летнем горизонте 30,3, 82,4 и 410,0 тыс. руб. в расчете на дополнительный год жизни с учетом качества QALY в группах высокого, умеренного и низкого риска соответственно. Даже при снижении временного горизонта до 5 лет, в группах умеренного и высокого риска вакцинация ПКВ13 может рассматриваться как экономически высокоэффективное вмешательство (коэффициент эффективности затрат — 279,2 и 221,7 тыс. руб./QALY соответственно).

С учетом распределения 65-летних граждан по уровням риска, при 15-летнем горизонте средняя эффективность затрат на вакцинацию ПКВ13 в популяции в целом составит 216,4 тыс. руб./QALY. Если осуществлять вакцинацию только граждан из групп умеренного и высокого риска, средний коэффициент «затраты/эффективность» снизится до 67,6 тыс. руб./QALY.

При вакцинации всех 65-летних граждан за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернется 33,2%, при вакцинации только пациентов из групп высокого и умеренного риска — 44,0%. При допущении о вакцинации в ходе планового визита к врачу (без дополнительного визита) доля средств, которые вернутся в бюджет системы здравоохранения, составит 46,8% и 60,9% при вакцинации всех 65-летних граждан и пациентов из групп умеренного и высокого риска соответственно.

Выводы. Вакцинация граждан РФ в возрасте 65 лет против пневмококковой инфекции ПКВ13 может рассматриваться в качестве социально и экономически высокоэффективного вмешательства, обеспечивающего существенное снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями и обусловленной ею летальности. Экономическая эффективность вакцинации возрастает с увеличением риска развития пневмококковых инфекций в вакцинируемой группе. Вакцинация ПКВ13 только пациентов из групп умеренного и высокого риска обеспечивает существенное снижение нагрузки на бюджет по сравнению с вакцинацией всей популяции 65-летних граждан.

Ключевые слова: пневмококковые инфекции, профилактика, взрослые, пневмококковая конъюгированная вакцина, эффективность затрат, влияние на бюджет.

In base-case assumption has been made that 1 dose of PCV13 should be administered for the patients from low and moderate risk groups and in the high-risk group 1 dose of PCV13 and in 8 weeks a dose of polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) should be given.

The treatment and physician visit costs have been calculated using CHI rates for St. Petersburg in 2018. Vaccination cost was calculated using the auction price to purchase PCV13 and PPV23 in 2018.

Results. Vaccination of 1 cohort of 65-year-old citizens in Russian Federation within 5 years will result in prevention of 2200 deaths, 3900 cases of invasive pneumococcal diseases (IPD) and 48700 cases of community-acquired pneumonia. In 15 years prevention of about 4,3 thousand deaths, 6,6 thousand IPD and 101,1 thousand cases of CAP will be provided.

Within 15-year horizon the cost-effectiveness ratio will be RUR 30,3, 82,4 and 410,0 thousand per QALY in high, moderate and low risk groups, respectively. Even if the time horizon is reduced to 5 years the PCV13 vaccination can be considered as an economically high-efficient intervention in moderate and high risk groups (cost-effectiveness ratio - RUR 279,2 and 221,7 thousand / QALY, respectively).

In the 15-year-horizon noting the distribution of 65-year-olds by risk levels the cost-effectiveness ratio of PCV13 in population as a whole will be RUR 216,4 thousand / QALY. If moderate and high risk groups only are vaccinated, the average cost-effectiveness ratio will drop to RUR 67,6 thousand / QALY. At universal PCV13 vaccination of 65 years old in 5 year time horizon return of investment to the health care system budget will be 33.2% and at vaccination of persons with moderate and high risk return of investment will be 44.0%. With the assumption of vaccination during the planned physician visit (without additional visit) the return to the budget will be 46.8% and 60.9% for vaccination of all 65-year-olds and patients from the moderate and high risk groups, respectively.

Conclusions. Vaccination of the 65-year-old persons against PCV13 pneumococcal infection in Russian Federation can be considered as a highly socially and economically effective intervention resulting in significant reduction of pneumococcal infection incidence and related mortality. The cost-effectiveness of vaccination is increasing along with the level of the risk. PCV13 vaccination of patients with moderate and high risk only provides a significant reduction in the burden for the health care budget in comparison with the vaccination of the entire population of 65-year-olds.

Key words: pneumococcal infections, prevention, adults, pneumococcal conjugate vaccine, cost effectiveness, budget impact.

Введение

Вакцинация против пневмококковых инфекций позволяет существенно снизить соответствующую заболеваемость и летальность. Кроме того, она обеспечивает увеличение приверженности пациентов с факторами риска к проводимой терапии [13].

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок в РФ против пневмококковой инфекции прививаются дети от 2 до 5 лет, взрослые из групп риска, включая лиц, подлежащих призыву на военную службу, а также лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких.

Особое внимание, уделяемое гражданам из групп риска, обусловлено существенно более высокой частотой пневмококковых инфекций у пациентов с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, ревматологическими заболеваниями, сахарным диабетом [6, 14 – 17, 20].

В соответствии с резолюцией Совета экспертов по поводу вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых, прошедшего в г. Москве 16.12.2017 г., к числу иммунокомпетентных лиц из групп риска относятся лица с хроническими бронхолегочными заболеваниями (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма при наличии сопутствующей патологии в виде хронического бронхита, эмфиземы, при частых рецидивах респираторной патологии, при длительном приёме системных глюкокортикостероидов и др.); лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, кардиомиопатия и др.); лица с хроническими заболеваниями печени (включая цирроз); больные сахарным диабетом; лица, направляемые и находящиеся в особых условиях пребывания: организованные коллективы (военнослужащие; лица, находящиеся в местах заключения; лица, находящиеся 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 [7].

К категории иммунокомпрометированных лиц относятся лица с врождёнными и приобретёнными иммунодефицитами (включая ВИЧ-инфекцию и ятрогенные иммунодефициты); лица с нефротическим синдромом/хронической почечной недостаточностью, требующие диализа; лица с кохлеарными имплантами (или подлежащие кохлеарной имплантации); лица с подтеканием спинномозговой жидкости; лица с гемобластомами, получающие иммуносупрессивную терапию; лица с

врождённой или приобретённой (анатомической или функциональной) аспленией; лица с гемоглобинопатиями (включая серповидно-клеточную анемию); лица, находящиеся в листе ожидания на трансплантацию органов или после проведенной трансплантации органов [7].

Отсутствие четко очерченных в Национальном календаре профилактических прививок характеристик контингентов, относящихся к группам риска и подлежащих вакцинации, влечет за собой высокую степень их гетерогенности, вследствие чего в данных группах может различаться как клиническая, так и фармакоэкономическая эффективность вакцинации.

Что касается режима вакцинации, в рекомендациях Centers of disease control and prevention (CDC) отмечается, что граждан в возрасте 65 лет и старше целесообразно вакцинировать 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ13) с последующей ревакцинацией 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакциной (ППВ23) не ранее чем через 1 год [8]. Близкий к описанному выше подход (вакцинация ПКВ13 с последующим введением ППВ23 по истечении промежутка времени от 8 недель до 6 мес.) характерен и для ряда других международных рекомендаций [9]. Российскими экспертами рекомендована вакцинация как иммунокомпрометированных пациентов, так и всех лиц в возрасте 65 лет и старше ПКВ13 с введением ППВ23 и ревакцинацией ППВ23 с интервалом не менее 5 лет [7].

Поскольку вакцинация против пневмококковой инфекции граждан из групп риска является весьма массовым вмешательством, перед началом вакцинации необходимо оценить как эффективность планируемых затрат, так и их влияние на бюджет. Ранее российскими учеными уже проводились подобные исследования в отношении вакцинации различных групп граждан. Так, Н.И. Брико и др. (2018) была проанализирована эффективность затрат на вакцинацию ПКВ13 мужчин трудоспособного возраста с хроническими заболеваниями [10]. Исследование показало, что вакцинация данной группы пациентов является экономически высокоэффективной.

В Челябинске на основе данных, полученных в Областной клинической больнице № 4 и Городском пульмонологическом центре, было проведено исследование экономической эффективности вакцинации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца (средний возраст — 62 года), которое показало, что вакцинация ПКВ13 характеризуется более высокой экономической эффективностью, чем вакцинация ППВ23 [11].

Позже в Челябинске была проведена оценка экономической эффективности вакцинации

ПКВ13 молодых пациентов с хроническим бронхитом [12]. Авторами было показано, что вакцинация обеспечивает снижение числа обострений в 2,7 раза и может обеспечить экономию 35,1 и 48,3% средств через 2 и 3 года после вакцинации соответственно.

Цель исследования — оценка фармакоэкономических аспектов вакцинации ПКВ13 65-летних пациентов с различным уровнем риска пневмококковой инфекции.

Материалы и методы

Анализ проводили для трех групп граждан:

- 65-летние граждане без нарушений иммунитета и хронических заболеваний (низкий риск);
- 65-летние пациенты без нарушений иммунитета с наличием хронических заболеваний, которые могут повлечь за собой умеренное увеличение риска пневмококковых инфекций (умеренный риск);
- 65-летние пациенты с нарушениями иммунитета и существенным увеличением риска пневмококковых инфекций (высокий риск), а также для всей популяции 65-летних граждан.

В базовом варианте анализ проводили для режима вакцинации, предполагающего введение в группах низкого и умеренного риска 1 дозы ПКВ13, а в группе пациентов высокого риска — 1 дозы ПКВ13 и 1 дозы ППВ23 через 8 недель [4]. При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с вакцинацией граждан из групп низкого и умеренного риска 1 дозой ПКВ13 с ревакцинацией 1 дозой ППВ23 через 1 год, а граждан из группы высокого риска — 1 дозой ПКВ13 с 1 дозой ППВ23 через 8 недель и ревакцинацией ППВ23 через 5 лет [1, 2].

Заболеваемость пневмококковыми инфекциями в каждой из групп рассчитывалась с учетом общего показателя заболеваемости в российской популяции граждан старше 18 лет [5] и численности различных возрастных групп, а также соотношения заболеваемости в различных возрастных группах, выявленного в зарубежных исследованиях [1]. При этом учитывали, что доля пневмококковой пневмонии у взрослых в РФ составляет 76% от общего количества случаев заболевания внебольничной пневмонией [2]. При расчете исходили из допущения, что у 65-летних граждан доля каждой из групп составляет 43,5%, 40,3% и 16,1% соответственно [1].

Расчетная заболеваемость пневмококковой внебольничной пневмонией в РФ составила 345, 1103 и 3573 в расчете на 100 тыс. граждан в группах низкого, умеренного и высокого риска соответственно.

Летальность при пневмококковых инфекциях в базовом варианте рассчитывалась на основе дан-

ных официальной статистики по РФ [5]. При этом учитывали различия летальности в различных возрастных группах у пациентов с разным уровнем риска, выявленные в зарубежных эпидемиологических исследованиях [1]. Расчетная летальность при внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии, потребовавшей госпитализации, у 65-летних пациентов составила 6%, 9% и 12% в группах низкого, умеренного и высокого риска соответственно. Предполагали, что госпитализируются 30% пациентов с внебольничной пневмонией.

При моделировании, в соответствии с показателями заболеваемости в США [1], было сделано допущение, что заболеваемость инвазивными пневмококковыми инфекциями (ИПИ) у взрослых в РФ — 10% от заболеваемости внебольничными пневмониями пневмококковой этиологии.

Летальность при ИПИ составила при моделировании 13,9%, 17,4% и 20,9% в группах низкого, умеренного и высокого риска соответственно [1].

Эффективность ПКВ13 у 65-летних граждан с разным уровнем риска пневмококковых инфекций в отношении ИПИ и внебольничной пневмонии, обусловленных вакцинными серотипами пневмококка, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Эффективность ПКВ13 у 65-летних пациентов с разным уровнем риска пневмококковых инфекций в отношении ИПИ и внебольничной пневмонии, обусловленных вакцинными серотипами пневмококка (первый год после вакцинации), % [1]

Параметры	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
ИПИ	72,5	61,2	48,0
Внебольничная пневмония	60,5	49,8	6,2

Эффективность ППВ23 у пациентов из группы высокого риска в отношении ИПИ составила при расчете 16,1% [1]. При моделировании предполагали, что ППВ23 у пациентов из группы высокого риска не увеличивает эффективность вакцинации в отношении внебольничной пневмонии [1].

В соответствии с данными российского эпидемиологического исследования охват серотипов пневмококков ПКВ13 при внебольничной пневмонии у взрослых, потребовавшей госпитализации, был принят равным 86,1% [3]. Увеличение охвата при ревакцинации ППВ23 в базовом варианте было принято 3,4% (серотип 10А) [3]. Кроме того, в рамках анализа чувствительности оценивали вариант с максимально возможным дополнительным охватом — 13,9%. В связи с отсутствием соответствующих российских эпидемиологических

данных в базовом варианте предполагали такой же охват серотипов при ИПИ и внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации.

Качество жизни пациентов различного возраста с разным уровнем риска и в различных клинических состояниях соответствовало при расчете результатам зарубежных исследований [1].

В базовом варианте предполагали, что длительность эффекта ПКВ13 — 15 лет, причем первые 5 лет эффективность не меняется, затем в течение 5 лет она снижается на 5% в год, после чего эффект снижается в течение 5 лет на 10% в год [4]. Длительность эффекта ППВ23 была принята равной при моделировании 10 годам, причем предполагалось линейное снижение эффекта на протяжении этого периода [1].

Анализ проводили с позиции системы здравоохранения, т.е. учитывали только прямые медицинские затраты. Временной горизонт исследования — 15 лет (базовый вариант при оценке эффективности затрат), а также 5 лет (базовый вариант при анализе влияния на бюджет).

Схематично модель представлена на рисунке.

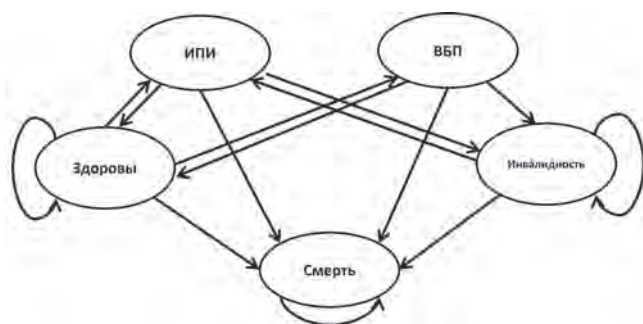


Рис. Модель заболеваемости пневмококковыми инфекциями у взрослых

Затраты на терапию пневмококковых инфекций рассчитывались на основе тарифов ОМС по Санкт-Петербургу на 2018 г. Затраты на вакцинацию рассчитывались на основе цены аукциона МЗ РФ по закупке ПКВ13 в 2018 г. (1199 руб./дозу) и средневзвешенной цены аукционов по закупке ППВ23 за май — июнь 2018 г. (2109 руб./дозу), а также затрат на визит к терапевту в соответствии с тарифом ОМС (540 руб.). При проведении анализа чувствительности оценивали также вариант с вакцинацией в ходе планового визита к врачу, т.е. без учета затрат на осмотр и проведение вакцинации.

При проведении анализа эффективности затрат затраты и продолжительность жизни дисконтировали на 3,5% в год. Анализ влияния на бюджет проводили без дисконтирования.

Результаты и обсуждение

Количество предотвращенных ИПИ, случаев заболевания внебольничной пневмонией и летальных исходов пневмококковых инфекций при вакцинации граждан с разным уровнем риска пневмококковых инфекций в расчете на 100 тыс. вакцинированных граждан представлено в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, количество предотвращенных случаев инфекций и обусловленных ими летальных исходов увеличивается с увеличением уровня риска.

При вакцинации 1 когорты 65-летних граждан в РФ за 5 лет будут предотвращены около 2,2 тыс. летальных исходов, 3,9 тыс. случаев ИПИ и 48,7 тыс. случаев заболевания внебольничной пневмонией. За 15 лет количество предотвращенных летальных исходов составит около 4,3 тыс., предотвращенных случаев ИПИ — 6,6 тыс., а предотвращенных случаев заболевания внебольничной пневмонией — 101,1 тыс.

Если вакцинировать только граждан из групп умеренного и высокого риска, за 5 лет будут предотвращены около 2,0 тыс. летальных исходов, 3,2 тыс. случаев ИПИ и 42,4 тыс. случаев заболевания внебольничной пневмонией. За 15 лет ко-

Таблица 2

Количество предотвращенных случаев ИПИ/ВБП на 100 тыс. вакцинированных

Параметры	Горизонт 5 лет			Горизонт 15 лет		
	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
Количество летальных исходов пневмококковых инфекций на 100 тыс. чел.	28	106	443	53	203	865
Количество ИПИ на 100 тыс. чел.	91	197	656	161	313	1116
Количество случаев пневмонии на 100 тыс. чел.	825	2634	8497	1725	5496	17555

ИПИ — инвазивные пневмококковые инфекции;
ВБП — внебольничная пневмония.

личество предотвращенных летальных исходов составит около 3,9 тыс., предотвращенных случаев ИПИ — 5,3 тыс., а предотвращенных случаев заболевания внебольничной пневмонией — 88,0 тыс.

Объем предотвращенных вследствие вакцинации затрат на терапию пневмококковых инфекций приведен в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что объем предотвращенных затрат увеличивается с повышением вероятности развития пневмококковых инфекций.

Результаты оценки эффективности затрат на вакцинацию с горизонтом 15 и 5 лет представлены в таблицах 4 и 5 соответственно.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ медицинское вмешательство может рассматриваться как экономически приемлемое, если затраты на 1 дополнительный год качественной жизни

(quality-adjusted life year — QALY) не превышают утроенной величины валового внутреннего продукта (ВВП) на душу населения, и как экономически высокоэффективное, если эти затраты не превышают величины ВВП на душу населения. В РФ, по данным Росстата за 2017 г., величина ВВП на душу населения составила около 627 тыс. руб.

Таким образом, из таблицы 4 видно, что с горизонтом 15 лет вакцинация ПКВ13 может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства во всей популяции, независимо от уровня риска. Более того, даже при снижении временного горизонта (т.е. времени, в течение которого организаторы здравоохранения готовы ожидать возвращения инвестированных средств) до 5 лет (см. табл. 5), в группах умеренного и высокого риска вакцинация ПКВ13 может рассматри-

Таблица 3

Прогнозируемый объем предотвращенных затрат на терапию пневмококковых инфекций вследствие вакцинации ПКВ13, тыс. руб./вакцинированного (дисконтирование — 3,5% в год)

Горизонт 5 лет			Горизонт 15 лет		
Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск	Низкий риск	Умеренный риск	Высокий риск
219	697	1875	386	989	3290

Таблица 4

Эффективность затрат на вакцинацию 65-летних граждан ПКВ13 (горизонт 15 лет)

Параметры	Низкий риск			Умеренный риск			Высокий риск		
	Без вакцинации	Вакцинация	Различие	Без вакцинации	Вакцинация	Различие	Без вакцинации	Вакцинация	Различие
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование — 0%)	11,606	11,611	0,005	11,577	11,593	0,016	11,458	11,525	0,067
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование — 3,5%/год)	9,314	9,317	0,003	9,292	9,304	0,012	9,205	9,254	0,049
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование — 3,5% в год)	7,2899	7,2932	0,0033	5,451	5,4601	0,0091	5,3883	5,4245	0,0362
Прямые медицинские затраты, руб. (дисконтирование — 3,5%/год)	876	490	-386	2794	1805	-989	8971	5681	-3290
Затраты на вакцинацию, руб. (дисконтирование — 3,5%)	0	1739	1739	0	1739	1739	0	4388	4388
Дополнительные затраты, руб. (дисконтирование — 3,5%/год)			1353			750			1098
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY			410,0			82,4			30,3
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	125	72	-53	555	352	-203	2283	1418	-865
Затраты на 1 предотвращенный летальный исход, тыс. руб.			2552,8			369,5			126,9

Таблица 5

Эффективность затрат на вакцинацию 65-летних граждан ПКВ13 (горизонт 5 лет)

Параметры	Низкий риск			Умеренный риск			Высокий риск		
	Без вакцинации	Вакцинация	Различие	Без вакцинации	Вакцинация	Различие	Без вакцинации	Вакцинация	Различие
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование — 0%)	4,657	4,657	0	4,652	4,656	0,004	4,635	4,646	0,011
Продолжительность жизни, лет (дисконтирование — 3,5%/год)	4,288	4,289	0,001	4,284	4,287	0,003	4,269	4,279	0,01
Продолжительность жизни с учетом качества, QALY (дисконтирование — 3,5% в год)	3,2959	3,2967	0,0008	2,4662	2,4709	0,0047	2,4546	2,4636	0,009
Прямые медицинские затраты, руб. (дисконтирование — 3,5%/год)	397	178	-219	1267	570	-697	4094	2219	-1875
Затраты на вакцинацию, руб. (дисконтирование — 3,5%)	0	1739	1739	0	1739	1739	0	4388	4388
Дополнительные затраты, руб. (дисконтирование — 3,5%/год)			1520			1042			2513
Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY			1900,0			221,7			279,2
Количество летальных исходов на 100 тыс. чел.	51	23	-28	225	119	-106	930	487	-443
Затраты на 1 предотвращенный летальный исход, тыс. руб.			5428,6			983,0			567,3

ваться как экономически высокоэффективное вмешательство (коэффициент эффективности затрат — 279,2 и 221,7 тыс. руб./QALY соответственно).

Дополнительные затраты в расчете на предотвращенный летальный исход пневмококковой инфекции при горизонте 15 лет варьируют в пределах от 126,9 тыс. руб. в группе высокого риска до 2552,8 тыс. руб. в группе низкого риска.

С учетом принятого в базовом варианте распределения 65-летних граждан в РФ по уровням риска, при 15-летнем горизонте средняя эффективность дополнительных затрат на вакцинацию ПКВ13 составит в популяции в целом 216,4 тыс. руб./QALY. Таким образом, вакцинация ПКВ13 всех 65-летних граждан, независимо от уровня риска, может рассматриваться в качестве экономически высокоэффективного вмешательства. Средняя величина дополнительных затрат на предотвращение 1 летального исхода пневмококковых инфекций составит при этом 1274,8 тыс. руб.

Если осуществлять вакцинацию только граждан из групп умеренного и высокого риска, при горизонте 15 лет средний коэффициент «затраты/эффективность» снизится до 67,55 тыс. руб./QALY, а средняя величина дополнительных затрат на предотвращение 1 летального исхода пневмококковых инфекций — до 300,24 тыс. руб.

Результаты анализа чувствительности коэффициента эффективности дополнительных затрат

на вакцинацию к изменению параметров моделирования (т.е. оценки надежности полученных результатов) представлены в таблице 6. При этом, помимо прочих факторов, влияющих на эффективность затрат, оценивали также возможность осуществления осмотра и вакцинации в ходе планового визита к врачу (в базовом варианте, как отмечено выше, при расчете затрат на вакцинацию использовался консервативный подход, предполагающий дополнительный визит пациента к врачу для осмотра и вакцинации).

Из таблицы 6 видно, что при любом варианте анализа вакцинация 65-летних граждан может рассматриваться в качестве экономически приемлемого вмешательства. Вакцинация только граждан из групп умеренного и высокого риска позволит существенно повысить экономическую эффективность по сравнению с вакцинацией всех 65-летних граждан. Кроме того, крайне важна организация процесса вакцинации, поскольку осуществление ее в рамках планового посещения лечебно-профилактических учреждений повлечет за собой существенное увеличение экономической эффективности вмешательства.

Результаты оценки влияния вакцинации против пневмококковой инфекции на бюджет представлены в таблице 7.

Из представленных в таблице 7 данных видно, что затраты на вакцинацию когорты 65-летних

Таблица 6

**Эффективность затрат на вакцинацию 65-летних граждан против пневмококковой инфекции
(горизонт 15 лет, анализ чувствительности)**

Вариант	Затраты/эффективность, тыс. руб./QALY
Базовый вариант (вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%)	216,4
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	216,3
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	643,5
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	636,5
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация всех граждан при плановом визите к врачу	116,5
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация пациентов из групп умеренного и высокого риска при плановом визите к врачу	187,7
Вакцинация только 65-летних граждан из групп умеренного и высокого риска ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	67,55
Вакцинация только 65-летних граждан из групп умеренного и высокого риска ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация при плановом визите к врачу	16,63

Таблица 7

Влияние на бюджет вакцинации 65-летних граждан ПКВ13

Параметры	Горизонт	
	5 лет	15 лет
Количество вакцинируемых, тыс. чел.	1746,1	
Затраты на вакцину ПКВ13, млн руб.	2093,6	
Затраты на вакцину ППВ23, млн руб.	592,9	
Затраты на осмотр и вакцинацию, млн руб.	1094,7	
Общие затраты на программу вакцинации, млн руб.	3781,2	
Снижение затрат на лечение пневмококковых инфекций, млн руб.	1256,7	2236,4
Дополнительные затраты на вакцинацию, млн руб.	2524,5	1544,8

граждан в базовом варианте составят 3,78 млрд руб., при этом за 5 лет в бюджет системы здравоохранения вернется 33,2% средств, за 15 лет — 59,1%.

Результаты анализа чувствительности влияния на бюджет в зависимости от параметров моделирования с горизонтом 5 лет представлены в таблице 8.

Из таблицы 8 видно, что ревакцинация ППВ23 существенно увеличивает объем необходимых затрат. Вакцинация ПКВ13 только пациентов из групп умеренного и высокого риска обеспечивает существенное снижение затрат по сравнению с вакцинацией всей популяции 65-летних граждан. При этом вакцинация при плановом визите к врачу во всех случаях обеспечит снижение нагрузки на бюджет. Так, например, при вакцинации 1 когорты 65-летних граж-

дан РФ из групп умеренного и высокого риска в ходе планового визита к врачу дополнительная нагрузка на бюджет составит за 5 лет 693 млн руб., т.е. 60,9% средств, затраченных на вакцинацию, вернутся за это время в бюджет системы здравоохранения.

В целом, программа вакцинации ПКВ13 не только является экономически эффективной, но и имеет социальную направленность, поскольку оказывает положительное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов старших возрастных групп и может служить ярким примером социально ориентированной инвестиционной программы [13,17—19].

Проведенное исследование характеризуется рядом ограничений, основным из которых является использование при моделировании ряда за-

Таблица 8

**Влияние на бюджет вакцинации 65-летних граждан против пневмококковой инфекции
(горизонт 5 лет, анализ чувствительности)**

Вариант	Дополнительные затраты на вакцинацию, млн руб.	Доля затрат, возвращенных в бюджет системы здравоохранения, %
Базовый (вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 всех 65-летних; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%)	2 525	33,2
Вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 65-летних из групп умеренного и высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	1 377	44,0
Вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 65-летних из группы высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	674	45,4
Вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 всех 65-летних; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	2 514	33,5
Вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 65-летних из групп умеренного и высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	1 366	44,4
Вакцинация ПКВ13 без ревакцинации ППВ23 65-летних из группы высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	663	46,3
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 всех 65-летних; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	7 225	14,0
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 65-летних из групп умеренного и высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	4 067	19,7
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 65-летних из группы высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%	1 418	28,3
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 всех 65-летних; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	7 161	14,8
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 65-летних из групп умеренного и высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	4 020	20,6
Вакцинация ПКВ13 с ревакцинацией ППВ23 65-летних из группы высокого риска; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 13,9%	1 407	28,8
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация всех граждан при плановом визите к врачу	1 430	46,8
Вакцинация всех 65-летних ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация пациентов из групп умеренного и высокого риска при плановом визите к врачу	1 841	40,6
Вакцинация только 65-летних граждан из групп умеренного и высокого риска ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация при плановом визите к врачу	693	60,9
Вакцинация только 65-летних граждан из группы высокого риска ПКВ13 без ревакцинации ППВ23; дополнительный охват серотипов пневмококка ППВ23 по сравнению с ПКВ13 — 3,4%; вакцинация при плановом визите к врачу	370	60,2

рубежных эпидемиологических данных в связи с отсутствием соответствующих российских исследований. Использованы также зарубежные данные по эффективности пневмококковых вакцин у взрослых и длительности сохранения эффекта. Кроме того, российское эпидемиологическое исследование, касающееся оценки серотипового пейзажа у взрослых при внебольничной пневмонии [3], использованное при построении модели, отражало структуру распределения серотипов

пневмококка у пациентов с внебольничной пневмонией, потребовавшей госпитализации, но при моделировании результаты данного исследования были экстраполированы на ИПИ и случаи внебольничной пневмонии, не потребовавшей госпитализации. При расчете затрат на терапию пневмококковых инфекций использовались тарифы ОМС по Санкт-Петербургу, в связи с чем фармакоэкономические показатели в других регионах могут несколько отличаться от представленных выше.

Заключение

Вакцинация граждан РФ в возрасте 65 лет против пневмококковой инфекции ПКВ13 может рассматриваться в качестве социально и экономически высокоэффективного вмешательства, обеспечивающего существенное снижение заболеваемости пневмококковыми инфекциями и обусловленной ею летальности. Экономическая эффективность вакцинации возрастает с увеличением риска развития пневмококковых инфекций в вакцинируемой группе. Вакцинация ПКВ13 только пациентов из групп умеренного и высокого риска обеспечивает существенное снижение нагрузки на бюджет по сравнению с вакцинацией всей популяции 65-летних граждан.

Литература

- Chen, J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, J. Grabenstein, E. Dasbach. // *Adv. Ther.* — 2014. — 31. — P. 392—409.
- Федеральные клинические рекомендации «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых». — М., 2018. — 17 с.
- Лобзин, Ю.В. Серотипы *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих ведущие нозологические формы пневмококковых инфекций / Ю.В. Лобзин, С.А. Сидоренко, С.М. Харит и др. // *Журнал инфектологии.* — 2013. — Т. 5, № 4. — С. 36—42.
- Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. // *Eur. Respir. J.* — 2015. — 46. — P. 1407—1416.
- Федеральный центр гигиены и эпидемиологии.- Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях. — Форма 2.
- Shea, K. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions [Text] / K. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, et al. // *Pneumococcal Disease in Adults OFID.* — 2014. — P. 1—9. DOI: 10.1093/ofid/ofu024
- Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.) // *КМАХ.* — 2018. — Т. 20. — №1. — С. 5—8.
- CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations [Электронный ресурс]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>
- Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) [Text] / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, et al. // *Human vaccines & immunotherapeutics.* — 2016. — Vol. 12. — № 7. — P. 1777—1794.
- <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1150396>
- Брико, Н.И. Оценка прогностической эпидемиологической и экономической эффективности вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у мужчин трудоспособного возраста с различными хроническими заболеваниями / Н.И. Брико, Л.Р. Батыршина, А.Н. Брико // *Журн. Микробиол.* — 2018. — № 1. — С. 17—23.
- Игнатова, Г.Л. Экономическая оценка вакцинопрофилактики больных хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов, О.В. Родионова // *Пульмонология.* — 2015. — Т. 25, № 3. — С. 312—319.
- Игнатова, Г.Л. Клинико-экономическая эффективность вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной больных хроническим бронхитом молодого возраста / Г.Л. Игнатова, И.А. Захарова, В.Н. Антонов // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* — 2017. — Т. 16, № 2 (93). — С. 17—22.
- Игнатова, Г.Л. Анализ динамики комплаентности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на фоне вакцинации против пневмококковой инфекции / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // *Терапевтический архив.* — 2018. — № 3. — С. 48—52. — <https://doi.org/10.26442/terarkh201890347-52>
- Костинов, М.П. . Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей / М.П. Костинов, О.О. Магаршак, В.Б. Полищук и др. — М.: Арт студия «Созвездие», 2013. — 112 с.
- Авдеев, С.Н. Обострение ХОБЛ: значение инфекционного фактора и антибактериальная терапия / С.Н. Авдеев // *РМЖ.* — 2003. — № 22. — С. 1205.
- Игнатова, Г.Л. Влияние вакцинации на динамику бронхиального и системного воспаления у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и ишемической болезнью сердца / Г.Л. Игнатова, В.Н. Антонов // *Терапевтический архив.* — 2017. — № 3. — С. 29—33.
- Авдеев, С.Н. Тяжелая внебольничная пневмония / С.Н. Авдеев, А.Г. Чучалин // *РМЖ.* — 2001. — № 5. — С. 177.
- Протасов, А.Д. Анализ отдаленных результатов эффективности и формирования адаптивного иммунитета при применении разных препаратов и схем вакцинации против пневмококковой инфекции у больных с хронической обструктивной болезнью легких [Текст] / А.Д. Протасов, А.В. Жестков, М.П. Костинов и др. // *Терапевтический архив.* — 2017. — Т. 89, № 12-2. — С. 165—174.
- Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине (издание 2-е, дополненное); под редакцией Костинова М.П., Чучалина А.Г. — М.: Группа МДВ, 2018. — 304 с. ISBN 978-5-906748-08-9
- Поляков, Д.С. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности / Д.С. Поляков, И.В. Фомин, Ф.Ю. Валикулова и др. // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — № 9. — С. 17—22.

References

- Chen, J. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults in the United States [Text] / J. Chen, M. O'Brien, H. Yang, J. Grabenstein, E. Dasbach. // *Adv. Ther.* — 2014. — 31. — P. 392—409.
- Federal'nye klinicheskie rekomendacii «Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovoj infekcii u vzroslykh» [Tekst].- М.- 2018.- 17 s. (proekt)
- Lobzin, YU.V. Serotipy *Streptococcus pneumoniae*, vyzyvayushchih vedushchie nozologicheskie formy pnevmokokkovykh infekcij [Tekst] / YU.V. Lobzin, S.A. Sidorenko, S.M. Harit i dr. // *ZHurnal infektologii.* — 2013.-T.5.- №4.- S. 36-42.
- Mangen, M.-J. Cost-effectiveness of adult pneumococcal conjugate vaccination in the Netherlands [Text] / M.-J. Mangen, M. Rozenbaum, S. Huijts, et al. // *Eur. Respir. J.* — 2015.- 46.- P. 1407—1416.
- Federal'nyj centr gigieny i ehpidemiologii.- Svedeniya ob infekcionnyh i parazitarnyh zabolevaniyah.- Forma 2.
- Shea, K. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions [Text] / K. Shea, J. Edelsberg, D. Weycker, et al. // *Pneumococcal Disease in Adults OFID.* — 2014.- P. 1-9. DOI: 10.1093/ofid/ofu024

7. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovykh infekcij u vzroslyh. Rezolyuciya soвета ehks-pertov (Moskva, 16 dekabrya 2017 g.) // KMAH.- 2018.-T. 20.- №1.- S. 5-8.
8. CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations [EHlektronnyj resurs]. <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/recommendations.html>
9. Esposito, S. Recommended immunization schedules for adults: Clinical practice guidelines by the Escmid Vaccine Study Group (EVASG), European Geriatric Medicine Society (EUGMS) and the World Association for Infectious Diseases and Immunological Disorders (WAidid) [Text] / S. Esposito, P. Bonanni, S. Maggi, et al. // Human vaccines & immuno-therapeutics.- 2016.- Vol. 12.- №7.- P. 1777 – 1794.
10. <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1150396>
11. Briko, N.I. Ocenka prognosticheskoy ehpidemiologicheskoy i ehkonomicheskoy ehffektivnosti vakcinoprofilaktiki pnevmokokkovoy infekcii u muzhchin trudospobnogo vozrasta s razlichnymi hronicheskimi zabolevaniyami [Tekst] / N.I. Briko, L.R. Batyrshina, A.N. Briko // ZHurn. Mikrobiol.- 2018.- №1.- S. 17-23.
12. Ignatova, G.L. EHkonomicheskaya ocenka vakcinoprofilaktiki bol'nyh hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih i ishemicheskoy bolezni'yu serdca [Tekst] / G.L. Ignatova, V.N. Antonov, O.V. Rodionova // Pul'monologiya.- 2015.- T.25.- №3.-S. 312-319.
13. Ignatova, G.L. Kliniko-ehkonomicheskaya ehffektivnost' vakcinacii kon»yugirovannoj pnevmokokkovoy vakcinoj bol'nyh hronicheskimi bronhitom molodogo vozrasta [Tekst] / G.L. Ignatova, I.A. Zaharova, V.N. Antonov // EHpidemiologiya i vakcinoprofilaktika.- 2017.- T. 16.- №2 (93).- S. 17-22.
14. Ignatova, G.L. Analiz dinamiki komplaentnosti u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih na fone vakcinacii protiv pnevmokokkovoy infekcii [Tekst] / G.L. Ignatova, V.N. Antonov // Terapevticheskij arhiv.- 2018.- №3.- S. 48-52. <https://doi.org/10.26442/terarkh201890347-52>
15. Kostinov, M.P. . Vakcinaciya vzroslyh s bronholegicheskoy patologiej. Rukovodstvo dlya vrachej [Tekst] / M.P. Kostinov, O.O. Magarshak, V.B. Polishchuk i dr.- M.: Art studiya "Sozvezdie".-2013. - 112 s.
16. Avdeev, S.N. Obostrenie HOBL: znachenie infekcionnogo faktora i antibakterial'noy terapii [Tekst] / S.N. Avdeev // RMZH.- 2003.- 22.- S. 1205.
17. Ignatova, G.L. Vliyanie vakcinacii na dinamiku bronhial'nogo i sistemnogo vospa-leniya u pacientov s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih i ishemicheskoy bolezni'yu serdca [Tekst] / G.L. Ignatova, V.N. Antonov // Terapevticheskij arhiv.- 2017.- №3.- S. 29-33.
18. Avdeev, S.N. Tyazhelyaya vnebol'nichnaya pnevmoniya [Tekst] / S.N. Avdeev, A.G. Chuchalin // RMZH.- 2001.- №5.- S. 177.
19. Protasov, A.D. Analiz otdalennykh rezul'tatov ehffektivnosti i formirovaniya adaptivnogo immuniteta pri primenении raznykh preparatov i skhem vakcinacii protiv pnevmokokkovoy infekcii u bol'nyh s hronicheskoy obstruktivnoj bolezni'yu legkih [Tekst] / A.D. Protasov, A.V. Zhestkov, M.P. Kostinov i dr. // Terapevticheskij arhiv.- 2017.- T. 89.- № 12-2.- S. 165-174.
20. Rukovodstvo po klinicheskoy immunologii v respiratornoj medicine (izdanie 2-e, dopolnennoe); pod redakciej Kostinova M.P., Chuchalina A.G. — Moskva, Gruppya MDV, 2018.- 304 s. ISBN 978-5-906748-08-9
21. Polyakov, D.S. Ocenka vliyaniya vnebol'nichnoj pnevmonii na kratkosrochnyj i dolgosrochnyj prognoz u bol'nogo s dekompensaciej hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti [Tekst] / D.S. Polyakov, I.V. Fomin, F.YU. Valikulova i dr. // Terapevticheskij arhiv.- 2016.- T. 88.- № 9.- S. 17-22.

Авторский коллектив:

Рудакова Алла Всеволодовна — старший научный сотрудник отдела организации медицинской помощи Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры управления и экономики фармации Санкт-Петербургского химико-фармацевтического университета, д.фарм.н., профессор; тел.: + 7-921-908-73-49, e-mail: rudakova_a@mail.ru

Брико Николай Иванович — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный внештатный специалист эпидемиолог МЗ РФ, академик РАН; тел.: 8(499)248-04-13, e-mail: nbriko@mail.ru

Лобзин Юрий Владимирович — директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, заведующий кафедрой инфекционных болезней Северо-Западного государственного университета им. И. И. Мечникова, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей МЗ РФ, академик РАН; тел.: + 7-921-414-84-25, e-mail: niidi@niidi.ru

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине МЗ РФ, академик РАН; тел.: 8(499)134-30-83, e-mail: leyla.s.namazova@gmail.com

Авдеев Сергей Николаевич — заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; руководитель клинического отдела Научно-исследовательского института пульмонологии, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист пульмонолог МЗ РФ, член-корреспондент РАН; тел./факс.: 8(495)395-63-93, e-mail: serg_avdeev@list.ru

Игнатова Галина Львовна — заведующая кафедрой терапии института дополнительного профессионального образования Южно-Уральского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(351)908-20-71, e-mail: iglign@mail.ru

Костинов Михаил Петрович — заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: +7-963-782-35-23, e-mail: monolit.96@mail.ru

Королева Ирина Станиславовна — руководитель Референс-центра по мониторингу за бактериальными менингитами, заведующая лабораторией эпидемиологии менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н.; тел.: 8(495)672-11-28, e-mail: irina-korol@yandex.ru

Полибин Роман Владимирович — доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины медико-профилактического факультета Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н., доцент; тел.: +7-926-349-52-43, e-mail: polibin@bk.ru

Фомин Игорь Владимирович — директор Института терапии, заведующий кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-920-020-82-19, e-mail: fomin-i@yandex.ru

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ВИРУЛЕНТНОСТИ *PLASMODIUM FALCIPARUM* И ПАТОГЕНЕЗА ТРОПИЧЕСКОЙ МАЛЯРИИ

А.Н. Усков¹, А.И. Соловьев², В.Ю. Кравцов², Р.В. Гудков², Е.В. Коломоец³, А.Е. Левковский⁴

¹ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

³ Медицинская служба АО «Компания Бокситов Киндия» ОК «РУСАЛ», Конакри, Республика Гвинея

⁴ Госпиталь «Фригия», Конакри, Республика Гвинея

Molecular-genetic mechanisms of *Plasmodium falciparum* virulence and tropical malaria pathogenesis

A.N. Uskov¹, A.I. Soloviev², V.Yu. Kravtsov², R.V. Gudkov², E.V. Kolomoets³, A.E. Levkovskiy⁴

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 Medical serves of Compagnie des Bauxites de Kindia (CBK of UC Rusal), Conakry, Guinea Republic

⁴ «Phrygia» hospital, Conakry, Guinea Republic

Резюме

Представлен обобщенный анализ данных о молекулярно-генетических механизмах реализации патогенного действия возбудителей тропической малярии и их вирулентности. Определены современные тенденции научных исследований в этой области. Показано, что основной механизм патогенного действия *P. falciparum* связан с изменением свойств пораженных эритроцитов за счет формирования на их поверхности малярийных бугорков («knobs structure», «knobs»), на вершине которых находятся особые структуры «ручки», образованные паразитарным белком PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1). Этот протеин выполняет роль основного фактора вирулентности *P. falciparum*. Комплекс PfEMP1 имеет сложную полиморфную структуру. Его отдельные области обладают способностью избирательно связываться с основными клеточными рецепторами, что приводит к агрегации пораженных эритроцитов на поверхности эндотелия, тромбозу капилляров и развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Отдельные компоненты главного фактора вирулентности обладают избирательной тропностью к различным тканям и органам. От структуры комплекса PfEMP1 и других факторов зависит тяжесть клинического течения малярийной инфекции. Состав полипептида PfEMP1 определяется комплексом генов (var-комплекс). В настоящее время выявлено около 60 различных вариантов var-комплекса, кодирующих различные нуклеотидные последовательности главного фактора вирулентности *Pl. falciparum*. Регуляция экспрессии генов, входящих в состав var-комплекса, осуществляется на молекулярно-генетическом, клеточном, тканевом уровне, а также за счет эпигенетических механизмов. Современные научные исследования в этой области направлены на изучение полиморфизма генов главного фактора вирулентности *P. falciparum*, выявление механизмов их дифференцированной экспрессии. Основные усилия сосредоточены на

Abstract

There is introduced the analysis of molecular-genetic mechanisms of tropical malaria pathogenesis and *P. falciparum* virulence. It is shown, that pathogenesis of tropical malaria is associated with the properties of red blood cells membrane surface (RBCs or erythrocytes) that are infected by *P. falciparum*. There are «knobs structures» on membrane surface infected RBCs. Knobs structures contains a complex of *P. falciparum* proteins – PfEMP1 (*Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1). PfEMP1 is associated with virulence of *P. falciparum*. Complex PfEMP1 has difficult polymorphous structure. Domains of PfEMP1 are able to associate with different cell receptors. Virulence's individual components of the main factor are selectively sensitive to different tissues and organs. The severity of the clinical malaria infection course depends on the complex structure PfEMP1 of malaria parasites. Composition of polypeptide PfEMP1 is determined by var-complex. Nowadays there are 60 variants of var-complex. Regulation of gene expression, forming part of the var-complex, is carried out on a molecular-genetic level, cellular level, tissue level. Modern research in this area are aimed to explore genes polymorphism of the virulence's main factor, to identify mechanism of its differential expression. Search of molecular – genetic markers is relevant to develop methods of gene diagnostic and malaria vaccine.

поиске молекулярно-генетических маркеров малярийной инфекции с целью разработки методов генодиагностики, а также создания эффективной противомаларийной вакцины.

Ключевые слова: малярия, *P. falciparum*, геном, молекулярно-генетическая диагностика, патогенез, основной фактор вирулентности, PfEMP1.

Введение

Малярия — одно из наиболее опасных инфекционных заболеваний. По данным ВОЗ, ежегодно малярией болеют около 660 000 человек, около 330 000 погибают, из них 70% — дети в возрасте до 5 лет [7]. Более 99% погибших от малярии приходится на долю тропической формы заболевания, вызываемой *P. falciparum*. К летальному исходу приводят осложнения тропической малярии (малярийная кома, инфекционно-токсический шок, острая почечная недостаточность), связанные с изменением свойств инфицированных эритроцитов [1]. Общие представления о причинах злокачественного течения заболевания сформировались еще в конце XIX в. (A. Vignani, E. Marchiafava, 1890). Позже были раскрыты процессы розеттинга, адгезии, а также секвестрации [8]. В настоящее время появились данные о молекулярно-генетических механизмах, лежащих в основе этих процессов. За последние годы накоплен обширный фактический материал об основном факторе вирулентности *P. falciparum* [23, 24, 29]. Большинство исследований в этой области носят фундаментальный характер, имеют узкую направленность и посвящены глубокому изучению отдельных аспектов этой проблемы с использованием разнообразных методов молекулярной биологии и геномной инженерии. При этом ощущается недостаток работ обобщающего характера, имеющих прикладное практическое значение и формирующих у медицинских специалистов современное представление о молекулярно-генетических механизмах патогенеза тропической малярии [5].

Цель исследования — провести анализ литературы, обобщить данные о молекулярно-генетических механизмах реализации патогенного действия возбудителей тропической малярии и их вирулентности. Определить современные тенденции научных исследований в этой области.

Материалы и методы

Проведен анализ литературных источников, посвященных изучению основного фактора вирулентности возбудителей тропической малярии и механизмов их патогенного воздействия. Использованы материалы базы данных PlasmoDB (Plasmodium Data Base), содержащей сведения о геноме малярийных плазмодиев.

Key words: malaria, *P. falciparum*, PfEMP1, molecular and genetic diagnostics, genome, virulence, pathogenesis.

Результаты и обсуждение

Известно, что в патогенезе тропической малярии основное значение имеет формирование на поверхности пораженных эритроцитов малярийных бугорков («knobs structure», «knobs») [4, 23, 24, 29]. Эти патологические образования достигают в диаметре около 50–80 нм. На поверхности каждого эритроцита, инфицированного *P. falciparum*, может находиться до 10 000 таких структур.

Бугорки формируются в результате встраивания в оболочку эритроцита паразитарных белков. Плазмодии в процессе жизнедеятельности выделяют в просвет паразитофорной вакуоли разнообразные полипептиды, а также другие продукты метаболизма, которые поступают в цитоплазму эритроцита. Там пузырьки, содержащие продукты жизнедеятельности паразита, сливаются друг с другом, образуя уплощенные цистерны — «пятна Маурера» («Maurer's clefts») [29]. Эти образования продвигаются в сторону клеточной оболочки эритроцита и присоединяются к ней. Содержимое цистерн выводится наружу, а мембрана встраивается в клеточную оболочку пораженного эритроцита. При этом некоторые белки плазмодиев оказываются в составе поверхностного аппарата клетки хозяина, формируя «малярийные бугорки» [23].

В основании каждого малярийного бугорка находится жесткое спиралевидное образование («spiral scaffold»), покрытое оболочкой («knob coating»), которая состоит из тесно прилегающих гранул паразитарного белка KAHNP (knob-associated histidine-rich protein). Посредством белков PHIST (Plasmodium helical interspersed subtelomeric protein) основание бугорка тесно связано с элементами мембранного цитоскелета эритроцитов (спектрин, актин, анкирин R и др.) [17]. На верхушке малярийного бугорка располагаются специфические вытянутые структуры, по форме напоминающие крючки или «ручки», образованные комплексом паразитарных белков PfEMP1 (Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1). Одни концы ручек погружены в основание бугорка и плотно закреплены между гранулами KAHNP, другие выступают над поверхностью эритроцитарной оболочки. Установлено, что белок PfEMP1 служит основным фактором вирулентности *P. falciparum* [10]. Он обладает тропностью

к тем или иным органам и тканям и определяет интенсивность адгезии пораженных эритроцитов, розеттинга и секвестрации [10, 11, 15]. Также PfEMP1 является основным индуцирующим иммуногенез антигеном, поскольку это практически единственный экстрацеллюлярный паразитарный белок, доступный факторам клеточного и гуморального иммунитета [16, 17, 18].

Комплекс PfEMP1 состоит из белков с молекулярным весом 200 – 350 kDa. В структуре PfEMP1 выделяются три основных компонента: кислотный терминальный сегмент (ATS), трансмембранный домен (TMD), а также внеклеточный (надмембранный) комплекс (ECD) [16, 21]. Компоненты PfEMP1 отличаются молекулярно-генетическими и структурно-функциональными особенностями (табл. 1). Кислотный терминальный сегмент и трансмембранный домен PfEMP1 расположены внутриклеточно и обеспечивают прочное соединение ручек с основанием малярийного бугорка и оболочкой эритроцита. Надмембранный комплекс PfEMP1 возвышается над поверхностью оболочки эритроцита и является главным функциональным элементом. Его основной участок образован двумя типами доменов (CIDR и DBL), имеющих различные варианты строения (DBL α , DBL β , DBL γ , DBL δ , DBL ϵ ,

DBL ζ , CIDR α , CIDR β , CIDR γ и др.) [16]. Каждый домен обладает сродством к одному или нескольким клеточным рецепторам (TSP, CR1, CSA, P-selectin, EPCR, HS, ICAM1, CD36 — табл. 2). В составе PfEMP1 комбинируются всевозможные сочетания доменов [21]. В зависимости от этого мишенями комплекса PfEMP1 могут служить эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга, плаценты, а также эритроциты, лейкоциты, тромбоциты, дендритные клетки селезенки и клетки капсулы Боумена – Шумлянско-го [8, 15, 19, 20, 21, 22].

Состав комплекса PfEMP1 определяется структурой генома паразитов и системой регуляции генной экспрессии. Участки генома, кодирующие PfEMP1 (var-комплекс), включают структурные и регуляторные полинуклеотидные последовательности. Структурные гены кодируют аминокислотные последовательности белков, синтезируемых паразитами. Регуляторные последовательности обеспечивают дифференцированную экспрессию структурных генов, определяя индивидуальный состав полипептида PfEMP1 в каждом конкретном случае. Экспрессия генов var-комплекса и синтез PfEMP1 может регулироваться путем модификации хроматина [12], на уровне транскрипции или трансляции [11], посредством

Таблица 1

Структурно-функциональная характеристика основных компонентов PfEMP1

Основные компоненты	Структура	Функции	Свойства
Экстрацеллюлярный домен ECD (extracellular domain). Расположен на верхушке малярийного бугорка, выступает над поверхностью оболочки эритроцита	NTS (N terminal segment)	Обеспечивает целенаправленный экспорт PfEMP1 из цитоплазмы паразита к оболочке пораженного эритроцита	N-концевой, короткий, наиболее консервативный участок полипептида
	DBL1 (Duffy-binding-like domains)	Обеспечивает взаимодействие с CR1 клеточными рецепторами	Главная структура, полуконсервативный участок полипептида
	CIDR1 (cysteine-rich interdomain regions)	Обеспечивает взаимодействие с CD36 клеточными рецепторами	
	DBL2 (Duffy-binding-like domains)	Обеспечивает взаимодействие с ICAM1 клеточными рецепторами	Наиболее вариабельный промежуточный участок полипептида
	CIDR2 (cysteine-rich interdomain regions)	Обеспечивает связь надмембранного комплекса с трансмембранным доменом	
Трансмембранный домен TMD (transmembrane domain). Расположен в мембране эритроцита	Консервативный участок, имеющий стабильную аминокислотную последовательность	Интегральный белок, проходящий через мембрану клеточной оболочки эритроцита	Структуры, сходные для PfEMP1 различных штаммов <i>P. falciparum</i>
Внутриклеточный сегмент ATS (acidic terminal segment). Расположен внутри эритроцита, прочно закреплен между гранулами KAHRP	Карбоксильный концевой участок полипептида, консервативный со стабильной белковой структурой	Обеспечивает прочную связь PfEMP1 с основанием малярийного бугорка, взаимодействуя с PHIST протеином	

Таблица 2

**Перечень основных клеточных рецепторов, способных взаимодействовать
с отдельными областями надмембранного комплекса PfEMP1**

Клеточный рецептор	Свойства	Основная локализация
TSP (thrombospondin — тромбоспондин)	Гликопротеин внеклеточного матрикса	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких
CR1 (complement receptor 1 — рецептор комплемента 1)	Мембранный гликопротеин	Эритроциты, лейкоциты, клетки капсулы Боумена — Шумлянского, клетки стекловидного тела, дендритные клетки селезенки и др.
CSA (chondroitin sulfate A — хондроитинсульфат A)	Сульфатированный гликозаминогликан	Эндотелиальные клетки сосудов плаценты
P-selectin (P-селектин)	Белок клеточной поверхности	Эндотелиальные клетки, тромбоциты
EPCR (endothelial protein C receptor — эндотелиальный протеин C)	Мембранный белок	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга
HS (heparan sulfate — гепарансульфат)	Высокосульфатированные полисахариды	Эндотелиальные клетки, тромбоциты
ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1 — основной рецептор клеточной адгезии) известный также как CD54 (Cluster of Differentiation 54 — кластер дифференциации 54)	Гликопротеин клеточной поверхности	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца
CD36 (cluster determinant 36 — кластер детерминации 36)	Мембранный белок	Эндотелиальные клетки сосудов, лейкоциты, макрофаги

посттрансляционной модификации белков [15], а также за счет эпигенетических механизмов [27].

Множественные аллели, а также особенности расположения генов в хромосомном аппарате обуславливают высокую полиморфность var-комплекса. В настоящее время описано около 60 вариантов его структуры, распространенных среди паразитов различных популяций *Pl. falciparum*. Такие особенности var-комплекса и развитые механизмы регуляции генной экспрессии делают уникальной структуру каждого синтезируемого паразитами полипептида

PfEMP1. Молекулярно-биологическое изучение изолятов *P. falciparum* на территории Западной Африки, Океании и Южной Америки в 2000 — 2005 гг. выявило в структуре var-комплекса около 2000 аллельных комбинаций, из которых лишь 4,1% повторялись в нескольких изолятах [28].

Установлено, что генотипический профиль var-комплекса и возможность дифференцированной экспрессии его генов во многом определяют клиническое течение болезни (табл. 3). Показано, что церебральная малярия чаще развивается

Таблица 3

Некоторые сочетания доменов PfEMP1, связывающие отдельные клеточные рецепторы

Сочетание доменов PfEMP1	Клеточные рецепторы	Клетки-мишени	Основное клиническое значение
Комплекс DBL α - CIDR γ	CR1 (complement receptor 1)	Эритроциты	Розеттинг, тяжелая форма малярии
Кассета доменов VAR2CSA (комплекс NTS-DBL _{PAM} -DBL ϵ -CIDR _{PAM})	CSA (chondroitin sulfate A)	Эндотелиальные клетки сосудов плаценты	Плацентарная малярия
CIDR $\alpha_{1.1}$; CIDR $\alpha_{1.4}$; CIDR $\alpha_{1.5}$; CIDR $\alpha_{1.7}$; кассеты доменов DC8 и DC13	EPCR (endothelial protein C receptor)	Эндотелиальные клетки сосудов головного мозга, легких, сердца, костного мозга	Тяжелая форма тропической малярии
DBL β 1; комплекс DBL β 1- DBL β 2;	ICAM1 (Intercellular Adhesion Molecule 1) CD54 (Cluster of Differentiation 54)	Эндотелиальные клетки сосудов	Злокачественное течение тропической малярии
CIDR1; CIDR α 2-6; CIDR α 1; комплекс CIDR β / γ / δ ;	CD36 (cluster determinant 36)	Клетки сосудистого эндотелия, макрофаги	Тяжелая форма тропической малярии

при заражении фенотипами, у которых в составе PfEMP1 сочетаются α -варианты CIDR-домена с β -вариантами DBL-домена, способные связываться с ICAM1 и CD36 рецепторами клеток эндотелия капилляров головного мозга [15, 20, 22]. Так же установлено, что тяжелые формы заболевания ассоциируются с полипептидными доменами, обладающими сродством к EPCR-рецепторам эндотелия сосудов головного мозга, легких, сердца, и других внутренних органов [20].

Высокая генетическая полиморфность возбудителей тропической малярии позволяет паразитам избегать формирования эффективного иммунного ответа и затрудняет разработку противомаларийной вакцины [25]. Исследования последних лет направлены на поиск иммуногенных белков малярийных плазмодиев с целью синтеза рекомбинантного полипептида, пригодного для массовой иммунизации населения эндемичных регионов [26]. Показано, что наиболее «консервативные» участки малярийного генома, сходные для большинства возбудителей, как правило, кодируют белки, не выходящие за пределы пораженных эритроцитов, недоступные для факторов клеточного и гуморального иммунитета хозяина [20, 21, 24]. При этом участки генома, на которых синтезируются полипептиды, экспортируемые паразитом на поверхность эритроцитов, отличаются высокой полиморфностью [11, 27]. В настоящее время перспективным направлением в создании противомаларийной вакцины является исследование участка var-комплекса, кодирующего домен CIDRa1, тропный к EPCR-рецепторам эндотелиоцитов капилляров головного мозга, а также домен, связывающий CSR-рецепторы эндотелия сосудов плаценты [24, 25].

Полиморфность генома плазмодиев затрудняет применение молекулярно-генетических методов исследования в диагностике этой инфекции [13]. Участки наиболее стабильной части генома *P. falciparum* нередко дублируют нуклеотидные последовательности генома человека или других микроорганизмов. Генотипические маркеры имеют внутривидовые особенности [14]. Недостаточная видовая специфичность маркеров повышает вероятность ложноположительных результатов молекулярно-генетических исследований. В качестве генетических маркеров чаще используются участки генома, входящие в состав var-комплекса *P. falciparum* и условно разделенные на 5 групп (основные — upsA, upsB, upsC; и промежуточные — upsD, upsE) [12, 13]. Группы А и В расположены в концевом сегменте хромосомы, гены группы С — в области центромеры. Использование праймеров к этим участкам генома обеспечивает достоверную диагностику тропической малярии с помощью полимеразной цепной реакции в условиях высокоэндемичных территорий, а также на территориях с низким уровнем передачи инфекции [28].

Анализ литературы свидетельствует, что вирулентность плазмодиев является штаммоспецифичным признаком [4, 6]. Существование популяций возбудителя тропической малярии с различной вирулентностью предполагалось давно. Такая точка зрения позволяет оценить закономерности функционирования паразитарной системы путем изучения различных механизмов (гетерогенность элементов системы, адаптация, саморегуляция), определяющих устойчивость системы [6]. В связи с этим перспективным направлением может служить применение молекулярно-генетических методов исследования вариабельности var-комплекса, кодирующего полипептид PfEMP1, для объяснения возможного механизма модуляции вирулентности штаммов *P. falciparum*, вызывающих тяжелые и летальные формы болезни как способ саморегуляции паразитарной системы.

Заключение

Основной механизм патогенного действия *P. falciparum* на клеточном и тканевом уровнях связан с формированием на поверхности пораженных эритроцитов малярийных буторков, изменением структуры оболочки эритроцитов и их оседанием в капиллярном русле жизненно важных органов. На молекулярно-генетическом уровне этот механизм реализуется за счет экспрессии генов var-комплекса, синтеза в цитоплазме паразитов белкового комплекса PfEMP1, встраивания его в оболочку пораженных эритроцитов и последующего взаимодействия с основными рецепторами эндотелиальных клеток, а также других эритроцитов.

В настоящее время основные научные исследования направлены на поиск наиболее стабильных участков генома малярийных плазмодиев и разработку противомаларийных вакцин. Одним из актуальных направлений является поиск молекулярно-генетических маркеров тяжелых форм тропической малярии и изучение эпигенетических механизмов дифференцированной экспрессии генов главного фактора вирулентности *P. falciparum*. Результаты изучения полиморфизма var-комплекса помогут понять молекулярно-генетические механизмы саморегуляции паразитарных систем тропической малярии.

Литература

1. Баранова, А.М. Малярия: диагностика, лечение и профилактика / А.М. Баранова // Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. — 2014. — № 1. — С. 39 — 44.
2. Бронштейн, А.М. От колониальной и военной медицины к медицине тропической: дорога временных поражений и знаменитых побед / А.М. Бронштейн, Н.А. Мальшев, Ю.В. Лобзин // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 2. — С. 43 — 48.
3. Кондрашин, А.В. Тенденции в борьбе с малярией в мире / А.В. Кондрашин [и др.] // Мед. паразитол. — 2011. — № 4. — С. 3 — 7.
4. Лысенко, А.Я. Маляриология / А.Я. Лысенко, А.В. Кондрашин, М.Н. Ежов. — Копенгаген: ВОЗ, 2003. — 510 с.

5. Морозов, Е.Н. Перспективы применения методов молекулярной паразитологии в мониторинге за социально значимыми паразитами: автореф. дис. ...д-ра биол. наук / Е.Н. Морозов. — М.: Первый МГМУ, 2018. — 31 с.
6. Сергиев, В.П. Модуляция вирулентности *Plasmodium falciparum* как фактор саморегуляции паразитарной системы малярии / В.П. Сергиев, Т.П. Сабгайда, А.В. Кондрашин // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2000. — № 2. — С. 47–53.
7. World malaria report 2017 / WHO, Geneva. — 2017. — 196 pp.
8. Rowe, J.A. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications / J.A. Rowe // Expert Reviews in Molecular Medicine. — 2009. — Vol.11. — P.1-29.
9. David, P.H. Parasite sequestration in *Plasmodium falciparum* malaria: spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes / P. H. David [at al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol. 80, № 16. — P. 5075-5079.
10. Warimwe, G.M. Serological Conservation of Parasite-Infected Erythrocytes Predicts *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 Gene Expression but Not Severity of Childhood Malaria / G.M. Warimwe [at al.] // Infection and Immunity. — 2016. — Vol.84, №5. — P. 1331-1335.
11. Baruch, D.I. Cloning the *P.falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes / D.I. Baruch [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82, №1. — P.77–87.
12. Smith, J.D. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes / J.D. Smith [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82, №1. — P.101–110.
13. Kirchner, S. Recent advances in malaria genomics and epigenomics / S. Kirchner [at al.] // Genome Med. — 2016. — Vol.8, №1. — P.1-17.
14. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P. Bechtsi, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol. 47. — P. 425-434.
15. Pasternak, N.D. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* / N.D. Pasternak, R. Dzikowski // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2009. — Vol.41, №7. — P.1463–1466.
16. Smith, J.D. Classification of adhesive domains in the *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 family / J.D. Smith [at al.] // Molecular and Biochemical Parasitology. — 2000. — Vol.110, №2. — P.293–310.
17. Rug, M. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P.falciparum*-infected human erythrocytes / M. Rug [at al.] // Blood. — 2006. — Vol.108, №1. — P.370–378.
18. Senczuk, A. M. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 functions as a ligand for P-selectin / A.M. Senczuk [at al.] // Blood. — 2001. — Vol.98, №10. — P.3132–3135.
19. Turner, L. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor / L. Turner [at al.] // Nature. — 2013. — Vol.498, №7455. — P.502–505.
20. Angeletti, D. Binding of subdomains 1/2 of PfEMP1-DBL1 α to heparan sulfate or heparin mediates *Plasmodium falciparum* resetting / D. Angeletti [at al.] // PLoS One. — 2015. — Vol.10, №3. — P.1-15.
21. Smith, J.D. Identification of a *Plasmodium falciparum* intercellular adhesion molecule-1 binding domain: A parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria / J. D. Smith [at al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2000. — Vol.97, №4. — P.1766–1771.
22. Kraemer, S.M. A family affair: var genes, PfEMP1 binding, and malaria disease / S.M. Kraemer, J.D. Smith // Current Opinion in Microbiology. — 2006 — Vol.9, №4. — P.374–380.
23. Helms, G. Modeling cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and leukocytes — common principles and distinctive features / G. Helms [at al.] // FEBS Letters. — 2016. — Vol.590. — P. 1955–1971.
24. Lachhandama, K. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 / K. Lachhandama // WikiJournal of Medicine. — 2017. — Vol.4, №1. — P.1-8.
25. Michal, F. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria / F. Michal, E.D. Patrick // Vaccine. — 2015. — Vol.33, №1. — P.7483-7488.
26. Clinton, K.Y. Structural conservation despite huge sequence diversity allows EPCR binding by the PfEMP1 family implicated in severe childhood malaria / K.Y. Clinton [at al.] // Cell Host Microbe. — 2015. — Vol.17, № 1. — P.118–129.
27. Bechtsi, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P. Bechtsi, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol.47. — P. 425–434.
28. Chen, D.S. A Molecular Epidemiological Study of var Gene Diversity to Characterize the Reservoir of *Plasmodium falciparum* in Humans in Africa / D.S. Chen [at al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol.6. — P.1-12.
29. Mundwiler-Pachlatkoa, E. Maurer's clefts, the enigma of *Plasmodium falciparum* / E. Mundwiler-Pachlatkoa, H.-P. Beck // PNAS. — 2013 — Vol. 110, №50. — P.19987–19994.

References

1. Baranova, A.M. Malyariya: diagnostika, lechenie i profilaktika / A.M. Baranova // Infekcionny'e bolezni: Novosti. Mneniya. Obuchenie. — 2014, №1. — S.39-44.
2. Bronshtejn, A.M. Ot kolonial'noj i voennoj mediciny' k medicine tropicheskoy: doroga vremenny'x porazhenij i znamenity'x pobed / A.M. Bronshtejn, N.A. Maly'shev, Yu.V. Lobzin // Epidemiologiya i infekcionny'e bolezni. — 2015, № 2. — S.43-48.
3. Kondrashin, A. V. Tendencii v bor'be s malyarijej v mire / A. V. Kondrashin, A.M. Baranova, L.F. Morozova, E.N. Stepanova. // Med. parazitolog. — 2011, № 4. — S. 3-7.
4. Ly'senko, A.Ya. Malyariologiya / A.Ya. Ly'senko, A.V. Kondrashin, M.N. Ezhov / VOZ. — Kopengagen: 2003. — 510 s.
5. Morozov, E.N. Perspektivy' primeneniya metodov molekulyarnoj parazitologii v monitoringe za social'no znachimymi parazitozami: avtoref. dis. ...d-ra biol. nauk / E.N. Morozov. — M.: Pervyj MGUMU, 2018. — 31 s.
6. Sergiev, V.P. Modulyaciya virulentnosti Plasmodium falciparum kak faktor samoregulyacii parazitarnoj sistemy' malyarii / V.P. Sergiev, T.P. Sabgajda, A.V. Kondrashin // Medicinskaya parazitologiya i parazitarnye bolezni. — 2000, № 2. — S.47-53.
7. World malaria report 2017 / WHO, Geneva. — 2017. — 196 pp.
8. Rowe, J.A. Adhesion of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes to human cells: molecular mechanisms and therapeutic implications / J.A. Rowe // Expert Reviews in Molecular Medicine. — 2009. — Vol.11. — P.1-29.
9. David, P.H. Parasite sequestration in *Plasmodium falciparum* malaria: spleen and antibody modulation of cytoadherence of infected erythrocytes / P. H. David [at al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1983. — Vol. 80, № 16. — P. 5075-5079.
10. Warimwe, G.M. Serological Conservation of Parasite-Infected Erythrocytes Predicts *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 Gene Expression but Not Severity of Childhood Malaria / G.M. Warimwe [at al.] // Infection and Immunity. — 2016. — Vol.84, №5. — P. 1331-1335.

11. Baruch, D.I. Cloning the *P.falciparum* gene encoding PfEMP1, a malarial variant antigen and adherence receptor on the surface of parasitized human erythrocytes / D.I. Baruch [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82, №1. — P.77–87.
12. Smith, J.D. Switches in expression of *Plasmodium falciparum* var genes correlate with changes in antigenic and cytoadherent phenotypes of infected erythrocytes / J.D. Smith [at al.] // Cell. — 1995. — Vol.82, №1. — P.101–110.
13. Kirchner, S. Recent advances in malaria genomics and epigenomics / S. Kirchner [at al.] // Genome Med. — 2016. — Vol.8, №1. — P.1–17.
14. Bechti, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P. Bechti, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol. 47. — P. 425–434.
15. Pasternak, N.D. PfEMP1: An antigen that plays a key role in the pathogenicity and immune evasion of the malaria parasite *Plasmodium falciparum* / N.D. Pasternak, R. Dzikowski // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2009. — Vol.41, №7. — P.1463–1466.
16. Smith, J.D. Classification of adhesive domains in the *Plasmodium falciparum* Erythrocyte Membrane Protein 1 family / J.D. Smith [at al.] // Molecular and Biochemical Parasitology. — 2000. — Vol.110, №2. — P.293–310.
17. Rug, M. The role of KAHRP domains in knob formation and cytoadherence of *P.falciparum*-infected human erythrocytes / M. Rug [at al.] // Blood. — 2006. — Vol.108, №1. — P.370–378.
18. Senczuk, A. M. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 functions as a ligand for P-selectin / A.M. Senczuk [at al.] // Blood. — 2001. — Vol.98, №10. — P.3132–3135.
19. Turner, L. Severe malaria is associated with parasite binding to endothelial protein C receptor / L. Turner [at al.] // Nature. — 2013. — Vol.498, №7455. — P.502–505.
20. Angeletti, D. Binding of subdomains 1/2 of PfEMP1-DBL1 α to heparan sulfate or heparin mediates *Plasmodium falciparum* resetting / D. Angeletti [at al.] // PLoS One. — 2015. — Vol.10, №3. — P.1–15.
21. Smith, J.D. Identification of a *Plasmodium falciparum* intercellular adhesion molecule-1 binding domain: A parasite adhesion trait implicated in cerebral malaria / J. D. Smith [at al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2000. — Vol.97, №4. — P.1766–1771.
22. Kraemer, S.M. A family affair: var genes, PfEMP1 binding, and malaria disease / S.M. Kraemer, J.D. Smith // Current Opinion in Microbiology. — 2006. — Vol.9, №4. — P.374–380.
23. Helms, G. Modeling cytoadhesion of *Plasmodium falciparum* infected erythrocytes and leukocytes — common principles and distinctive features / G. Helms [at al.] // FEBS Letters. — 2016. — Vol.590. — P.1955–1971.
24. Lachhandama, K. *Plasmodium falciparum* erythrocyte membrane protein 1 / K. Lachhandama // WikiJournal of Medicine. — 2017. — Vol.4, №1. — P.1–8.
25. Michal, F. Designing a VAR2CSA-based vaccine to prevent placental malaria / F. Michal, E.D. Patrick // Vaccine. — 2015. — Vol.33, №1. — P.7483–7488.
26. Clinton, K.Y. Structural conservation despite huge sequence diversity allows EPCR binding by the PfEMP1 family implicated in severe childhood malaria / K.Y. Clinton [at al.] // Cell Host Microbe. — 2015. — Vol.17, №1. — P.118–129.
27. Bechti, D.P. Genomics and epigenetics of sexual commitment in *Plasmodium* / D.P. Bechti, A.P. Waters // International Journal for Parasitology. — 2017. — Vol.47. — P. 425–434.
28. Chen, D.S. A Molecular Epidemiological Study of var Gene Diversity to Characterize the Reservoir of *Plasmodium falciparum* in Humans in Africa / D.S. Chen [at al.] // PLoS ONE. — 2011. — Vol.6. — P.1–12.
29. Mundwiler-Pachlatkoa, E. Maurer's clefts, the enigma of *Plasmodium falciparum* / E. Mundwiler-Pachlatkoa, H.-P. Beck // PNAS. — 2013. — Vol. 110, №50. — P.19987–19994.

Авторский коллектив:

Усков Александр Николаевич — заместитель директора по научной работе (по разработке и координации национальных и международных проектов) Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-22-02, e-mail: aouskov@gmail.com

Соловьев Алексей Иванович — профессор кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: solopiter@gmail.com

Кравцов Вячеслав Юрьевич — заведующий кафедры биологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: kvyspb@rambler.ru

Гудков Роман Владимирович — старший преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-32-55, e-mail: gudkoff@mail.ru

Колomoец Елена Викторовна — руководитель медицинской службы АО «Компания Бокситов Киндия» ОК «РУСАЛ», e-mail: Elena.Kolomoets@rusal.com

Левковский Андрей Евгеньевич — управляющий госпиталем «Фригия», координатор научного клинко-диагностического центра эпидемиологии и микробиологии; e-mail: Andrey.Levkovskiy@rusal.com

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ВИРУСОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЛИОМИЕЛИТА

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

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

Modern possibilities of virological diagnostics of poliomyelitis

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

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

Резюме

В обзоре представлены данные иностранной и отечественной литературы, посвященные современной вирусологической диагностике полиомиелитных вирусов 1, 2 и 3 типов, что особенно актуально в связи с программой ВОЗ о полной ликвидации полиомиелита в мире. Показана роль лабораторных вирусологических исследований в постановке диагноза полиомиелитной инфекции. Достаточно подробно рассматриваются классические методы обнаружения полиомиелитных вирусов.

Ключевые слова: вирус полиомиелита, энтеровирусы, методы вирусологической диагностики, идентификация полиовируса.

Abstract

The review presents the data from the literature of our and foreign countries devoted to modern virologic diagnostics of poliomyelitis viruses of 1, 2, and 3 types that is especially topical in connection with WHO program on complete poliomyelitis elimination in the world. There is described the role of laboratory virologic investigations in making the diagnosis of poliomyelitis infection. The classical methods of poliomyelitis viruses detection are given in detail.

Key words: virus of poliomyelitis, enteroviruses, methods of virological diagnosis, identification of poliovirus.

Введение

Полиомиелит (poliomyelitis) — это острая энтеровирусная инфекция, которая в ряде случаев характеризуется повреждением серого вещества спинного мозга и различных отделов ЦНС с развитием вялых атрофических параличей и парезов мышц, поражением слизистой оболочки кишечника и носоглотки. Полиомиелит относится к острым вирусным инфекциям, обладающим высокой контагиозностью. Источником инфекции являются больные люди и вирусоносители, поскольку человек — это единственный хозяин вируса полиомиелита. После попадания в организм человека вирус полиомиелита размножается в слизистой оболочке и лимфоидных образованиях ротоглотки и кишечника. Длительность инкубационного периода может колебаться от 3 до 35 дней, в среднем он равен 7–21 дню. Возможна и транзиторная вирусемия при размножении вируса в ретикулоэндотелиальной системе. Выделение вируса начинается на 2–4-й день после инфицирования и продолжается из ротоглотки несколько дней, с фекалиями — 4–7 недель, после чего вирус может полностью элиминироваться из организма. Период размножения вируса может протекать бессимптомно или сопровождаться субфебрильной температурой без других клинических проявлений. Вирус полиомиелита проникает в кишечник, размножается на

слизистых кишечника, затем проникает в кишечные лимфатические узлы и из них в кровь. Дальнейшее размножение вируса сопровождается постоянной вирусемией, в редких случаях (1%) вирус преодолевает гематоэнцефалический барьер и достигает нервных клеток. Он проникает во все органы и системы, преимущественно в спинной мозг, поражая его на разных уровнях. Вирус полиомиелита размножается в центральной нервной системе, преимущественно в двигательных нейронах передних рогов спинного мозга. Реже поражения наблюдаются в двигательных ядрах черепно-мозговых нервов ствола, ретикулярной формации покрышки ствола, черном веществе, в ядрах покрышки среднего мозга, сером веществе, окружающем сильвиев водопровод, паравентрикулярных областях, промежуточном мозге и передних извилинах головного мозга. Размножение вирусов полиомиелита происходит в нервных клетках, что приводит к гибели нейронов. Параллельно с развитием поражений спинного и головного мозга закономерно возникают изменения в их оболочках. Поражение нервной системы достигают максимума к четвертому дню болезни. При повреждении более одной трети нервных клеток развиваются вялые параличи тех мышц, которые иннервируются пораженным участком нервной системы. Острые вялые параличи, чаще всего асимметричные параличи

нижних конечностей, являются характерными для клинической картины заболевания. Поражение центральной нервной системы, например центра контроля дыхательной системы, может привести к остановке дыхания и к смерти. Общие клинические проявления развиваются примерно у 5% зараженных вирусом полиомиелита, а паралитические формы составляют не более 1%. Нейровирулентность вируса полиомиелита не оказывает большого влияния на распространение инфекции среди людей. Поражение нервной системы — явление редкое, паралитический полиомиелит развивается примерно в 1% случаев инфицирования вирусом полиомиелита. Но во всех случаях инфицирования вирус полиомиелита размножается в эпителии кишечника и выделяется с фекалиями во внешнюю среду, что создает возможности для трансмиссии вируса от человека к человеку. Выделение вируса осуществляется в среднем в течение 30–35 дней после инфицирования, но наиболее активно он выделяется перед развитием паралича и в течение 14–18 дней после появления первых симптомов заболевания. Поскольку основной механизм передачи вируса фекально-оральный, то это и обуславливает его длительное выделение с фекальными массами и высокой концентрацией в них. Вирус размножается в эпителии кишечника и в течение 14–28 дней выделяется с фекалиями в 100% случаев заболевания. Чаще всего передача вируса полиомиелита происходит контактно-бытовым путем [1, 2].

Полиомиелит вызывается тремя антигенными типами вируса полиомиелита — I (Brunhilde), II (Lansing) и III (Leon). Наиболее распространен вирус полиомиелита I типа, вызывающий до 85% всех случаев паралитических форм заболевания и являющийся в 60–90% причиной эпидемий, тогда как II тип обнаруживается в 10–12%, вирус III типа вызывает отдельные спорадические заболевания, а эпидемии возникают лишь в 5–35% случаев.

Полиомиелит на современном этапе отличается полиморфизмом клинических форм — это непаралитические и паралитические формы, характеризующиеся проявлением различной симптоматики. Общие клинические проявления появляются у зараженных вирусом полиомиелита примерно в 5% случаев, а паралитические формы составляют не более 1% [3]. Примерно 10% больных паралитическими формами полиомиелита умирают, а от 40% и выше остаются инвалидами, поскольку инфекция заканчивается остаточными параличами с атрофией мышц. Полное выздоровление от паралитической формы без последствий происходит в 30% случаев, но тогда перенесённое заболевание, видимо, не являлось полиомиелитом, так как в процессе полиомиелитной инфекции паралич возникает в результате гибели мотонейронов при

элиминации вируса из ЦНС. Частичное выздоровление возможно и связано, например, с уходом отёка, которым сопровождалась воспалительная реакция на размножение вируса и иммунную реакцию [4].

Упоминание о случаях полиомиелита постоянно встречается в периодической печати [5], и эта проблема чрезвычайно актуальна на данном этапе, поскольку в 1988 г. на Ассамблее ВОЗ были поставлены задачи искоренения полиомиелита во всем мире к 2000 г. [6, 7], что означает прекращение циркуляции диких вариантов вирусов полиомиелита.

Одной из наиболее важных задач, стоящих перед современной вирусологической наукой, является обнаружение и идентификация вирусов-возбудителей инфекционных заболеваний. Методы вирусологической и серологической диагностики, направленные на обнаружение вирусов полиомиелита на современном этапе, представляют большие трудности, что в первую очередь вызвано редкостью случаев, поскольку в основном это единичные заболевания, а также легким или стертым течением паралитических форм заболевания. Немаловажная роль в трудностях диагностики принадлежит и врачам, в связи с отсутствием эпидемиологической настороженности [2].

Характеристика вирусов полиомиелита

Вирус полиомиелита относят к семейству Picornaviridae (от лат. *pico* — маленький, *rna* — РНК-содержащий) и роду Enterovirus. Вирусы полиомиелита представлены тремя серотипами. К типовым представителям семейства Picornaviridae и рода Enterovirus относится вирус полиомиелита I типа штамм Mahoney.

Вирусы полиомиелита имеют небольшие размеры (диаметр вириона 25–30 нм) и по праву принадлежат к самым мелким вирусам из всех вирусов, содержащих РНК. Они не имеют липидной оболочки, а высокоструктурированная белковая оболочка состоит из 60 субъединиц, которые формируются из различных четырех полипептидных цепей с расположенным внутри геномом, являющимся одной молекулой РНК. Проникновение вируса в цитоплазму клетки происходит при связывании рецептора вируса полиомиелита и специфического белка цитоплазматической мембраны, что и обуславливает изменения структуры капсида, которые создают необходимые условия для попадания РНК в цитоплазму.

На данный момент исследователями установлено, что темпы эволюции вирусов полиомиелита достаточно высоки, что связано с большой частотой ошибок РНК-полимеразы при репликации РНК. Для вирусов полиомиелита она составляет 10^{-4} – 10^{-5} замен на геном в течение только одного цикла ре-

пликации [8, 9], а для диких и вакцинных штаммов уровень изменчивости составляет 1 замену на сайт в год, но это число не является постоянным. В зависимости от условий передачи, количества инфицированных лиц, плотности их контактов, случаев рекомбинации вируса и др. оно может меняться [10, 11]. Помимо мутаций, эволюция вирусов полиомиелита может быть связана и с молекулярной рекомбинацией, происходящей при введении ребенку оральной полиомиелитной вакцины, состоящей из трех серотипов вирусов полиомиелита. Проведение данной процедуры может привести к образованию межтиповых рекомбинантов вакцинных штаммов. Не исключена и возможность образования рекомбинации между вакцинными и дикими штаммами вируса полиомиелита, что вызывает образование внутритиповых рекомбинантов [12].

По своим физическим и химическим свойствам вирусы полиомиелита очень схожи с энтеровирусами, поскольку данный вирус (а точнее, вид *Enterovirus C*, в который входят 3 типа вирусов полиомиелита) является классическим представителем энтеровирусов. Они достаточно устойчивы к внешней среде, поэтому могут сохранять свои патогенные свойства в сточных водах и почве при температуре 0°C месяцами. Пагубно действует на полиомиелитный вирус нагревание, поскольку уже через 30 мин при 50°C они полностью инактивируются, но нельзя забывать о существовании их термостабильных мутантов [13], а добавление в вирус-содержащий материал двухвалентных катионов магния в одномолярной концентрации может сохранить титр вируса при 50°C в течение часа практически неизменным [14,15].

Данные вирусы устойчивы к основным дезинфектантам, но чувствительны к высушиванию и ультрафиолетовым лучам, а также к хлорсодержащим дезинфектантам, представленными в основном хлором, хлорамином, двуокисью хлора (ClO_2) [16 – 18] или озоном [19].

Лабораторная диагностика вирусов полиомиелита

Роль лабораторных исследований при постановке диагноза полиомиелита чрезвычайно важна, поскольку направлена, во-первых, на установление этиологии заболевания, а во-вторых — на определение типа вируса полиомиелита. Кроме того, при отсутствии лабораторных исследований на вирус полиомиелита появляется возможность постановки ошибочного клинического диагноза, поскольку непаралитический полиомиелит может иметь сходную картину с серозным менингитом, вызванным различными энтеровирусами, возбудителями паротита, лимфоцитарного хориоменингита, вирусами простого герпеса или вирусом гер-

пес-зостер и др. [20]. Спинальная форма паралитического полиомиелита может быть пропущена врачом-клиницистом из-за схожести клинической картины с миелитом или полирадикулоневритом. В резидуальном и восстановительном периоде велик процент ошибок с рядом заболеваний, которые протекают с периферическими параличами и вторичными костными деформациями. В связи с этим даже в «ясных» для врача случаях необходимо проведение лабораторных исследований биологического материала от больного на присутствие вируса полиомиелита [21, 22].

Материал для исследования

Для подтверждения вирусной этиологии заболевания необходимо проведение лабораторного исследования, эффективность которого зависит от правильного сбора соответствующих материалов (тканей, фекалий, носоглоточных смывов, крови, везикулярной жидкости, спинномозговой жидкости) и транспортирования их в лабораторию.

Все пробы для выделения вируса полиомиелита необходимо брать с соблюдением соответствующих предосторожностей для исключения контаминации одной пробы материалом другой пробы этого же больного или материалом пробы другого обследуемого. Для успешного лабораторного исследования необходимо производить как можно более ранний отбор проб от момента заболевания.

Забор материалов осуществляется медицинскими работниками лечебно-профилактического учреждения, куда госпитализирован больной. Для отбора проб используют стерильную стеклянную или пластиковую посуду [4].

Основным материалом для исследования являются фекальные массы, где вирус обнаруживается в течение 3 – 4 недель после заражения [23, 24].

Две пробы фекалий для выделения вируса отбирают в течение 7 дней после начала болезни, но не позднее 14 дней, с интервалом 24 – 48 ч.

Носоглоточные/ротоглоточные смывы отбирают в первые 3 – 4 дня от начала заболевания. Для получения носоглоточного/глоточного смыва можно использовать стерильную дистиллированную воду, бульон или солевой раствор. Отбор материала с помощью глоточного тампона производят в те же сроки. Тампоном протирают заднюю стенку глотки, миндалины и небные дужки. Тампоны помещают в пробирку с 1 – 2 мл раствора Хэнкса; пробу исследуют сразу или хранят в замороженном виде.

Спинномозговую жидкость берут в первые дни болезни в асептических условиях стерильным шприцем только по клиническим показаниям.

Пробы крови для серологической диагностики можно брать в любое время, поскольку наличие антител к вирусам полиомиелита в крови и воз-

возможность их обнаружения в пробе не связаны с состоянием организма в момент сбора пробы крови.

На всех этапах взятия и обработки крови принимают меры для предотвращения гемолиза. Первую пробу крови (1,5–3 мл) берут как можно раньше после начала болезни, вторую — на 3–4-й неделе, в стадии реконвалесценции. Параллельно кровь исследуют на выделение вируса — возбудителя болезни.

В случае летального исхода для исследования проводят забор секционного материала (ткани головного, спинного и продолговатого мозга и вентрального моста, содержимое кишечника и ткань кишечной стенки). При необходимости исследованию подвергают и другие материалы — ткань сердечной мышцы, печени, легких, селезенки, почек, лимфатических узлов, глаза и т.д. Пробу нужно брать как можно раньше после смерти. Ткани берут в заранее намеченном порядке, чтобы избежать их контаминации с содержимым желудка и кишечника. Для иссечения тканей пользуются стерильными инструментами (отдельный набор для каждой пробы). Объем каждой пробы (кусочка) из тканей центральной нервной системы должен составлять примерно 1 см³; из толстой кишки иссекается сегмент длиной 3–5 см, содержащий фекальные массы.

Собранные пробы немедленно отправляют в лабораторию. Все пробы, кроме фекалий, спинномозговой жидкости и крови, сразу же после взятия помещают в транспортировочную среду. Пробы хранятся и транспортируются при 4–8°C, если время доставки не превышает 72 ч, или в замороженном виде, если превышает. Их сохраняют в таком состоянии до получения лабораторией. Сыворотки без добавления консервантов хранят в замороженном виде. Повторное замораживание и оттаивание сывороток (больше 4 раз) может оказывать неблагоприятное влияние на титр антител.

Подготовка фекальных масс

для исследования на тканевых культурах

Для приготовления фекальной суспензии присланную в лабораторию «исходную» пробу делят пополам, одну часть используют для приготовления суспензии, другую хранят при –20°C (для отправки в НЦ, для повторного исследования пробы в случае необходимости).

Для исследования в культуре клеток фекальные пробы обрабатывают хлороформом для удаления бактерий, грибов, цитотоксических липидов, для разъединения вирусных агрегатов.

Для приготовления 20% фекальной суспензии устойчивые к хлороформу полиэтиленовые центрифужные пробирки ёмкостью 50 мл маркируют в соответствии с номером пробы. В каждую про-

бирку вносят 10 мл фосфатно-солевого буферного раствора (ФСБ) с антибиотиками, 1 г стеклянных бусин и 1 мл хлороформа. В пробирку вносят 2 г фекальной пробы. Плотной закрывают центрифужную пробирку и тщательно встряхивают в течение 20 мин в механическом шейкере или вручную. Центрифугируют 20 мин при 1500 g в центрифуге с охлаждением. Надосадочную жидкость каждой пробы переносят в два маркированных флакона с винтовой крышкой. Если жидкость непрозрачна, обработку хлороформом повторяют. Суспензию из одного флакона используют для исследования, второй флакон хранят при –20°C для отправки в НЦ, если это будет необходимо.

Пробы, отобранные с помощью ректальных «соломинок», готовят для исследования так же, как и фекальные пробы.

Ёмкость, содержащую ректальный тампон в транспортировочной среде, тщательно встряхивают в механическом шейкере или вручную для того, чтобы фекальный материал перешёл в жидкость. Стерильным пинцетом плотно прижимают тампон к стенке ёмкости, отжимают жидкость, которую переносят в центрифужную пробирку и центрифугируют 20 мин при 1500 g в центрифуге с охлаждением. Надосадочную жидкость осторожно переносят в два маркированных флакона и хранят при –20°C.

Из тканей центральной нервной системы (ЦНС) (головной мозг, продолговатый мозг, спинной мозг), помещённых в транспортировочную среду, готовят 10% суспензию в ФСБ с антибиотиками. Гомогенизируют в измельчителе, переносят жидкость в центрифужную пробирку и центрифугируют 20 мин при 1500 g в центрифуге с охлаждением. Надосадочную жидкость осторожно переносят в два маркированных флакона и хранят при –20°C.

Участок толстой кишки вместе с содержимым используют для приготовления 20% суспензии и обрабатывают так же, как пробы фекалий [4].

Выделение и размножение вируса

полиомиелита на клеточных линиях

В настоящее время выделение вируса полиомиелита на тканевых культурах является «золотым стандартом», поскольку для него показана 100% эффективность. В 1949–1955 г. благодаря исследованиям Эндерса, Мельника, Дульбекко и др. впервые появилась возможность выделить и идентифицировать вирусы, относящиеся к роду *Enterovirus* в культуре клеток [25–27].

Согласно рекомендациям ВОЗ, выделение и размножение вируса полиомиелита желательно проводить на двух линиях клеток RD и L20B. Клетки линии RD — это клетки человека, полученные из эмбриональной рабдомиосаркомы и являющи-

еся наиболее чувствительными для детекции полиовируса [23, 24]; линия L20B, обеспечивающая селективное выделение вируса полиомиелита, — это рекомбинантная линия мышинных клеток, у которых с помощью генной инженерии появилась способность экспрессировать человеческий рецептор вируса полиомиелита (PVR) [28]. Также для выделения и размножения вируса полиомиелита и серологического мониторинга напряженности иммунитета правомочно использовать культуры клеток Нер-2 и BGM, однако их применение для официальной диагностики не сертифицировано [29, 30].

Обработанную пробу фекальных масс вносят в пробирки с сформированным монослоем клеток в объеме 0,2 мл и инкубируют при 36°C с ежедневным микроскопированием для выявления цитопатогенного эффекта (ЦПЭ). После появления ЦПЭ, оцененного на 4+, проводится второй пассаж, и при получении аналогичных результатов данный материал используется для идентификации вируса, поскольку дегенерация большого числа клеток в монослое явно указывает на высокую концентрацию вируса. При отсутствии ЦПЭ при первичном заражении клеток в течение 7 дней на 8-е сутки проводится второй «слепой» пассаж, и если и в последующие 7 дней ЦПЭ не фиксируется, то результат исследования образца расценивается как отрицательный.

Идентификация выделенных полиомиелитных вирусов

С помощью реакции нейтрализации проводят идентификацию выделенных штаммов вирусов полиомиелита с применением набора сывороток специфичных к вирусам полиомиелита I, II и III серотипа. Принцип реакции заключается во взаимодействии исследуемого вируса с гомологичной антисывороткой, которая и нейтрализует вирус, и результат виден в отсутствии ЦПЭ на культуре клеток. При проведении данной реакции диагностическая сыворотка и суспензия вируса смешиваются в равном объеме с последующей инкубацией при 36°C в течение 60 мин и после этого добавлением суспензии клеток. Приготовленная таким образом смесь помещается в термостат, в течение 5 суток проводят ежедневное микроскопирование до получения результата идентификации. Типирование выделенного вируса можно проводить, применяя метод цветной пробы. Суть метода заключается в изменении цвета фенолового красного, используемого в качестве индикатора.

Серологическая диагностика полиомиелита

В лабораторной практической работе большое внимание уделяется серологическим методам исследования при полиомиелитной инфекции. Для

титрования антител могут быть применены реакция нейтрализации, реакция связывания комплемента и реакция преципитации.

При проведении серологической диагностики необходимо выявление четырехкратного нарастания титра антител в пробе сыворотки, взятой в период реконвалесценции, по сравнению с титром антител в пробе, взятой в острой стадии болезни [31].

А. Титрование вируснейтрализующих антител может производиться по:

1. Цитопатогенному методу (титром антител считают то наивысшее разведение сыворотки, которое подавляет цитопатогенное действие рабочей дозы вируса во всех зараженных данной смесью пробирках).

2. Методу цветной пробы.

3. Методу бляшек, основанному на образовании вирусом негативных колоний (бляшек) в однослойных культурах, залитых агаровой средой, содержащей витальный краситель нейтральный красный.

Б. Реакция связывания комплемента выявляет взаимодействие антигена с антителом в среде, содержащей третий дополнительный компонент реакции, — комплемент, способный адсорбироваться на специфическом иммунном комплексе. Наличие или отсутствие комплемента в заключительной фазе реакции определяется с помощью индикаторной гемолитической системы.

В. Реакция преципитации в агаре представляет собой агрегацию вирусного антигена в присутствии специфических антител и проявляется в образовании полосы преципитата в слое агара между лунками, содержащими антиген и иммунную сыворотку.

Использование метода полимеразной цепной реакции или её разновидностей для диагностики полиомиелита

В последнее время все большее распространение получают новейшие методы диагностики, основанные на обнаружении в исследуемых клинических образцах специфических последовательностей вирусного генома. Наибольшее внимание среди этих методов привлекает полимеразная цепная реакция (ПЦР) [32].

Полимеразная цепная реакция впервые была осуществлена в 1985 г. в фирме «Cetus» [33], а последующее использование в ПЦР термостабильной ДНК-полимеразы существенно расширило возможности её применения как в научных целях, так и в клинической диагностике.

ПЦР — это осуществляемая *in vitro* специфическая амплификация нуклеиновых кислот, иницируемая синтетическими олигонуклеотидными праймерами [34]. Техника увеличения количества

копий нуклеиновой кислоты была применена для обнаружения в материалах больных возбудителей энтеровирусов, к которым относятся и вирусы полиомиелита [35–37]. Главное достоинство метода — его высокая чувствительность: в результате амплификации концентрация специфической олигонуклеотидной последовательности в реакционной пробе возрастает в десятки миллионов раз. Применение ПЦР в диагностике можно считать достаточно обоснованным только для энтеровирусов, которые плохо размножаются в культурах клеток, чего нельзя сказать про вирусы полиомиелита. Пока ни одна ПЦР-система не показала такую же эффективность, т.е. выделяемость вирусов полиомиелита из проб биологического материала и объектов окружающей среды как культуральный метод. В случае с вирусами полиомиелита проблемой для ПЦР-диагностики является сложность пробы, её загрязнённость примесями, снижающими активность ферментов, а также низкая концентрация вирусов и наличие их смесей [38–40].

Конечно, ПЦР возможно применять не только для обнаружения вирусов полиомиелита у больных, находящихся в клинике, но и для ретроспективной диагностики. Авторы использовали их отличительную особенность, заключающуюся в высокой концентрации консервативных последовательностей в 5'-нейтранслируемой области генома. Полимеразная цепная реакция используется для исследования не только спинномозговой жидкости пациентов, но и других биологических проб (фекалии, моча, носоглоточные смывы больного) [41–44].

Применение ПЦР в клинике для диагностики инфекций явилось достаточно мощным оружием в руках не только врачей-вирусологов, поскольку постановка реакции занимает от 5 до 24 ч, но и лечащих врачей, поскольку происходит быстрая дифференцировка поступающих больных, изменяется и своевременно назначается правильная схема противовирусного лечения, ведущая к уменьшению стоимости лечения и сокращению пребывания пациента в больнице [45, 46].

На основе амплификации нуклеиновых последовательностей разработан ряд вариантов, включающих, помимо ПЦР, различные методы лигазной цепной реакции, а также реакцию 3SP (обозначаемую иногда NASBA), которая отличается от ПЦР использованием трех ферментов: обратной транскриптазы, РНК-азы H и РНК-полимеразы. Данная реакция протекает волнообразно по схеме «обратная транскрипция — транскрипция» [47]. Принцип лигазной цепной реакции (ЛЦР) аналогичен принципу ПЦР.

В последние годы в связи с новейшими биотехнологиями в изготовлении коммерческих систем для ПЦР их чувствительность стала достигать мате-

матически возможного предела (детекция 1 копии ДНК-матрицы), поэтому перед исследователями встает проблема получения ложноположительных результатов ПЦР. Это возможно вследствие переноса через предметы и реагенты как самой ДНК-матрицы, что происходит достаточно редко, так и амплификатов, происходящих чрезвычайно часто и получаемых в больших количествах во многих пробирках в процессе ежедневной работы [48]. В связи с указанным выше, в данное время применяются методы, альтернативные ПЦР, которые имеют реальные перспективы дальнейшего развития. К таким методам относится каталитическая амплификационная система или циклическая зондовая технология (ЦЗТ) — метод, противоположный ПЦР, поскольку принцип состоит не в сшивании двух олигонуклеотидных зондов, а наоборот, в расщеплении рибонуклеотидной комплементарной вставки с помощью РНКазы H и получения из одного длинного ДНК-РНК-ДНК-зонда двух коротких ДНК-олигонуклеотидов, которые затем детектируются одним универсальным дезоксирибонуклеотидным зондом, конъюгированным с маркерным ферментом [49].

Все описанные методы, направленные на выделение РНК вирусов полиомиелита, должны проводиться стандартно, с помощью коммерческих тест-систем и специального оснащения лаборатории аппаратами для проведения данного исследования.

Экспрессные методы лабораторной диагностики полиомиелита

Для быстрой лабораторной диагностики полиомиелитных вирусов в материалах больных достаточно широко применяется метод встречного иммуноэлектрофореза (ВИЭФ) [50]. По чувствительности ВИЭФ уступает радиоиммунологическим, иммуноферментным методам, не говоря о ПЦР, однако он более прост технически, экономичен и при его постановке используются коммерческие типоспецифические сыворотки и их смеси для реакции нейтрализации. Одним из условий применения ВИЭФ является приготовление концентрированных полиэтиленгликолем антигенов.

Другим не менее интересным методом для обнаружения полиовирусов является электронное микроскопирование культуры клеток, инфицированных вирусом. Данный метод исследования позволяет в цитоплазме инфицированных клеток уже через 2 ч после их заражения обнаруживать скопления рибосомоподобных электронно-плотных гранул, в толще и по периферии которых располагаются полые и электронно-плотные шары с диаметром, соответствующим диаметру энтеровирусов (Коксаки В) по своей морфологии [51].

В настоящее время должное внимание уделяется достаточно давно разработанному методу по применению бептонита для выявления полиомиелитных вирусов у человека и во внешней среде. Метод основан на способности штаммов адсорбироваться на бептоните, при различных значениях РН, а также способности вирусов прочно на нем фиксироваться и не поддаваться действию элюирующих жидкостей [52].

Для обнаружения полиомиелитных вирусных или энтеровирусных штаммов уже в первые часы заражения культуральной жидкости и контакта с клеткой, несомненно, может подойти метод, определяющий электрокинетический потенциал зараженных клеток. Установлено, что энтеровирусы группы полио изменяют в сторону уменьшения подвижность клеток линий Нер-2 и HeLa [53]. Данный экспресс-метод позволяет отделить клетки, пораженные вирусом полиомиелита, но не позволяет их дифференцировать, что и делает его неспецифичным, поскольку заражение клетки не только полиомиелитным вирусом, но и энтеровирусами приводит к изменению этого параметра.

Наиболее интересным из предлагаемых экспресс-методов, несомненно, является модифицированная реакция связывания комплемента (м-РСК), разработанная в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (г. Санкт-Петербург). Суть метода заключается в том, что если биологический материал, требующий исследования, содержал полиовирусные частицы, то при проведении реакции, т.е. добавлении к испытуемому материалу стандартных диагностических сывороток и комплемента, образовывался комплекс антиген + антитела + белки системы комплемента, и после добавления гемолитической системы, состоящей из эритроцитов барана и гемолитической сыворотки, начинался лизис эритроцитов и выход в раствор оксидазных ферментов, концентрация которых была незначительна, а добавление ортофенилендиамина и перекиси водорода давало низкий цифровой показатель экстинкции. Если биологическая проба не содержала полиомиелитные вирусы, то при аналогичном проведении исследования комплекса не образовывалось, и после добавления гемолитической системы происходил лизис эритроцитов барана, сопровождавшийся массивным выходом оксидазных ферментов, а следовательно, после добавления смеси ортофенилендиамина и перекиси водорода величина экстинкции резко увеличивалась. Таким образом, в течение 6 ч без использования тканевых культур оказалось возможным обнаруживать вирусы полиомиелита или их антигены в фекалиях, сыворотке крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) больных с определением типа вируса полиомиелита [54].

Дифференциация диких и аттенуированных вариантов вируса полиомиелита

Для установления вариантов вирусов полиомиелита и разграничения их на дикие и вакцинные необходимо проводить внутритиповую дифференциацию.

Нужно помнить, что дикие вирусы хорошо размножаются при повышении температуры культивирования в тканевых культурах до 40°C и снижают свою репродуктивную способность при 35–36°C, тогда как вакцинные аттенуированные вирусы обладают пониженной способностью размножения при 40°C и хорошей — при 35–36°C. Размножение в кислой среде не влияет на дикие вирусы полиомиелита, а у вакцинных штаммов оно понижено. Для окончательной идентификации диких и аттенуированных вариантов вируса полиомиелита полученный материал необходимо переправлять в вирусологические лаборатории, аккредитованные ВОЗ для проведения антигенного и молекулярного методов, основанных на различных принципах. Антигенный метод позволяет обнаруживать антигенные различия между диким и вакцинным штаммом, а молекулярный метод выявляет различия в РНК этих вирусов.

Заключение

Анализ современных возможностей диагностики вирусов полиомиелита показал, что для подтверждения этиологии заболевания не всегда достаточно выделить вирус и выявить наличие специфических противовирусных антител. Особенно это касается этиологии спорадических случаев заболевания или первых случаев заболеваний во время вспышек, этиология которых на первых порах бывает неясной. Интерпретация лабораторных данных требует особенной осторожности.

Для верификации возбудителя заболевания сбор и анализ данных должны быть многосторонними. Клиническая картина болезни неясной этиологии характеризуется физическими, лабораторными, патолого-анатомическими данными. Должны быть изучены эпидемиологические характеристики заболевания (источник инфекции, пути передачи, возраст пациентов, социальные, географические условия, сезонность и т.п. в пользу его своеобразия). Дополнительно должна осуществляться дифференциальная диагностика, исключая роль других микроорганизмов и возможных неинфекционных причин.

Из биологических материалов больного обязательно должен быть выявлен вирусный агент или выделены его нуклеотидные последовательности, а также установлена таксономическая принадлежность, показаны сероконверсия или другие признаки иммунитета после перенесенного заболевания.

Инфицирование может быть воспроизведено на культуре ткани для изучения характеристик выделенного вируса; со стороны пациента учтено влияние на развитие заболевания других воздействий (например, интерференции с вакцинным вирусом полиомиелита у детей с энтеровирусной инфекцией).

Результаты исследований на полиомиелитные вирусы с подтверждением этиологии должны быть проверены в референс-лабораториях.

Необходимо принять во внимание тот факт, что вирусы полиомиелита часто можно выделить от здоровых людей, поэтому простое выделение вируса еще не является точным доказательством этиологической роли этого агента в развитии заболевания и может быть случайным совпадением.

Выделение вируса полиомиелита из пищеварительного тракта даже при 4-кратном нарастании титра антител к нему может не иметь отношения к основному заболеванию, по которому было обращение. Вместе с тем, регулярное выделение полиомиелитного вируса одного типа от сходных случаев заболеваний и от клинически здоровых лиц из окружения больных в совокупности с гомотипичной иммунологической реакцией является веским доказательством этиологической роли соответствующего вирусного агента.

Выделение предполагаемого полиомиелитного вируса из стерильных жидкостей организма (СМЖ, кровь и др.) или из тканей (центральной нервной системы, сердечной мышцы и др.), обнаружение характерных патолого-анатомических признаков, обнаружение вирусного антигена (или геномных последовательностей вируса) в пораженных клетках рассматривают как подтверждение этиологической причины заболевания.

Литература

1. Скрипченко, Н.В. Энтеровирусная инфекция у детей (эпидемиология, этиология, диагностика, клиника, терапия, профилактика): учебное пособие для врачей и медицинских сестер / Н.В. Скрипченко. — СПб.: НИИДИ, 2009. — 96 с.
2. Иванова, В.В. Инфекционные болезни у детей: руководство для врачей / В.В. Иванова. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. — 832с.
3. Беляков, В. Д. Эпидемиология: учебник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфаев — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
4. Лобзин, Ю.В. Энтеровирусные инфекции: руководство для врачей / Ю.В. Лобзин, Н.В. Скрипченко, Е.А. Мурина. — СПб, 2012. — 432 с.
5. Лещинская, Е.В. Случаи вакциноассоциированного паралитического полиомиелита в Российской Федерации в 2000 — 2002 гг. / Е.В. Лещинская [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 19 — 24.
6. Глобальная ликвидация полиомиелита // Отчет о третьем совещании Глобальной технической консультативной группы (ТКГ) 7–8 июля 1998 г. — Женева.: 1998. Приказ МЗ №24 от 25.01.99 г. «Об усилении работы по реализации программы ликвидации полиомиелита в Российской Федерации к 2000 г.»
7. Программа ликвидации полиомиелита в Санкт-Петербурге на 1997 — 2000 годы. — 1997. — СПб. — 7 с.
8. Drake J.W., Holland J.J. Mutation rates among RNA viruses. *Proc Natl AcadSci USA*. 1999; 96: 13910- 13
9. Ward CD, Stokes MA, Flanagan JB. Direct measurement of the poliovirus RNA polymerase error frequency in vitro. *J Virol*. 1988; 6: 558-62
10. Kew O.M., Mulders M.N., Lipskaya G.Yu, da Silva E.E., Pallansch M.A. Molecular epidemiology of polioviruses. *Sem-Virol*. 1995; 66: 401-14.
11. Kinnunen L, Poyry T, Hovi T. Genetic diversity and rapid evolution of poliovirus in human hosts. *Curr Top Microbiol-Immunol*. 1992; 176: 49-61.
12. Gavrillin G.V., Cherkasova E.A., Lipskaya G.Y., at al. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J Virol*. 2000; 74(16): 7381-90.
13. Shiomi H., Urasawa T., Urasawa S., at al. Isolation and characterisation of poliovirus mutants resistant to heating at 50 degrees Celsius for 30 min. *J. Med. Virol*. 2004; 74(3): 484 — 91.
14. Ackermann W.W., Fujioka R.S., Kurtz H.B. Cationic modulation of the inactivation of poliovirus by heat. *Arch. Environ. Health*. 1970; 21(3): 377 — 81
15. Dorval B.L., Chow M., Klivanov A.M. Stabilization of poliovirus against heat inactivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 1989; 159(3): 1177 — 83.
16. Shin G.-A., Sobsey M.D. Reduction of Norwalk virus, Poliovirus 1 and coliphage MS2 by monochloramine disinfection of water. *Water Sci. Technol*. 1998; 38(12):151 — 54.
17. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Effects of chlorine concentration on the structure of Poliovirus. *Appl. Environ. Microbiol*. 1982; 43(1): 237 — 39.
18. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Mechanism of inactivation of Poliovirus by chlorine dioxide and iodine. *Appl. Environ. Microbiol*. 1982; 44(5): 1064 — 71.
19. Herbold K., Flehmig B., Botzenhart K. Comparison of ozone inactivation, in flowing water, of Hepatitis A virus, Poliovirus 1, and indicator organisms. *Appl. Environ. Microbiol*. 1989; 55(11): 2949 — 53
20. Носов, С. Д. Руководство по инфекционным болезням у детей / С.Д. Носов. — 2-е издание, переработанное и дополненное — М.: Медицина, 1980. — 600 с.
21. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. ВОЗ. Женева, 1998.
22. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. ВОЗ. Женева. 2005.
23. Лашкевич, В.А. Неплиомиелитные энтеровирусные инфекции: эпидемиология, характеристика энтеровирусов, клиника, диагностика, профилактика: методическое пособие / В.А. Лашкевич, С.Г. Дроздов, В.П. Грачев. — М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора РФ, 2004.
24. Энтеровирусные заболевания: клиника, лабораторная диагностика, эпидемиология, профилактика: Методические указания (МУ 3.1.1.2130-06).
25. Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. *J Exp Med* 1954; 99: 167-182.
26. Enders J.F. Early observations on cytopathogenicity of poliovirus. *American Journal of Clinical Pathology* 1972; 57(6): 846
27. Melnick, J.I., Ledinko N. Vaccination as a provoking factor in poliomyelitis: An experimental approach. *Journal of Infectious Diseases*. 1952; 90:279.
28. Организация и проведение вирусологических исследований материалов от больных полиомиелитом, с подозрением на это заболевание, с синдромом острого вялого паралича (ОВП). Методические указания. МУК 4.2.2410-08 (утв. Роспотребнадзором 28.07.2008).

29. Manor Y, Handsheer R, Halmut T, et al. Detection of poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases in Israel and the Palestinian authority. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1670 – 75.
30. Dahling D.R., Wright B.A. Optimization of the BGM cell line culture and viral assay procedures for monitoring viruses in the environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 1986; 51 (4): 790-812.
31. Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор за полиомиелитом и острыми вялыми параличами в постсертификационный период. Методические указания МУ 3.1.1.2360-08.
32. Arola A., Kallajoki M., Ruuskanen O., Hyypia T. Detection of enteroviral RNA in end-stage dilated cardiomyopathy in children and adolescents. *J. Med. Virol.* 1998; 56(4): 364-71.
33. Mullis K.B., Faloona F.A. R. Wu (ed.). *Methods in enzymology*. London. Academic Press. 1987; 155: 335 – 50.
34. Innis M.A., Gelfand D.H., Sninsky J.J., et al. PCR protocols, a guide to methods and applications. California: Academia Press & San Diego. 1990; 241p.
35. Glimaker M., Johansson B., Ols n P., et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 25: 547 – 57.
36. Petitjean J., Freymuth F., Kopecka H., et al. Detection of enteroviruses in cerebrospinal fluids: enzymatic amplification and hybridization with biotinylated riboprobe. *Mol. Cell. Probes.* 1994; 8:15 – 22
37. Rotbart H.A. Diagnosis of enteroviral meningitis with polymerase chain reaction. *J. Pediatr.* 1990; 117:85 – 89.
38. Ahmed A., Hickey SM, Ehrett S, et al. Clinical utility of the polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. *Pediatrics.* 1997; 131:393 – 97.
39. Andraoletti L., Blassel-Damman N., Dewilde A. Comparison of use of cerebrospinal fluid, serum, and throat swab specimens in diagnosis of enteroviral acute neurological infection by a rapid RNA detection PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 589 – 91.
40. Hamilton M.S., Jackson M.A., Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 533 – 37.
41. Akhtar N., Ni J., Stromberg D., Rosenthal G.L., et al. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation.* 1999; 99:2011 – 18.
42. Egger D., Pasamontes L., Ostermayer M., Bienz K. Reverse transcription multiplex PCR for differentiation between polio- and enteroviruses from clinical and environmental samples. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33:1442 – 47.
43. Muir P., Nicholson F., Jhetam M., et al. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31:31 – 38.
44. Pichichero M.E., McLinn S., Rotbart H.A., et al. Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice. *Pediatrics.* 1988; 102: 1126 – 34.
45. Carrie L., Byington C.L., Taggart E.W., et al. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolioenteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics.* 1999; 103: 27.
46. Marshall G.S., Hauck M.A., Buck G., Rabalais G.P. Potential cost savings through rapid diagnosis of enteroviral meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 1086 – 87.
47. Casas J., Pozo F., Trallero G., et al. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: A search for entero- and herpesviruses in a prospective study. *J. Med. Virol.* 1999; 57(2):145-51.
48. Федоров, Н.А. Методы генодиагностики инфекционных и неинфекционных заболеваний / Н.А.Федоров // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. — 1996. — Т 6, № 1. — С. 20 – 23.
49. Duck P., Alvarado-Urbina G., Burdick B., Collier B. Probe amplifier system based on chimeric cycling oligonucleotides. *BioTechniques* 1990; 9:142-148.
50. Залесских, А.Ф. Ускоренный метод идентификации энтеровирусов методом встречного иммуноэлектрофореза / А.Ф. Залесских // Вопросы вирусологии. -1982.- № 2. — С. 197-199.
51. Ланская, Т.И. Электронномикроскопическое исследование культуры клеток Нер-2, инфицированных вирусом Коксаки группы В / Т.И. Ланская, Б.А. Ерман, В.С. Головин // Материалы XV научной сессии института полиомиелита и вирусных энцефалитов.- М.; 1968. — С. 65-68.
52. Дяченко, С.С. Изучение возможных механизмов дифференциации вирусов Коксаки по свойству адсорбции на бентоните // С.С. Дяченко, В.П. Ширококов // Материалы XV научной сессии института полиомиелита и вирусных энцефалитов. — М.; 1968. — С. 32-39.
53. Кузовлев, А.П. Действие энтеральных вирусов на электрокинетический потенциал клеток / А.П. Кузовлев // Материалы научной конференции «Энтеровирусные инфекции». — Свердловск; 1967. — С. 18-19.
54. Мурина, Е.А. Характеристика вирулентных серотипов энтеровирусов и их роль в генезе серозных менингитов и острых вялых параличей : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. / Е.А. Мурина. — СПб.: НИИДИ, 2002. — 43 с.

References

1. Skripchenko N.V. Enterovirus infection in children (epidemiology, etiology, diagnosis, clinic, therapy, prevention): Guidelines for doctors and nurses. S-Petersburg; 2009 (in Russian).
2. Ivanova, V.V. Infectious diseases in children: Guidelines for doctors. Moscow; 2009 (in Russian).
3. Beljakov V. D., Jafaev R.H. Epidemiology. Moscow; 1989 (in Russian).
4. Lobzin Ju.V., Skripchenko N.V., Murina E.A. Enterovirus infections: Guidelines for doctors. S-Petersburg; 2012 (in Russian).
5. E.V. Leshhinskaja, O.E. Ivanova, T.P. Ereemeeva, [i soavt.]. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2004; 3: 19-24 (in Russian).
6. Global eradication of poliomyelitis // Report on the third meeting of the Global Technical Advisory Group (TAG) 7-8 July 1998 — Geneva.: 1998. Order of the Ministry of Health No. 24 of 25.01.99 "On strengthening the implementation of the polio eradication program in the Russian Federation by 2000 "
7. The polio eradication program in St. Petersburg for 1997-2000. S-Petersburg; 1997 (in Russian).
8. Drake J.W., Holland J.J. Mutation rates among RNA viruses. *Proc Natl AcadSci USA.* 1999; 96: 13910- 13
9. Ward CD, Stokes MA, Flanagan JB. Direct measurement of the poliovirus RNA polymerase error frequency in vitro. *J Virol.* 1988; 6: 558-62
10. Kew O.M., Mulders M.N., Lipskaya G.Yu, da Silva E.E., Pallansch M.A. Molecular epidemiology of polioviruses. *SemVirol.* 1995; 66: 401-14.
11. Kinnunen L, Poyry T, Hovi T. Genetic diversity and rapid evolution of poliovirus in human hosts. *Curr Top MicrobiolImmunol.* 1992; 176: 49-61.
12. Gavrilin G.V., Cherkasova E.A., Lipskaya G.Y., et al. Evolution of circulating wild poliovirus and of vaccine-derived poliovirus in an immunodeficient patient: a unifying model. *J Virol.* 2000; 74(16): 7381-90.

13. Shiomi H., Urasawa T., Urasawa S., et al. Isolation and characterisation of poliovirus mutants resistant to heating at 50 degrees Celsius for 30 min. *J. Med. Virol.* 2004; 74(3): 484 – 91.
14. Ackermann W.W., Fujioka R.S., Kurtz H.B. Cationic modulation of the inactivation of poliovirus by heat. *Arch. Environ. Health.* 1970; 21(3): 377 – 81
15. Dorval B.L., Chow M., Klibanov A.M. Stabilization of poliovirus against heat inactivation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1989; 159(3): 1177 – 83.
16. Shin G.-A., Sobsey M.D. Reduction of Norwalk virus, Poliovirus 1 and coliphage MS2 by monochloramine disinfection of water. *Water Sci. Technol.* 1998; 38(12):151 – 54.
17. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Effects of chlorine concentration on the structure of Poliovirus. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982; 43(1): 237 – 39.
18. Alvarez M.E., O'Brien R.T. Mechanism of inactivation of Poliovirus by chlorine dioxide and iodine. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982; 44(5): 1064 – 71.
19. Herbold K., Flehmig B., Botzenhart K. Comparison of ozone inactivation, in flowing water, of Hepatitis A virus, Poliovirus 1, and indicator organisms. *Appl. Environ. Microbiol.* 1989; 55(11): 2949 – 53
20. Nosov S. D. Guide to infectious diseases in children. 2nd edition, revised and enlarged. Moscow; 1980 (in Russian)
21. Guidelines for virological research of poliomyelitis. WHO. Geneva, 1998.
22. Guidelines for laboratory research on poliomyelitis. WHO. Geneva, 2005.
23. Lashkevich V.A., Drozdov S.G., Grachev. V.P. Non-poliomyelitis enterovirus infections: epidemiology, the characteristics of enteroviruses, a clinic, diagnostics, prevention: a methodical manual. Moscow.: Federal Center for State Sanitary Epidemiological Supervision of the Russian Federation; 2004 (in Russian).
24. Enterovirus diseases: clinic, laboratory diagnostics, epidemiology, prevention: Guidelines (MU 3.1.1.2130-06).
25. Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. *J Exp Med* 1954, 99: 167-182.
26. Enders J.F. Early observations on cytopathogenicity of poliovirus. *American Journal of Clinical Pathology* 1972; 57(6): 846
27. Melnick, J.I., Ledinko N. Vaccination as a provoking factor in poliomyelitis: An experimental approach. *Journal of Infectious Diseases.* 1952; 90:279.
28. Organization and conduct of virological studies of materials from patients with poliomyelitis, suspected of this disease, with acute flaccid paralysis syndrome (AFP). Methodical instructions. MUK 4.2.2410-08 (approved by Rospotrebnadzor on 28.07.2008).
29. Manor Y, Handsher R, Halmut T, et al. Detection of poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases in Israel and the Palestinian authority. *J. Clin. Microbiol.* 1999; 37: 1670 – 75.
30. Dahling D.R., Wright B.A. Optimization of the BGM cell line culture and viral assay procedures for monitoring viruses in the environment. *Appl. Environ. Microbiol.* 1986; 51 (4): 790-812.
31. Prevention of infectious diseases. Intestinal infections. Epidemiological surveillance of poliomyelitis and acute flaccid paralysis during the post-certification period. Methodical instructions MU 3.1.1.2360-08.
32. Arola A., Kallajoki M., Ruuskanen O., Hyypia T. Detection of enteroviral RNA in end-stage dilated cardiomyopathy in children and adolescents. *J.Med.Virol.* 1998; 56(4): 364-71.
33. Mullis K.B., Faloona F.A. R.Wu(ed.). *Methods in enzymology.* London. Academic Press. 1987; 155: 335 – 50.
34. Innis M.A., Gelfand D.H., Sninsky J.J., et al. *PCR protocols, a guide to methods and applications.* California: Academic Press & San Diego. 1990; 241p.
35. Glimaker M., Johansson B., Ols n P., et al. Detection of enteroviral RNA by polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid from patients with aseptic meningitis. *Scand. J. Infect. Dis.* 1992; 25: 547 – 57.
36. Petitjean J., Freymuth F., Kopecka H., et al. Detection of enteroviruses in cerebrospinal fluids: enzymatic amplification and hybridization with biotinylated riboprobe. *Mol. Cell. Probes.* 1994; 8:15 – 22
37. Rotbart H.A. Diagnosis of enteroviral meningitis with polymerase chain reaction. *J. Pediatr.* 1990; 117:85 – 89.
38. AhmedA, Hickey SM, Ehrett S, et al. Clinical utility of the polymerase chain reaction for diagnosis of enteroviral meningitis in infancy. *Pediatrics.* 1997; 131:393 – 97.
39. Andraoletti L., Blassel-Damman N., Dewilde A. Comparison of use of cerebrospinal fluid, serum, and throat swab specimens in diagnosis of enteroviral acute neurological infection by a rapid RNA detection PCR assay. *J. Clin. Microbiol.* 1998; 36: 589 – 91.
40. Hamilton M.S., Jackson M.A., Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18: 533 – 37.
41. Akhtar N., Ni J., Stromberg D., Rosenthal G.L., et al. Tracheal aspirate as a substrate for polymerase chain reaction detection of viral genome in childhood pneumonia and myocarditis. *Circulation.* 1999; 99:2011 – 18.
42. Egger D., Pasamontes L., Ostermayer M., Bienz K. Reverse transcription multiplex PCR for differentiation between polio- and enteroviruses from clinical and environmental samples. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33:1442 -47.
43. Muir P., Nicholson F., Jhetam M., et al. Rapid diagnosis of enterovirus infection by magnetic bead extraction and polymerase chain reaction detection of enterovirus RNA in clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31:31 – 38.
44. Pichichero M.E., McLinn S., Rotbart H.A., et al. Clinical and economic impact of enterovirus illness in private pediatric practice. *Pediatrics.* 1988; 102: 1126 – 34.
45. Carrie L., Byington C.L., Taggart E.W., et al. A polymerase chain reaction-based epidemiologic investigation of the incidence of nonpolioenteroviral infections in febrile and afebrile infants 90 days and younger. *Pediatrics.* 1999;103: 27.
46. Marshall G.S., Hauck M.A., Buck G., Rabalais G.P. Potential cost savings through rapid diagnosis of enteroviral meningitis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 1086 – 87.
47. Casas J., Pozo F., Trallero G., et al. Viral diagnosis of neurological infection by RT multiplex PCR: A search for enterovirus and herpesviruses in a prospective study. *J.Med.Virol.* 1999; 57(2):145-51.
48. Fedorov N.A. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, hepatologii i koloproktologii.* 1996; 6 (1): 20 – 3.
49. Duck P., Alvarado-Urbina G., Burdick B., Collier B. Probeamplifier system based on chimeric cycling oligonucleotides. *BioTechniques* 1990; 9:142-148.
50. Zaleski A.F. *Voprosy virusologii.* 1982; 2: 197-9.
51. Lanskaja T.I., Erman B.A., Golovin V.S. Electron microscopy study of the culture of Hep-2 cells infected with the Coxsackie virus group B [Elektronnomikroskopicheskoe issledovanie kul'tury kletok Hep-2, inficirovannyh virusom Koksaki gruppy V] In: *Materialy XV nauchoj sessii instituta poliomieli i virusnyh jencefalitov [Materials of the XVth Scientific Session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis].* Moscow; 1968. P. 65-68 (in Russian).
52. Djachenko S.S., Shirobokov V.P. A study of possible mechanisms of differentiation of Coxsackie viruses by the property of adsorption on bentonite [Izuchenie vozmozhnyh me-

hanizmov differenciacii virusov Koksaki po svojstvu adsorbicii na bentonite] In: Materialy XV nauchnoj sessii instituta poliomyelita i virusnyh jencefalitov [Materials of the XV scientific session of the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis]. Moscow; 1968. P. 32-39 (in Russian).

53. Kuzovlev A.P. Effects of enteral viruses on the electrokinetic potential of cells. Kuzovlev [Dejstvie jenteral'nyh virusov na jelektrorineticheskiy potencial kletok] In: Materials of the scientific conference "Enterovirus infections." [Materialy nauchnoj konferencii «Jenterovirusnye infekcii»]. Sverdlovsk; 1967. P. 18-19 (in Russian).

54. Murina E.A. Harakteristika virulentnyh serotipov jenterovirusov i ih rol' v geneze seroznyh meningitov i ostryh vjalyh paralichej [Characteristics of virulent serotypes of enteroviruses and their role in the genesis of serous meningitis and acute flaccid paralysis]: [avtoref. dissertation]. St. Petersburg (Russia): Science Research Institute of Children's Infections; 2002. 43 p. (in Russian). Dulbecco R, Vogt M. Plaque formation and isolation of pure lines with poliomyelitis viruses. J Exp Med 1954, 99: 167-182.

Авторский коллектив:

Мурина Елена Александровна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: lemur@niidi.ru

Голева Ольга Владимировна — старший научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: golev.ao@mail.ru

Осипова Зинаида Алексеевна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.б.н.; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: zosipova11@mail.ru

Мукомолова Анна Львовна — научный сотрудник отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н., тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: amukomolova@mail.ru

НАУЧНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА И СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Н.В. Скрипченко^{1,2}, С.Е. Украинцев³, Е.Г. Макарова³, Е.Ю. Скрипченко^{1,2}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³Институт питания Нестле, Москва, Россия

Scientific perspectives of study of the causal-investigation connection of microbiotes of the intestine and the state of the nervous system

N.V. Skripchenko^{1,2}, S.E. Ukraintsev³, E.G. Makarova³, E.Yu. Skripchenko^{1,2}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³Nestle Nutrition Institute, Moscow, Russia

Резюме

В обзорной статье представлено научное обоснование перспективного направления исследования кишечной микробиоты и ее роли в формировании различной неврологической патологии. Отражены сведения об энтеральной нервной системе, имеющей непосредственное значение во взаимодействии между мозгом и кишечником. Исследование кишечной микробиоты в настоящее время проводится с помощью современных методов метагеномики, секвенирования и биоинформационного анализа. Представлены данные о формировании функциональных расстройств пищеварения у детей с измененной кишечной микробиотой и определены пути коррекции.

Ключевые слова: кишечная микробиота, нервная система, энтеральная нервная система, функциональные расстройства органов пищеварения.

Abstract

The review article presents the scientific substantiation of the prospective direction of research of the intestinal microbiota and its role in the formation of various neurological pathologies. Reflected information about the enteral nervous system, which has direct relevance in the interaction between the brain and intestines. The study of the intestinal microbiota is currently carried out using modern methods of metagenomics, sequencing and bioinformation analysis. Data are presented on the formation of functional digestive disorders in children with altered intestinal microbiota and the ways of correction are determined.

Key words: intestinal microbiota, nervous system, enteral nervous system, functional disorders of digestive organs.

С целью реализации Указа Президента Российской Федерации № 240 от 29 мая 2017 г. «Об объявлении в Российской Федерации Десятилетия детства» (2018 – 2027 гг.) к настоящему времени сформирована Национальная стратегия действий в интересах детей, направленная на снижение заболеваемости, уменьшение летальности, снижение предотвратимой смертности. Одним из новых перспективных направлений является изучение роли кишечной микробиоты (КМБ) в сохранении здоровья человека. Этому способствует, с одной стороны, развитие современных методов метагеномики, секвенирования и биоинформационного анализа, а с другой стороны — накопление знаний о влиянии КМБ на риск развития различных заболеваний. Многие сигнальные функции, биохимические и поведенческие реакции в организме че-

ловека прямо или опосредованно связаны с активностью представителей микробиоты. По этой причине действие КМБ затрагивает практически все органы и системы организма, включая центральную нервную систему (ЦНС). Это предполагает, что КМБ играет важную роль в формировании функций головного мозга и нервной системы посредством синтезируемых соединений, оказывающих влияние как на уровне желудочно-кишечного тракта, так и за его пределами. Последние исследования взаимных влияний кишечника, КМБ и мозга привели к появлению понятия «кишечно-мозговая ось». Термин «кишечно-мозговая ось», или «gut-brain axis», стал активно звучать в научной литературе сравнительно недавно, хотя первые шаги по изучению взаимодействия центральной нервной системы и желудочно-кишечного тракта были сде-

ланы более 100 лет назад в известных работах академика И.П. Павлова. Согласно классической теории, коммуникация мозга и желудочно-кишечного тракта осуществляется посредством автономной или энтеральной нервной системы, представляющей собой второе по сложности скопление нейронов в организме человека после головного мозга. И с этих позиций взаимодействие рассматривалось как «вертикальная ось контроля» работы кишечника посредством вегетативной нервной системы. Однако проводившиеся в течение последних лет исследования связей между мозгом и кишечником выявили сложную коммуникационную систему, не только обеспечивающую гомеостаз желудочно-кишечного тракта, но и оказывающую воздействие на эмоции и когнитивные функции ребенка. Эта сложная система коммуникации получила название оси «кишечник — мозг». Ее роль заключается в том, чтобы контролировать и интегрировать функции кишечника, а также связывать эмоциональные и когнитивные центры мозга с функциями кишечника, такими как иммунный ответ, кишечная проницаемость, нейроэндокринная регуляция. Именно ось «кишечник — мозг» представляет собой систему двустороннего взаимодействия между кишечником и мозгом, в основе которого лежат нейроэндокринные и иммунологические механизмы, тесно связанные между собой. Кроме того, двунаправленная ось включает в себя центральную нервную систему (головной и спинной мозг), автономную нервную систему, энтеральную нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось. Известно, что симпатический и парасимпатический отделы автономной нервной системы управляют как эфферентными (от центральной нервной системы к кишечной стенке), так и афферентными (из просвета и от стенки кишки в центральную нервную систему) сигналами.

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось — это часть лимбической системы, которая координирует адаптивные реакции организма на стрессорные воздействия, а также задействована в процессах памяти и эмоциональных реакциях. Внешние и внутренние стимулы (стресс, инфекция, повышение уровня провоспалительных цитокинов и пр.) активируют эту систему, что приводит к высвобождению кортизола из надпочечников. Следовательно, и нейронные, и гормональные линии связи позволяют мозгу влиять на деятельность функциональных эффекторных клеток кишечника. Эти же клетки, с другой стороны, находятся под влиянием микробиоты кишечника, чья роль во взаимодействиях мозга и кишечника установлена недавно. В настоящее время с нарушением регуляции данной оси связывают развитие как функциональных расстройств органов пищева-

рения (ФРОП), так и неврологической патологии, что находит свое подтверждение и обоснование в работах, описывающих долгосрочное влияние ФРОП на состояние здоровья в будущем. В последние годы не только в отечественной, но и в зарубежной литературе появляется все больше данных о том, что длительное течение ФРОП может обуславливать структурные нарушения в органах желудочно-кишечного тракта, а также оказывать негативное влияние на состояние будущего здоровья в целом. В научной литературе имеются данные о том, что существует взаимосвязь между нарушением сна и синдромом дефицита внимания и гиперактивности. Так, в работе D. Wolke et al. [1] указывается, что у детей, имевших колики в младенчестве, в возрасте 8—10 лет достоверно чаще встречаются гиперактивность и нарушения поведения. Кроме того, в проспективном когортном исследовании, включившем 561 респондента, показано достоверное снижение общего и вербального коэффициента интеллектуального развития в возрасте 5 лет у детей с пролонгированным плачем и нарушениями сна на первом году жизни [2]. В пролонгированном проспективном исследовании (n = 4427), выполненном в Германии, обнаружена связь между когнитивным развитием и продолжительным плачем, нарушениями сна и кормлением [3]. Авторы полагают, что продолжительный плач, нарушения сна и кормления в возрасте 5 мес. у девочек являются предиктором более низкого уровня когнитивного развития в 56 мес., а у мальчиков — в 20 мес. Результаты когортного исследования показали, что среди детей школьного возраста, которые на первом году жизни госпитализировались по причине длительных эпизодов плача, отмечена более высокая распространенность проблем психического здоровья и психических расстройств по сравнению с другими группами населения [4]. Авторы ряда исследований проводят параллели между ФРОП в раннем возрасте и аутизмом [5—7]. Результаты метаанализа O. Barbara et al. [8] показали более высокую распространенность гастроинтестинальных нарушений у детей с расстройствами аутистического спектра по сравнению с контрольной группой. Общеизвестно, что влияние микробиоты на кишечно-мозговую ось может осуществляться посредством модуляции афферентных сенсорных нервов. Например, *Lactobacillus reuteri* ингибирует кальцийзависимое открытие калиевых каналов, способствуя нормализации моторики кишечника и повышению порога восприятия боли. Кроме того, микробиота может влиять на активность энтеральной нервной системы путем образования молекул (таких как гамма-аминомасляная кислота, серотонин, мелатонин, гистамин и ацетилхолин), которые могут действовать как локальные нейротрансмиттеры,

а также путем создания биологически активной формы катехоламинов в просвете кишечника.

Известно, что лактобактерии используют нитрат и нитрит для образования оксида азота и сероводорода, которые модулируют моторику кишечника путем взаимодействия с ванилоидными рецепторами (которые также задействованы в процессах восприятия боли) на капсаицинчувствительных нервных волокнах, что в итоге приводит к нормализации моторной функции кишечника и снижению болевой чувствительности — одного из проявлений и измеряемого в исследованиях эквивалента тяжести течения младенческих кишечных колик. Моторная функция кишечника регулируется и посредством других механизмов, в частности через нейромедиаторы, основным из которых является серотонин. Следует отметить, что особый интерес представляет роль кишечной микробиоты в обмене серотонина. Серотонин — это нейромедиатор и гормон, который принимает участие в регуляции памяти, сна, пищевого поведения и эмоциональных реакций. Большая часть серотонина образуется в энтерохромаффинных клетках кишечника и только 10% — в серотонинергических нейронах эпифиза после проникновения триптофана через гематоэнцефалический барьер путем активного транспорта. Однако из триптофана может образовываться не только серотонин. Выделяют три пути биосинтеза из триптофана — кинурениновый, серотониновый и индольный. На равновесие в данной системе могут оказывать влияние как уровень стресса (и следовательно, кортизола), так и состояние кишечной микробиоты. Некоторые виды симбиотических бактерий обладают способностью декарбоксилировать триптофан, превращая его в серотонин. Повышенный вследствие стрессового воздействия уровень кортикостероидов активирует фермент триптофан-пирролазу, которая переводит обмен триптофана на кинурениновый путь, что приводит к снижению синтеза серотонина. Повышенный уровень кинуренина обычно отмечается у пациентов, страдающих от депрессии и синдрома тревожности, а также у пациентов с болезнью Альцгеймера и мигренью. В то же время прием определенных пробиотиков связан с более низким уровнем кинуренина и повышением уровня серотонина.

Еще одним механизмом влияния микробиоты на ось «кишечник — мозг» являются низкомолекулярные метаболиты кишечных бактерий. Одним из основных продуктов метаболизма последних являются короткоцепочечные жирные кислоты, такие как масляная, пропионовая и уксусная. Эти жирные кислоты способны стимулировать симпатическую нервную систему и высвобождение серотонина в слизистых оболочках, оказывать влияние на память и процессы обучения.

Помимо этого, выявлено, что микробиота способна оказывать влияние на состояние мукозального иммунитета. Влияние микробиоты на иммунную активацию может быть частично опосредовано протеазами. Повышенная концентрация протеаз была обнаружена в образцах фекалий пациентов с синдромом раздраженного кишечника, вызванным определенными видами кишечной микрофлоры. Предполагается, что аномальная микробиота активирует иммунные реакции слизистой оболочки, которые повышают проницаемость эпителия, активируют ноцицептивные сенсорные пути, индуцирующие висцеральную боль, и приводят к нарушению работы энтеральной нервной системы.

Взаимодействие микробиоты и кишечно-мозговой оси может также происходить путем высвобождения биологически активных пептидов из энтероэндокринных клеток, расположенных в кишечных криптах (либеркюновых кишечных железах). Изменение состава кишечной микробиоты влияет на выработку таких гормонов и гормоноподобных веществ, как глюкагонподобный пептид-1, пептид YY, грелин и лептин, галанин. Так, галанин (нейропептид, который обнаруживается в клетках центральной и периферической нервной системы, а также кишечника) стимулирует активность центральной ветви гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (то есть высвобождение кортиколиберина и адренокортикотропного гормона), таким образом усиливая секрецию глюкокортикоидов из коры надпочечников. Галанин также способен стимулировать секрецию кортизола непосредственно из адренокортикальных клеток и высвобождение норадреналина из мозгового вещества надпочечников. Грелин (гормон, стимулирующий потребление пищи, который секретируется клетками желудка и тонкого кишечника) обладает выраженным эффектом высвобождения адренокортикотропного гормона и кортизола у людей и, вероятно, участвует в модуляции реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на стресс и изменения в питании или метаболизме.

Таким образом, к настоящему времени имеется доказательная база о том, что кишечная микробиота играет важную роль в двунаправленных взаимодействиях между кишечником и нервной системой. Работа оси начинается очень рано, также рано возможно и развитие нарушений в ее работе, типичным проявлением которых в раннем возрасте являются ФРОП, которые, в свою очередь, могут приводить к неблагоприятным эффектам в отношении здоровья ребенка в будущем.

Принимая во внимание роль нарушений состава КМБ в генезе ФРОП, ключевое значение в предупреждении и коррекции этих состояний у детей принадлежит диетотерапии с применением продуктов

функционального питания, содержащих пробиотические штаммы микроорганизмов. В настоящее время большой интерес как у исследователей, так и у практикующих врачей вызывают сведения о роли определенных штаммов лактобактерий, а именно *L. reuteri* 17938, в коррекции ФРОП (колики, срыгивания, запоры) у детей грудного возраста. Это обусловлено в первую очередь наличием клинических данных об эффективности данного штамма как при коликах [9], так и при срыгиваниях [10] и запорах [11], при абдоминальной боли [12] и в профилактике кишечных инфекций [13]. Применение продуктов детского питания, содержащих пробиотические штаммы с доказанной эффективностью (*L. reuteri* DSM 17938), позволит предупредить или провести своевременную коррекцию ФРОП у детей грудного возраста и избежать возникновения неблагоприятных отдаленных последствий этих состояний. Представленные данные являются научным обоснованием для развития нового перспективного направления исследований по изучению взаимосвязи состояния микробиоты и нервной системы, путей взаимокоррекции, что имеет социальное значение и может быть определяющим в Национальной стратегии «Десятилетие Детства».

Литература

1. Wolke D, Rizzo P, Woods S. Persistent infant crying and hyperactivity problems in middle childhood. *Pediatrics*. 2002;109(6):1054–1060. doi: 10.1542/peds.109.6.1054.
2. Rao MR, Brenner RA, Schisterman EF, et al. Long term cognitive development in children with prolonged crying. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):989–992. doi: 10.1136/adc.2003.039198.
3. Wolke D, Schmid G, Schreier A, Meyer R. Crying and feeding problems in infancy and cognitive outcome in preschool children born at risk: a prospective population study. *J Dev Behav Pediatr*. 2009;30(3):226–238. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181a85973.
4. Brown M, Heine RG, Jordan B. Health and well-being in school-age children following persistent crying in infancy. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(5):254–262. doi: 10.1111/j.1440-1754.2009.01487.x.
5. Molloy CA, Manning-Courtney P. Prevalence of chronic gastrointestinal symptoms in children with autism and autistic spectrum disorders. *Autism*. 2003;7(2):165–171. doi: 10.1177/1362361303007002004.
6. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2):S120–127. doi: 10.1097/00004703-200604002-00010.
7. Valicenti-McDermott M, McVicar K, Rapin I, et al. Frequency of gastrointestinal symptoms in children with autistic spectrum disorders and association with family history of autoimmune disease. *J Dev Behav Pediatr*. 2006;27(2 Suppl):S128–136. doi: 10.1097/00004703-200604002-00011.
8. McElhanon BO, McCracken C, Karpen S, Sharp WG. Gastrointestinal symptoms in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(5):872–883. doi: 10.1542/peds.2013-3995.
9. Savino F, Cordisco L, Tarasco V, et al. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatrics*. 2010;126(3):e526–e533. doi: 10.1542/peds.2010-0433.
10. Indrio F, Riezzo G, Raimondi F, et al. *Lactobacillus reuteri* accelerates gastric emptying and improves regurgitation in infants. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(4):417–422. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02425.x.
11. Coccorullo P, Strisciuglio C, Martinelli M, et al. *Lactobacillus reuteri* (DSM 17938) in infants with functional chronic constipation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 2010;157(4):598–602. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.04.066.
12. Romano C, Ferrau' V, Cavataio F, et al. *Lactobacillus reuteri* in children with functional abdominal pain (FAP). *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E68–71. doi: 10.1111/j.1440-1754.2010.01797.x.
13. Weizman Z, Asli G, Alsheikh A. Effect of a probiotic infant formula on infections in child care centers: Comparison of two probiotic agents. *Pediatrics*. 2005;115(1):5–9. doi: 10.1542/peds.2004-1815.

Авторский коллектив:

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

Украинцев Сергей Евгеньевич — медицинский директор Института питания Нестле; e-mail: doctorsergey@mail.ru

Макарова Евгения Георгиевна — научный советник Института питания Нестле, к.м.н.; e-mail: Evgenia.makarova@ru.nestle.com

Скрипченко Елена Юрьевна — старший научный сотрудник отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, доцент кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-255-85-98, e-mail: wwave@yandex.ru

ОБОСНОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПТИМИЗАЦИИ СИСТЕМЫ ОКАЗАНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ. АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Э.А. Базикян¹, А.С. Белякова¹, И.В. Пчелин²

¹ Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ Региональный благотворительный общественный фонд борьбы со СПИДом «Шаги», Москва, Россия

Justification of research on system optimization of surgical dental care to patients with HIV infection.

Analytical review of literature

E.A. Bazikyan¹, A.S. Belyakova¹, I.V. Pchelin²

¹ Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

² Regional charitable public fund of struggle against AIDS "Steps", Moscow, Russia

Резюме

В статье представлен анализ данных отечественной и зарубежной специальной литературы по проблеме стоматологической реабилитации пациентов с ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что до настоящего времени не изучена структура и распространённость стоматологической хирургической патологии при ВИЧ-инфекции, не определены показатели нуждаемости в лечении заболеваний стоматологического профиля. Выявлен неудовлетворительный доступ к квалифицированной стоматологической помощи, в том числе из-за дискриминации и стигматизации со стороны медицинских работников в отношении как самого заболевания, так и больных ВИЧ-инфекцией. Обоснована актуальность совершенствования системы оказания хирургической стоматологической помощи ВИЧ-инфицированным с целью обеспечения максимально достижимого уровня здоровья. Данные этого аналитического обзора представляют важную теоретическую основу для разработки новых тактических подходов к реализации стратегического направления стоматологического имплантологического лечения людей, живущих с ВИЧ, для расширения доступа к данной медицинской услуге.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, генральная имплантация, остеопороз, минеральная плотность кости, антиретровирусная терапия.

В настоящее время ВИЧ-инфекция остается одной из наиболее значимых мировых проблем общественного здравоохранения и сохраняет глобальное приоритетное значение в связи с крайне неблагоприятными медицинскими и социальными последствиями [1–4]. Согласно последним данным, количество людей, живущих с ВИЧ, в мире достигает 40 миллионов человек. В Российской Федерации (РФ) в 2017 г. кумулятивное число зарегистрированных случаев заболевания

Abstract

The article presents an analysis of the Russian and foreign specialized literature on the problem of dental rehabilitation of patients with HIV infection. It has been revealed that the structure and prevalence of dental surgical pathology in HIV infection has not been studied to date, the indices of the need for treatment of diseases of the dental profile have not been determined. Unsatisfactory access to qualified dental care has been identified, including due to discrimination and stigmatization by health professionals regarding both the disease itself and patients with HIV infection. The urgency of improving the system of rendering surgical dental care to HIV-infected with the aim of ensuring the maximum achievable level of health is substantiated. The data of the presented analytical review represent an important theoretical basis for the development of new tactical approaches to the implementation of the strategic direction of dental implant treatment of people living with HIV to expand access to this medical service.

Key words: HIV infection, dental implantation, osteoporosis, bone mineral density, antiretroviral therapy.

составило 1 167 581 человек (пораженность ВИЧ-инфекцией — 618,8 на 100 тыс. населения России) преимущественно в возрасте 30–40 лет (47%) и 40–50 лет (22%) [5, 6]. Высокий рост заболеваемости среди трудоспособного населения репродуктивного возраста актуализирует высокую демографическую, медико-социальную значимость данной нозологии.

Современные мировые тенденции направлены на улучшение здоровья и поддержание высокого

уровня качества жизни людей, живущих с ВИЧ, в этой связи появился новый кластер вопросов, касающихся подходов к стоматологической реабилитации данной категории пациентов. До настоящего времени не изучена структура и распространённость стоматологической хирургической патологии при ВИЧ-инфекции, не определены показатели нуждаемости в лечении заболеваний стоматологического профиля, по этому вопросу имеются лишь ограниченные опубликованные научные данные.

М. Choromańska, D. Waszkiel (2006) отмечают больший (до 71,27%) процент отсутствующих зубов в группе ВИЧ-инфицированных в сравнении с пациентами без иммунодефицита, количество пользующихся зубными протезами было в два раза выше группы контроля. Реконструкция зубных рядов верхней и нижней челюстей была необходима 38,78 и 46,94% ВИЧ-инфицированных соответственно [7]. С.Г. Engeland et al. (2008), в свою очередь, указывают, что ВИЧ-инфекция не представляется фактором риска адентии и доля отсутствующих зубов у пациентов с иммунодефицитом сопоставима с таковой в общей популяции [8].

Данные А. Baqui et al. (1999) свидетельствуют о том, что высокий уровень вирусной нагрузки (>10000 копий/мл) коррелирует с распространённостью заболеваний полости рта: в частности, у 76,9% пациентов была выявлена глубина пародонтального кармана >5 мм [9]. М.Е. Aichelmann-Reidy, D.L. Wrigley, J.C. Gunsolley (2010) не ассоциируют костные потери при периодонтите у ВИЧ-инфицированных с наличием у них иммунодефицита [10].

Результаты исследования М.Е. Guarnelli, L. Trombelli, G. Calura (1999) по оценке высоты альвеолярной кости у ВИЧ-положительных больных указывают на тенденцию к уменьшению костной массы в области жевательных зубов по сравнению с ВИЧ-отрицательными пациентами [11]. R.E. Persson, L.G. Hollender, G.R. Persson (1998), напротив, считают, что ВИЧ-статус не является фактором, способствующим атрофии альвеолярной кости [12].

По проблеме осложнений хирургического стоматологического лечения у пациентов с ВИЧ-инфекцией имеются немногочисленные публикации, которые в большей степени являются описательными статьями отдельных клинических случаев и весьма противоречивых исследований «случай — контроль» с малыми размерами выборки, что затрудняет их интерпретацию как ВИЧ-ассоциированных рисков. Общепринятым хирургическим принципом является то, что пациенты с иммунодефицитными состояниями имеют повышенный риск послеоперационных осложнений из-за нарушения генерирования соответствующих и устойчивых реакций иммунного ответа [13–15].

J. Campo-Trapero et al. (2003) сообщают, что показатель осложнений инвазивного стоматологического лечения больных ВИЧ-инфекцией аналогичен таковому среди неинфицированных пациентов [16]. S.N. Abel et al. (2000) указывают, что при ВИЧ одним из наиболее распространенных осложнений, связанных с экстракцией зуба, является альвеолит, который встречается у 3–4% и равен таковому у пациентов без ВИЧ-инфекции [17]. T.B. Dodson et al. (1997) отмечают высокую (20,9–22,3%) частоту постэкстракционных осложнений у пациентов с ВИЧ [13].

У 10–15% людей, живущих с ВИЧ, определяется тромбоцитопения [18, 19], что сопряжено с развитием таких осложнений при хирургических стоматологических операциях, как кровотечение, образование подкожных и подслизистых гематом [17, 20]. Опубликованы данные о ВИЧ-ассоциированном остеонекрозе, частота встречаемости которого, по данным ряда авторов, составляет от 0,08 до 4% [21–25]. Патогенез возникновения остеонекроза при ВИЧ-инфекции на сегодняшний день не ясен.

Неудовлетворительный доступ к квалифицированной медицинской помощи в целом и стоматологии в частности обусловлен в том числе различного рода препятствиями и барьерами в ее получении для людей, живущих с ВИЧ. В общественном сознании, в том числе медицинских работников, имеют место такие явления, как дискриминация и стигматизация в отношении как самого заболевания, так и больных ВИЧ-инфекцией [26–30]. В этой связи достаточно частые случаи отказа ВИЧ-позитивным в медицинской помощи (в том числе стоматологической) стали серьезной проблемой. Данный факт может повлечь за собой утаивание диагноза, что затрудняет диагностику и лечение различного рода сопутствующей патологии у этой группы населения.

Собственная инфекционная безопасность медработника зачастую является причиной страха лечения ВИЧ-инфицированного пациента. На современном этапе развития система мер инфекционной безопасности, тщательное соблюдение санитарно-гигиенических и противоэпидемических норм в состоянии обеспечить защиту медперсонала от заражения. Обучение медицинских работников, ориентированное на формирование у них компетенций по проблеме ВИЧ/СПИД, является важным условием повышения уровня толерантности к ВИЧ-позитивным, которая оказывает существенное влияние на способность предоставлять квалифицированную помощь данной категории больных и повысить качество медицинских услуг, не сопровождаемые стигмой и дискриминацией.

На современном этапе развития медицинской науки стоматологическая имплантация играет

одну из ведущих ролей в системе комплексной реабилитации пациентов с частичным и полным отсутствием зубов, а в некоторых случаях является единственным способом, дающим положительный результат. На сегодняшний день нет единого подхода к вопросу возможности стоматологической реабилитации с помощью дентальной имплантации у ВИЧ-инфицированных пациентов, в нашей стране проведение данной хирургической операции у этой категории больных ограничено [31 – 34].

В литературе описан ряд отдельных клинических случаев успешной установки дентальных имплантатов пациентам с ВИЧ [35 – 37], а также отчетов о серии случаев [38, 39, 40]. G.C. Stevenson et al. (2007) указывают, что успех стоматологической имплантации у иммунологически стабильных ВИЧ-положительных больных сопоставим с общей популяцией [41], что согласуется с результатами исследований M.M. Bornstein, N. Cionca, A. Mombelli (2009), M.A. Oliveira et al. (2011), A. Sparaco et al. (2012), E.F. Gherlone et al. (2016) [42 – 45]. Сравнивая показатели успеха операции в ВИЧ-положительной и ВИЧ-отрицательной группах в течении 10 лет, V. Rania et al. (2015) также не обнаружили достоверных различий в приживаемости имплантатов (6,1 и 5,6% удаленных имплантатов соответственно) [46]. В большей или меньшей степени постулируется связь степени иммуносупрессии (количество CD4⁺-лимфоцитов и уровень ВН) с остеоинтеграцией при дентальной имплантации [43, 47, 48].

Отсутствие рандомизированных контролируемых исследований по данной теме, неоднородность существующих публикаций по отношению к типам используемых имплантатов и объему костной ткани в зоне оперативного вмешательства, маленькие размеры выборки и относительно короткие периоды наблюдения диктуют актуальность и необходимость расширения доказательной базы по вопросу возможности применения стоматологической имплантации у пациентов с ВИЧ-инфекцией.

Качественные характеристики костной ткани челюстей являются существенным фактором успеха имплантологического лечения и отражением происходящих в ней метаболических процессов [49 – 51]. В литературе не представлено работ, посвященных оценке состояния челюстных костей при ВИЧ-инфекции.

Механизмы влияния ВИЧ на костную ткань на сегодняшний день до конца не ясны. Установлено, что у пациентов с ВИЧ-инфекцией, независимо от возраста, может выявляться низкая минеральная плотность костной ткани (МПК) [52 – 56]. По данным мета-аналитического обзора T.T. Brown, R.B. Qaish (2006), из 884 ВИЧ-инфицированных

пациентов у 67% отмечалось снижение МПК, из которых у 15% диагностировали остеопороз (ОП) [57]. Данное явление представляется многофакторным и, вероятно, представляет собой комплекс патогенетических процессов, вызываемых вирусемией в сочетании с хронической иммунной активацией, традиционных факторов риска развития остеопенического синдрома (остеопения, ОП), последствий АРТ [58 – 63].

В исследовании V.A. Triant et al. (2008) распространенность остеопоретических переломов позвоночника, шейки бедра и запястья была на 60% выше среди ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин по сравнению с ВИЧ-отрицательными лицами [64], что согласуется с данными J.A. Womack et al. (2011); B. Young et al. (2011) [65, 66].

D. Bruera et al. (2003), G.A. McComsey et al. (2010) предположили, что низкая МПК у ВИЧ-инфицированных больных может быть опосредована влиянием системного хронического воспаления, вызываемого вирусом, на ремоделирование костной ткани [62, 67]. Анализ структурно-морфологических и биохимических изменений в процессе остеогенеза позволил отметить неразрывное единство воспалительного и собственно репаративного компонентов. Удлинение фазы воспаления и ее хронизация тормозят остеорепарацию, что ведет к дисрегуляции костной ткани. [68, 69].

Выявлено стимулирующее влияние ВИЧ на остеокласты (ОК) [70]. E.J. Cotter et al. (2007), D. Gibellini et al. (2008), M. Borderi et al. (2009) отмечают, что вирусные белки могут снижать активность и вызывать апоптоз остеобластов (ОБ) [71, 72].

Изучается роль провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкинов 1, 6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в патогенезе потери костной массы, концентрация которых при ВИЧ-инфекции в плазме крови повышена [73 – 76]. Данные цитокины служат медиаторами деструкции тканей при длительных хронических патологических процессах, тормозят дифференцировку ОБ, интенсифицируют остеокластический остеолитический процесс, что может приводить к снижению МПК, качественных и количественных параметров костей [77 – 79].

Установлено, что у 60 – 75% ВИЧ-инфицированных отмечается низкий уровень кальция (Ca^{2+}) и витамина D [80, 81]. Их недостаток приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона, вторичному гиперпаратиреозу, представляющему собой компенсаторную гиперфункцию и гиперплазию паращитовидных желез. При этой патологии костное равновесие смещается в отрицательную сторону (за счет мобилизации Ca^{2+} из скелета), активируется и

продолжается фаза резорбции костного вещества, замедляется его синтез с образованием слабоминерализованной костной ткани с низкими прочностными характеристиками, снижается МПК, что является фактором риска развития ОП [82–84]. Мировым стандартом и основным компонентом этиотропного лечения ВИЧ-инфекции, направленного на максимальное угнетение репликации вируса в клетках иммунной системы, является антиретровирусная терапия (АРТ). На сегодняшний день АРТ позволяет добиться восстановления иммунного статуса (неопределяемая вирусная нагрузка (ВН) на фоне высоких показателей CD4 (CD4 ≥ 500 клеток/мкл) и отсутствия клинической манифестации) [3, 4, 85].

Имеются данные, что инициация различных схем АРТ ассоциируется с 2–6% снижением МПК в течение первых 2 лет приема [86, 87]. J.E. Gallant et al. (2004) отмечают, что более низкое количество клеток CD4 до начала АРТ связано с большим уменьшением МПК [58]. Механизмы, участвующие в потере костной массы, связанной с антиретровирусными препаратами, не вполне понятны. В этой связи заслуживают дополнительного внимания и требуют дальнейшего изучения процессы, лежащие в основе данной ассоциации, а также влияние АРТ на качественные параметры кости.

Таким образом, необходимо совершенствование системы оказания хирургической стоматологической помощи ВИЧ-инфицированным с целью обеспечения максимально достижимого уровня здоровья, актуализирование комплексного подхода к ведению пациентов с данным диагнозом. В связи с отсутствием научно обоснованных данных, определяющих более высокий риск развития осложнений стоматологической имплантации у людей, живущих с ВИЧ, на сегодняшний день актуальным представляется расширение доказательной базы по вопросу возможности применения данного метода реабилитации в этой иммунокомпromетированной группе.

Литература

1. Вирус иммунодефицита человека — медицина: руководство для врачей / под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. — 656 с.
2. Бартлетт, Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. 2012 / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М.: Р. Валент, 2012. — 528 с.
3. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В.В. Покровского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 528 с.
4. ВИЧ-инфекция у взрослых. Клинические рекомендации. — Министерство здравоохранения РФ, 2017. — 64 с.
5. Информационный бюллетень Глобальная статистика ВИЧ: [Электронный ресурс] // ЮНЕЙДС — Объединенная программа Организации Объединенных Наций, 2017. — URL: <http://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet> (Дата обращения: 30.03.2018)
6. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2017 г.: [Электронный ресурс] // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, 2017. — URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_31.12.2017.pdf
7. Choromańska M. Prosthetic status and needs of HIV positive subjects / M. Choromańska, D. Waszkiel // Adv. Med. Sci. — 2006. — Vol. 51, N 1. — P. 106–109.
8. Engeland C.G. HIV infection and tooth loss / C.G. Engeland, P. Jang, M. Alves et al. // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. — 2008. — Vol. 105, N 3. — P. 321–326.
9. Baqui A. Association of HIV viral load with oral diseases / A. Baqui, T. Meiller, M. Jabra-Rizk et al. // Oral Dis. — 1999. — Vol. 5, N 4. — P. 294–298.
10. Aichelmann-Reidy M.E. HIV infection and bone loss due to periodontal disease / M.E. Aichelmann-Reidy, D.L. Wrigley, J.C. Gunsolley // J. Periodontol. — 2010. — Vol. 81, N 6. — P. 877–884.
11. Guarnelli M.E. Radiographic evaluation of alveolar bone height in HIV-positive patients / M.E. Guarnelli, L. Trombelli, G. Calura // Minerva Stomatol. — 1999. — Vol. 48, N 6. — P. 247–255.
12. Persson R.E. Alveolar bone levels in AIDS and HIV seropositive patients and in control subjects / R.E. Persson, L.G. Hollender, G.R. Persson // J. Periodontol. — 1998. — Vol. 69, N 9. — P. 1056–1061.
13. Dodson T.B. HIV status and the risk of post-extraction complications / T.B. Dodson // J. Dent. Res. — 1997. — Vol. 76. — P. 1644–1652.
14. Тимофеев, А.А. Особенности клинического течения одонтогенных воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей у больных наркоманией и ВИЧ-инфицированных / А.А. Тимофеев // Современная стоматология. — 2006. — № 2. — С. 88–95.
15. Блувштейн, Г.А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД / Г.А. Блувштейн, С.А. Мозеров, А.А. Кулаков // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. — 2010. — № 4 (16). — С. 61–72.
16. Campo-Trapero J. Dental management of patients with human immunodeficiency virus / J. Campo-Trapero, J. Cano-Sánchez, J. del Romero-Guerrero // Quintessence Int. — 2003. — Vol. 34, N 7. — P. 515–525.
17. Abel S.N. Principles of Oral Health Management for the HIV/AIDS Patient / S.N. Abel, D. Croser, S. Fischman et al. // Dental Alliance for AIDS/HIV Care (DAAC), 2000. — 53 p.
18. Пивник, А.В. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции / А.В. Пивник [и др.] // Терапевтический архив. — 2008. — № 80 (7). — С. 75–80.
19. Хайретдинов, Р.К. Тромбоцитопения при ВИЧ-инфекции / Р.К. Хайретдинов [и др.] // Вестник РУДН. Сер. Медицина. — 2010. — № 3. — С. 129–132.
20. Little J.W. Dental Management of the Medically Compromised Patient / J.W. Little, D.A. Falace, C.S. Miller et al. — 8th ed. — St. Louis, MO: Elsevier, Inc., 2013. — 715 p.
21. Monier P. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus / P. Monier, K. McKown, S. Bronze // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — P. 1488–1492.
22. Miller K.D. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults / K.D. Miller, H. Masur, E.C. Jones et al. // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 137. — P. 17–25.

23. Allison G.T. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management / G.T. Allison, M.P. Bostrom, M.J. Glesby // *AIDS*. — 2003. — Vol. 17. — P. 1–9.
24. Gutiérrez F. Osteonecrosis in Patients Infected With HIV: Clinical Epidemiology and Natural History in a Large Case Series from Spain / F. Gutiérrez, S. Padilla, M. Masiá et al. // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. — 2006. — Vol. 42, N 3. — P. 286–292.
25. Johnson M.D. Osteonecrosis in HIV-infected persons: radiographic findings delay clinical diagnosis / M.D. Johnson, C.F. Decker // *AIDS Read*. — 2008. — Vol. 18, N 3. — P. 124–126.
26. Звоновский, В.Б. ВИЧ и стигма / В.Б. Звоновский // *Журнал исследований социальной политики*. — 2008. — № 6 (4). — С. 505–522.
27. Богачанская, Н.Н. Отношение врачей-терапевтов к ВИЧ-инфицированным пациентам / Н.Н. Богачанская // *Современные исследования социальных проблем*. — 2011. — № 1(05). — С. 217–219.
28. Brondani M.A. Stigma around hiv in dental care: patients' experiences / M.A. Brondani, J.C. Phillips, R.P. Kerston et al. // *J. Can. Dent. Assoc.* — 2016. — 82: g1.
29. Kalichman S. Measuring AIDS stigmas in people living with HIV/AIDS: the Internalized AIDS-Related Stigma Scale / S. Kalichman, L. Simbayi, A. Cloete et al. // *AIDS Care*. — 2009. — Vol. 21, N 1. — P. 87–93.
30. Logie C. Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV / C. Logie, T. Gadalla // *AIDS Care*. — 2009. — Vol. 21, N 6. — P. 742–753.
31. Робустова, Т.Г. Имплантация зубов (хирургические аспекты) / Т.Г. Робустова. — М.: Медицина, 2003. — 560 с.
32. Ренуар, Ф. Факторы риска в стоматологической имплантологии / Ф. Ренуар, Б. Рангерт. — М.: Азбука, 2004. — 176 с.
33. Параскевич, В.Л. Дентальная имплантология: основы теории и практики: руководство / В.Л. Параскевич. — М., 2006. — 240 с.
34. Дентальная имплантация : учебное пособие / сост.: Сельский Н.Е., Буляков Р.Т., Галиева Э.И., Гуляева О.А., Викторов С.В., Трохалин А.В., Коротик И.О. — Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2016 — 116 с.
35. Baron M. Implants in an HIVpositive patient: a case report / M. Baron, F. Gritsch, A.M. Hansy et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. — 2004. — Vol. 19. — P. 425–430.
36. Shetty K. Dental implants in the HIV-positive patient: case report and review of the literature / K. Shetty, R. Achong // *Gen. Dent*. — 2005. — Vol. 53. — P. 434–437.
37. Romanos G.E. Immediate loading with fixed implant-supported restorations in an edentulous patient with an HIV infection: a case report / G.E. Romanos, E. Goldin, L. Marotta et al. // *Implant Dent*. — 2014. — Vol. 23. — P. 8–12.
38. Achong R.M. Implants in HIV-positive patients: 3 cases reports / R.M. Achong, K. Shetty, A. Arribas et al. // *J. Oral Maxillofac. Surg*. — 2006. — Vol. 64. — P. 1199–1203.
39. Kolhatkar S. Immediate dental implant placement in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy: a report of two cases and a review of the literature of implants placed in HIV-positive individuals / S. Kolhatkar, S. Khalid, A. Rolecki et al. // *J. Periodontol*. — 2011. — Vol. 82. — P. 505–511.
40. Gay-Escoda C. Longterm outcomes of oral rehabilitation with dental implants in HIV-positive patients: A retrospective case series / C. Gay-Escoda, D. Pérez-Álvarez, O. Camps-Font // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*. — 2016. — Vol. 21, N 3. — P. 385–391.
41. Stevenson G.C. Short-term success of osseointegrated dental implants in HIV-positive individuals: a prospective study / G.C. Stevenson, P.C. Riano, A.J. Moretti et al. // *J. Contemp. Dent. Pract*. — 2007. — Vol. 8. — P. 1–10.
42. Bornstein M.M. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy / M.M. Bornstein, N. Cionca, A. Mombelli // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*. — 2009. — Vol. 24. — P. 12–27.
43. Oliveira M.A. The success of endosseous implants in human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy: a pilot study / M.A. Oliveira, M. Gallottini, D. Pallos et al. // *J. Am. Dent. Assoc*. — 2011. — Vol. 142. — P. 1010–1016.
44. Sparaco A. Surgical dental implants in people living with HIV-AIDS / A. Sparaco, M. Ghezzi, G. Donati et al. // *Retrovirology*. — 2012. — Vol. 9, N 1. — P. 85.
45. Gherlone E.F. Implant Prosthetic Rehabilitation in Controlled HIV-Positive Patients: A Prospective Longitudinal Study with 1-Year Follow-Up / E.F. Gherlone, P. Cappar, S. Tecco et al. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res*. — 2016. — Vol. 18, N 4. — P. 725–734.
46. Rania V. Long-term Efficacy of Dental Implants in HIV-Positive Patients / V. Rania, P. Pellegrino, G. Donati et al. // *Clin. Infect. Dis*. — 2015. — Vol. 61, N 7. — P. 1208.
47. Hwang D. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications / D. Hwang, H.L. Wang // *Implant. Dent*. — 2006. — Vol. 15. — P. 353–360.
48. Diz P. Dental implants in the medically compromised patient / P. Diz, C. Scully, M. Sanz // *J. Dent*. — 2013. — Vol. 41. — P. 195–206.
49. Becker W. Osteoporosis implant failure: an exploratory case-control study / W. Becker, P. Hujoel, B. Becker et al. // *Periodontol*. — 2000. — Vol. 71, N 4. — P. 625–631.
50. Козлова М.В. Ремоделирование при атрофии альвеолярной части челюстей у пациентов с остеопеническим синдромом / М.В. Козлова, А.М. Панин, А.М. Мкртумян // *Клиническая геронтология*. — 2008. — Т. 14. — № 2. — С. 30–34.
51. Янушевич, О.О. Качественная оценка челюстных костей у пациентов при комплексной антиостеопоретической терапии / О.О. Янушевич [и др.] // *Российская стоматология*. — 2014. — № 4. — Т. 7. — С. 34–40.
52. Dolan S.E. Reduced bone density in HIV-infected women / S.E. Dolan, J.S. Huang, K.M. Killilea et al. // *AIDS*. — 2004. — Vol. 18, N 3. — P. 475–483.
53. Yin M. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women / M. Yin, J. Dobkin, K. Brudney et al. // *Osteoporos. Int*. — 2005. — Vol. 16, N 11. — P. 1345–1352.
54. Fausto A. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects / A. Fausto, M. Bongiovanni, P. Cicconi et al. // *Bone*. — 2006. — Vol. 38, N 6. — P. 893–897.
55. Arnsten J.H. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection / J.H. Arnsten, R. Freeman, A.A. Howard et al. // *AIDS*. — 2007. — Vol. 21, N 5. — P. 617–623.
56. Jones S. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly // S. Jones, D. Restrepo, A. Kasowitz et al. // *Osteoporos. Int*. — 2008. — Vol. 19, N 7. — P. 913–918.
57. Brown T.T. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review / T.T. Brown, R.B. Qaqish // *AIDS*. — 2006. — Vol. 20, N 17. — P. 2165–2174.
58. Gallant J.E. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviralnaive patients: a 3-year randomized trial / J.E. Gallant, S. Staszewski, A.L. Pozniak et al. // *JAMA*. — 2004. — Vol. 292, N 2. — P. 191–201.
59. Stephensen C.B. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection / C.B. Stephensen, G.S. Mar-

- quis, L.A. Kruzich et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, N 5. — P. 1135–1141.
60. Chew N.S. Osteopenia and osteoporosis in HIV: pathogenesis and treatment / N.S. Chew, P.P. Doran, W.G. Powderly // *Curr. Opin. HIV AIDS.* — 2007. — Vol. 2, N 4. — P. 318–323.
61. Gilsanz V. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength / V. Gilsanz, J. Chalfant, A.O. Mo et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, N 9. — P. 3387–3393.
62. McComsey G.A. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers / G.A. McComsey, P. Tebas, E. Shane et al. // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 51, N 8. — P. 937–946.
63. Shiau S. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / S. Shiau, E.C. Broun, S.M. Arpadi et al. // *AIDS.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1949–1957.
64. Triant V.A. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)-infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system / V.A. Triant, T.T. Brown, H. Lee et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 3499–3504.
65. Womack J.A. Increased risk of fragility fractures among HIV-infected compared to uninfected male veterans / J.A. Womack, J.L. Goulet, C. Gibert et al. // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6: e17217
66. Young B. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006 / B. Young, C.N. Dao, K. Buchacz et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 1061–1068.
67. Bruera D. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy / D. Bruera, N. Luna, D.O. David et al. // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17, N 13. — P. 1917–1923.
68. Иорданишвили, А.К. Репаративный остеогенез: теоретические и прикладные аспекты проблемы / А.К. Иорданишвили, В.Г. Гололобов // *Пародонтология.* — 2002. — № 1. — С. 22–31.
69. Травматология: национальное руководство / под ред. Г.П. Котельникова, С.П. Миронова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 808 с. — (Серия «Национальные руководства»).
70. Fakruddin J.M. HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity / J.M. Fakruddin, J. Laurence // *Arch. Virol.* — 2005. — Vol. 150, N 1. — P. 67–78.
71. Cotter E.J. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development / E.J. Cotter, A.P. Malizia, N. Chew et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2007. — Vol. 23. — P. 1521–1530.
72. Gibellini D. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation / D. Gibellini, E. De Crignis, C. Ponti et al. // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, N 9. — P. 1507–1514.
73. Baqui A.A. Enhanced interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by LPS stimulated human monocytes isolated from HIV+ patients / A.A. Baqui, M.A. Jabra-Rizk, J.I. Kelley et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2000. — Vol. 22, N 3. — P. 401–421.
74. Brown T.T. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens / T.T. Brown, A.C. Ross, N. Storer et al. // *Antivir. Ther.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1063–1072.
75. French M. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial / M. French, A. Cozzi-Lepri, R. Arduino // *AIDS.* — 2015. — Vol. 29. — P. 847–851.
76. Симбирцев, А.С. Иммунопатогенез и перспективы иммуномодулирующей терапии ВИЧ-инфекции. Часть 1. Общие вопросы иммунологии и ВИЧ1 / А.С. Симбирцев // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* — 2017. — Т. 9. — № 1. — С. 2.
77. Жоголев, К.Д. Регуляция остеогенеза и иммуногенеза репаративных процессов / К.Д. Жоголев // *СПб.: Мед., 2003. — 136 с.*
78. Park J. Bone regeneration in critical size defects by cells mediated BMP — 2 gene transfer: a comparison of adenoviral vectors and liposomes / J. Park, J. Ries, K. Gelse et al. // *Gene. Ther.* — 2003. — Vol. 10. — P. 1089–1098.
79. Kwan T.S. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / T.S. Kwan, M. Padrines, S. Theoleyre // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2004. — Vol. 15. — P. 49–60.
80. Rodriguez M. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients / M. Rodriguez, B. Daniels, S. Gunawardene et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2009. — Vol. 25, N 1. — P. 9–14.
81. Dao C.N. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population / C.N. Dao, P. Patel, E.T. Overton et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 396–405.
82. Childs K.E. Short communication: inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users / K.E. Childs, S.L. Fishman, C. Constable et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2010. — Vol. 26. — P. 855–859.
83. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 7. — P. 1911–1930.
84. Schottker B. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? / B. Schottker, K.U. Saum, L. Perna et al. // *Eur. J. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 29, N 3. — P. 199–210.
85. ВИЧ-инфекция / А.Г. Рахманова [и др.]. — СПб., 2004. — 696 с.
86. Brown T.T. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen / T.T. Brown, G.A. McComsey, M.S. King et al. // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2009. — Vol. 51. — P. 554–561.
87. Pinto Neto L.F. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population / L.F. Pinto Neto, S. Ragi-Eis, N.F. Vieira et al. // *J. Clin. Densitom.* — 2011. — Vol. 14, N 4. — Vol. 434–439.

References

- Human immunodeficiency virus - medicine: a guide for doctors / Ed. ON. Belyakova, A.G. Rakhmanova. - St. Petersburg: Baltic Medical Education Center, 2011. - 656 p.
- Bartlett J. Clinical aspects of HIV infection. 2012 / J. Bartlett, J. Gallant, P. Fam. - Moscow: R. Valent, 2012. - 528 p.
- HIV infection and AIDS. National leadership. Short edition / ed. V.V. Pokrovsky. - Moscow: GEOTAR-Media, 2014. - 528 p.
- Newsletter Global HIV statistics: [Electronic resource] // UNAIDS - Joint United Nations Program, 2017. URL: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> (Date of circulation: 30/03/2018)

5. Reference HIV infection in the Russian Federation in 2017: [Electronic resource] // Federal Scientific and Methodological Center for the Prevention and Control of AIDS FBUN Central Research Institute of Epidemiology Rospotrebnadzor, 2017. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_31.12.2017.pdf
6. Choromańska M. Prosthetic status and needs of HIV positive subjects / M. Choromańska, D. Waszkiel // *Adv. Med. Sci.* — 2006. — Vol. 51, N 1. — P. 106–109.
7. Engeland C.G. HIV infection and tooth loss / C.G. Engeland, P. Jang, M. Alves et al. // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* — 2008. — Vol. 105, N 3. — P. 321–326.
8. Baqui A. Association of HIV viral load with oral diseases / A. Baqui, T. Meiller, M. Jabra-Rizk et al. // *Oral Dis.* — 1999. — Vol. 5, N 4. — P. 294–298.
9. Aichelmann-Reidy M.E. HIV infection and bone loss due to periodontal disease / M.E. Aichelmann-Reidy, D.L. Wrigley, J.C. Gunsolley // *J. Periodontol.* — 2010. — Vol. 81, N 6. — P. 877–884.
10. Guarnelli M.E. Radiographic evaluation of alveolar bone height in HIV-positive patients / M.E. Guarnelli, L. Trombelli, G. Calura // *Minerva Stomatol.* — 1999. — Vol. 48, N 6. — P. 247–255.
11. Persson R.E. Alveolar bone levels in AIDS and HIV seropositive patients and in control subjects / R.E. Persson, L.G. Hollender, G.R. Persson // *J. Periodontol.* — 1998. — Vol. 69, N 9. — P. 1056–1061.
12. Dodson T.B. HIV status and the risk of post-extraction complications / T.B. Dodson // *J. Dent. Res.* — 1997. — Vol. 76. — P. 1644–1652.
13. Timofeev A.A. Peculiarities of the clinical course of odontogenic inflammatory diseases of jaws and soft tissues in patients with drug addiction and HIV-infected / A.A. Timofeev // *Modern stomatology.* — 2006. — No. 2. — P. 88–95.
14. Bluvstein G.A. Clinical and morphological aspects of surgical errors and complications in patients with HIV / AIDS / G.A. Bluvstein, S.A. Moserov, A.A. Kulakov // *News of Higher Educational Establishments. The Volga region. Medical sciences.* — 2010. — No. 4 (16). — P. 61–72.
15. Campo-Trapero J. Dental management of patients with human immunodeficiency virus / J. Campo-Trapero, J. Cano-Sanchez, J. del Romero-Guerrero // *Quintessence Int.* — 2003. — Vol. 34, N 7. — P. 515–525.
16. Abel S.N. Principles of Oral Health Management for the HIV/AIDS Patient / S.N. Abel, D. Croser, S. Fischman et al. // *Dental Alliance for AIDS/HIV Care (DAAC)*, 2000. — 53 p.
17. Pivnik A.V. Thrombocytopenia in HIV infection / A.V. Pivnik [et al.] // *Therapeutic archive.* — 2008. — No. 80 (7). — P. 75–80.
18. Khairtudinov R.K. Thrombocytopenia in HIV infection / R.K. Khairtudinov [and others] // *Bulletin of the Peoples' Friendship University of Russia. Ser. Medicine.* — 2010. — №3. — P. 129–132.
19. Little J.W. Dental Management of the Medically Compromised Patient / J.W. Little, D.A. Falace, C.S. Miller et al. — 8th ed. — St. Louis, MO: Elsevier, Inc., 2013. — 715 p.
20. Monier P. Osteonecrosis complicating highly active antiretroviral therapy in patients infected with human immunodeficiency virus / P. Monier, K. McKown, S. Bronze // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 1488–1492.
21. Miller K.D. High prevalence of osteonecrosis of the femoral head in HIV-infected adults / K.D. Miller, H. Masur, E.C. Jones et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 17–25.
22. Allison G.T. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies, and clinical management / G.T. Allison, M.P. Bostrom, M.J. Glesby // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17. — P. 1–9.
23. Gutiérrez F. Osteonecrosis in Patients Infected With HIV: Clinical Epidemiology and Natural History in a Large Case Series from Spain / F. Gutiérrez, S. Padilla, M. Masiá et al. // *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes.* — 2006. — Vol. 42, N 3. — P. 286–292.
24. Johnson M.D. Osteonecrosis in HIV-infected persons: radiographic findings delay clinical diagnosis / M.D. Johnson, C.F. Decker // *AIDS Read.* — 2008. — Vol. 18, N 3. — P. 124–126.
25. Zvonovsky V.B. HIV and stigma / V.B. Zvonovsky // *Journal of Social Policy Studies.* — 2008. — No. 6 (4). — P. 505–522.
26. Bogachanskaya N.N. The attitude of therapists to HIV-infected patients / N.N. Bogachanskaya // *Contemporary Studies of Social Problems.* — 2011. — No. 1 (05). — P. 217–219.
27. Brondani M.A. Stigma around hiv in dental care: patients' experiences / M.A. Brondani, J.C. Phillips, R.P. Kerston et al. // *J. Can. Dent. Assoc.* — 2016. — 82: g1.
28. Kalichman S. Measuring AIDS stigmas in people living with HIV/AIDS: the Internalized AIDS-Related Stigma Scale / S. Kalichman, L. Simbayi, A. Cloete et al. // *AIDS Care.* — 2009. — Vol. 21, N 1. — P. 87–93.
29. Logie C. Meta-analysis of health and demographic correlates of stigma towards people living with HIV / C. Logie, T. Gadalla // *AIDS Care.* — 2009. — Vol. 21, N 6. — P. 742–753.
30. Robustova T.G. Implantation of teeth (surgical aspects) / T.G. Robustova. — Moscow: Medicine, 2003. — 560 p.
31. Renoir F. Risk factors in dental implantology / F. Renoir, B. Rangert. — Moscow: Azbuka, 2004. — 176 p.
32. Paraskevich V.L. Dental implantology: the fundamentals of theory and practice: leadership / V.L. Paraskevich. — M., 2006. — 240c.
33. Dental implantation: textbook / compilation: Selskiy NE, Bulyakov RT, Galieva EI, Gulyaeva OA, Viktorov SV, Trokhalin AV, Korotik I. ABOUT. — Ufa: FSBUU Publishing House, BSMU, Ministry of Health of Russia, 2016 — 116 p.
34. Baron M. Implants in an HIVpositive patient: a case report / M. Baron, F. Gritsch, A.M. Hansy et al. // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2004. — Vol. 19. — P. 425–430.
35. Shetty K. Dental implants in the HIV-positive patient-case report and review of the literature / K. Shetty, R. Achong // *Gen. Dent.* — 2005. — Vol. 53. — P. 434–437.
36. Romanos G.E. Immediate loading with fixed implant-supported restorations in an edentulous patient with an HIV infection: a case report / G.E. Romanos, E. Goldin, L. Marotta et al. // *Implant Dent.* — 2014. — Vol. 23. — P. 8–12.
37. Achong R.M. Implants in HIV-positive patients: 3 cases reports / R.M. Achong, K. Shetty, A. Arribas et al. // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 2006. — Vol. 64. — P. 1199–1203.
38. Kolhatkar S. Immediate dental implant placement in HIV-positive patients receiving highly active antiretroviral therapy: a report of two cases and a review of the literature of implants placed in HIV-positive individuals / S. Kolhatkar, S. Khalid, A. Rolecki et al. // *J. Periodontol.* — 2011. — Vol. 82. — P. 505–511.
39. Gay-Escoda C. Longterm outcomes of oral rehabilitation with dental implants in HIV-positive patients: A retrospective case series / C. Gay-Escoda, D. Prez-Ivarez, O. Camps-Font // *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* — 2016. — Vol. 21, N 3. — P. 385–391.
40. Stevenson G.C. Short-term success of osseointegrated dental implants in HIV-positive individuals: a prospective study / G.C. Stevenson, P.C. Riano, A.J. Moretti et al. // *J. Contemp. Dent. Pract.* — 2007. — Vol. 8. — P. 1–10.
41. Bornstein M.M. Systemic conditions and treatments as risks for implant therapy / M.M. Bornstein, N. Cionca, A. Mombelli // *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* — 2009. — Vol. 24. — P. 12–27.

42. Oliveira M.A. The success of endosseous implants in human immunodeficiency virus-positive patients receiving antiretroviral therapy: a pilot study / M.A. Oliveira, M. Gallottini, D. Pallos et al. // *J. Am. Dent. Assoc.* — 2011. — Vol. 142. — P. 1010–1016.
43. Sparaco A. Surgical dental implants in people living with HIV-AIDS / A. Sparaco, M. Ghezzi, G. Donati et al. // *Retrovirology.* — 2012. — Vol. 9, N 1. — P. 85.
44. Gherlone E.F. Implant Prosthetic Rehabilitation in Controlled HIV-Positive Patients: A Prospective Longitudinal Study with 1-Year Follow-Up / E.F. Gherlone, P. Capparé, S. Tecco et al. // *Clin. Implant. Dent. Relat. Res.* — 2016. — Vol. 18, N 4. — P. 725–734.
45. Rania V. Long-term Efficacy of Dental Implants in HIV-Positive Patients / V. Rania, P. Pellegrino, G. Donati et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2015. — Vol. 61, N 7. — P. 1208.
46. Hwang D. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications / D. Hwang, H.L. Wang // *Implant. Dent.* — 2006. — Vol. 15. — P. 353–360.
47. Diz P. Dental implants in the medically compromised patient / P. Diz, C. Scully, M. Sanz // *J. Dent.* — 2013. — Vol. 41. — P. 195–206.
48. Becker W. Osteoporosis implant failure: an exploratory case-control study / W. Becker, P. Hujoel, B. Becker et al. // *Periodontol.* — 2000. — Vol. 71, N 4. — P. 625–631.
49. Kozlova M.V. Remodeling with atrophy of the alveolar part of the jaw in patients with osteopenic syndrome. Kozlova, A.M. Panin, A.M. Mkrtumyan // *Clinical gerontology.* - 2008. - T. 14. - № 2. - P. 30-34.
50. Yanushevich O.O. Qualitative assessment of jaw bones in patients with complex anti-osteoporherapeutic therapy / O.O. Janushevich [et al.] // *Russian Dentistry.* - 2014. - No. 4. - T. 7. - P. 34-40.
51. Dolan S.E. Reduced bone density in HIV-infected women / S.E. Dolan, J.S. Huang, K.M. Killilea et al. // *AIDS.* — 2004. — Vol. 18, N 3. — P. 475–483.
52. Yin M. Bone mass and mineral metabolism in HIV + postmenopausal women / M. Yin, J. Dobkin, K. Brudney et al. // *Osteoporos. Int.* — 2005. — Vol. 16, N 11. — P. 1345–1352.
53. Fausto A. Potential predictive factors of osteoporosis in HIV-positive subjects / A. Fausto, M. Bongiovanni, P. Cicconi et al. // *Bone.* — 2006. — Vol. 38, N 6. — P. 893–897.
54. Arnsten J.H. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection / J.H. Arnsten, R. Freeman, A.A. Howard et al. // *AIDS.* — 2007. — Vol. 21, N 5. — P. 617–623.
55. Jones S. Risk factors for decreased bone density and effects of HIV on bone in the elderly // S. Jones, D. Restrepo, A. Kasowitz et al. // *Osteoporos. Int.* — 2008. — Vol. 19, N 7. — P. 913–918.
56. Brown T.T. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review / T.T. Brown, R.B. Qaqish // *AIDS.* — 2006. — Vol. 20, N 17. — P. 2165–2174.
57. Gallant J.E. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial / J.E. Gallant, S. Staszewski, A.L. Pozniak et al. // *JAMA.* — 2004. — Vol. 292, N 2. — P. 191–201.
58. Stephensen C.B. Vitamin D status in adolescents and young adults with HIV infection / C.B. Stephensen, G.S. Marquis, L.A. Kruzich et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 83, N 5. — P. 1135–1141.
59. Chew N.S. Osteopenia and osteoporosis in HIV: pathogenesis and treatment / N.S. Chew, P.P. Doran, W.G. Powderly // *Curr. Opin. HIV AIDS.* — 2007. — Vol. 2, N 4. — P. 318–323.
60. Gilsanz V. Reciprocal relations of subcutaneous and visceral fat to bone structure and strength / V. Gilsanz, J. Chalfant, A.O. Mo et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2009. — Vol. 94, N 9. — P. 3387–3393.
61. McComsey G.A. Bone Disease in HIV Infection: A Practical Review and Recommendations for HIV Care Providers / G.A. McComsey, P. Tebas, E. Shane et al. // *Clinical Infectious Diseases.* — 2010. — Vol. 51, N 8. — P. 937–946.
62. Shiao S. Incident fractures in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis / S. Shiao, E.C. Broun, S.M. Arpadi et al. // *AIDS.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1949–1957.
63. Triant V.A. Fracture prevalence among human immunodeficiency virus (HIV)–infected versus non-HIV-infected patients in a large U.S. healthcare system / V.A. Triant, T.T. Brown, H. Lee et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 3499–3504.
64. Womack J.A. Increased risk of fragility fractures among HIV-infected compared to uninfected male veterans / J.A. Womack, J.L. Goulet, C. Gibert et al. // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6: e17217
65. Young B. Increased rates of bone fracture among HIV-infected persons in the HIV Outpatient Study (HOPS) compared with the US general population, 2000–2006 / B. Young, C.N. Dao, K. Buchacz et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 1061–1068.
66. Bruera D. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy / D. Bruera, N. Luna, D.O. David et al. // *AIDS.* — 2003. — Vol. 17, N 13. — P. 1917–1923.
67. Iordanishvili, A.K. Reparative osteogenesis: theoretical and applied aspects of the problem / A.K. Iordanishvili, V.G. Gololobov // *Parodontology.* - 2002. - No. 1. - P. 22-31.
68. Traumatology: national leadership / ed. G.P. Kotelnikova, S.P. Mironov. - Moscow: GEOTAR-Media, 2008. - 808 p. - (Series «National guidelines»).
69. Fakruddin J.M. HIV-1 Vpr enhances production of receptor of activated NF-kappaB ligand (RANKL) via potentiation of glucocorticoid receptor activity / J.M. Fakruddin, J. Laurence // *Arch. Virol.* — 2005. — Vol. 150, N 1. — P. 67–78.
70. Cotter E.J. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development / E.J. Cotter, A.P. Malizia, N. Chew et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2007. — Vol. 23. — P. 1521–1530.
71. Gibellini D. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation / D. Gibellini, E. De Crignis, C. Ponti et al. // *J. Med. Virol.* — 2008. — Vol. 80, N 9. — P. 1507–1514.
72. Baqui A.A. Enhanced interleukin-1beta, interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha production by LPS stimulated human monocytes isolated from HIV+ patients / A.A. Baqui, M.A. Jabra-Rizk, J.I. Kelley et al. // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* — 2000. — Vol. 22, N 3. — P. 401–421.
73. Brown T.T. Bone turnover, osteoprotegerin/RANKL and inflammation with antiretroviral initiation: tenofovir versus non-tenofovir regimens / T.T. Brown, A.C. Ross, N. Storer et al. // *Antivir. Ther.* — 2011. — Vol. 16. — P. 1063–1072.
74. French M. Plasma levels of cytokines and chemokines and the risk of mortality in HIV-infected individuals: a case-control analysis nested in a large clinical trial / M. French, A. Cozzi-Lepri, R. Arduino // *AIDS.* — 2015. — Vol. 29. — P. 847–851.
75. Simbirtsev AS Immunopathogenesis and prospects of immunomodulatory therapy of HIV infection. Part 1. General questions of immunology and HIV1 / A.S. Simbirtsev // *HIV infection and immunosuppression.* - 2017. - T. 9. - No. 1. - P. 2.
76. Zhogolev K.D. Regulation of osteogenesis and immunogenesis of reparative processes / K.D. Zhogolev // *St. Petersburg. Med.*, 2003. - 136 p.

77. Park J. Bone regeneration in critical size defects by cells mediated BMP — 2 gene transfer: a comparison of adenoviral vectors and liposomes / J. Park, J. Ries, K. Gelse et al. // *Gene. Ther.* — 2003. — Vol. 10. — P. 1089–1098.
78. Kwan T.S. IL-6, RANKL, TNF-alpha/IL-1: interrelations in bone resorption pathophysiology / T.S. Kwan, M. Padrines, S. Theoleyre // *Cytokine Growth Factor Rev.* — 2004. — Vol. 15. — P. 49–60.
79. Rodriguez M. High frequency of vitamin D deficiency in ambulatory HIV-Positive patients / M. Rodriguez, B. Daniels, S. Gunawardene et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2009. — Vol. 25, N 1. — P. 9–14.
80. Dao C.N. Low vitamin D among HIV-infected adults: prevalence of and risk factors for low vitamin D levels in a cohort of HIV-infected adults and comparison to prevalence among adults in the US general population / C.N. Dao, P. Patel, E.T. Overton et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 52. — P. 396–405.
81. Childs K.E. Short communication: inadequate vitamin D exacerbates parathyroid hormone elevations in tenofovir users / K.E. Childs, S.L. Fishman, C. Constable et al. // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* — 2010. — Vol. 26. — P. 855–859.
82. Holick M.F. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol. 96, N 7. — P. 1911–1930.
83. Schottker B. Is vitamin D deficiency a cause of increased morbidity and mortality at older age or simply an indicator of poor health? / B. Schottker, K.U. Saum, L. Perna et al. // *Eur. J. Epidemiol.* — 2014. — Vol. 29, N 3. — P. 199–210.
84. HIV infection / A.G. Rakhmanov [and others]. - St. Petersburg, 2004. - 696 p.
85. Brown T.T. Loss of bone mineral density after antiretroviral therapy initiation, independent of antiretroviral regimen / T.T. Brown, G.A. McComsey, M.S. King et al. // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* — 2009. — Vol. 51. — P. 554–561.
86. Pinto Neto L.F. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population / L.F. Pinto Neto, S. Ragi-Eis, N.F. Vieira et al. // *J. Clin. Densitom.* — 2011. — Vol. 14, N 4. — P. 434–439.

Авторский коллектив:

Базикян Эрнест Арамович — заведующий кафедрой хирургии полости рта Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: +7-965-923-97-99, e-mail: prof.bazikian@gmail.com

Белякова Анастасия Сергеевна — ассистент кафедры хирургии полости рта Московского государственного медико-стоматологического университета имени А.И. Евдокимова, к.м.н.; тел.: +7-965-103-66-89, e-mail: bel.stom@mail.ru

Пчелин Игорь Владимирович — председатель регионального благотворительного общественного фонда борьбы со СПИДом «Шаги», e-mail: shagi@hiv-aids.ru

КОКЛЮШ У ДЕТЕЙ – КЛИНИКО–ЭПИДЕМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Е.С. Гасилина¹, С.М. Китайчик², И.А. Горелова³, Н.П. Кабанова², О.А. Федосеева², И.Ю. Богоявленская², О.М. Ревтович², Н.М. Бочкарева¹, Г. В. Санталова¹, А.А. Франк¹

¹ Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

² Самарская городская больница № 5, Самара, Россия

³ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Самара, Россия

Pertussis in children – clinical and epidemiological characteristics in the Samara region

E.S. Gasilina¹, S.M. Kitajchik², I.A. Gorelova³, N.P. Kabanova², O.A. Fedoseeva², I.Yu. Bogoyavlenskaya², O.M. Revtovich², N.M. Bochkareva¹, G. V. Santalova¹, A.A. Frank¹

¹ Samara State Medical University, Samara, Russia

² Samara City Hospital № 5, Samara, Russia

³ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Samara, Russia

Резюме

Цель: изучить особенности клинико-эпидемической характеристики коклюша у детей в Самарской области.

Материалы и методы: проанализированы 389 случаев коклюша в Самарской области за 2015–2016 гг.

Результаты: показано, что, несмотря на 95–98 % охват прививками, в течение последних лет наблюдается подъем заболеваемости коклюшем. Сохраняется сезонность. Среди наблюдавшихся детей преобладали дети младшего возраста, не привитые от коклюша. Клиническая картина заболевания остается типичной с классическим течением катарального и спазматического периодов. Преобладают среднетяжелые формы заболевания. Осложнения отмечались в основном у непривитых детей первого года жизни. Наиболее частыми осложнениями являлись пневмонии и апноэ. Имеет место гиподиагностика коклюша в амбулаторных условиях. Инфекция нередко протекает под маской ОРВИ, при этом чувствительность бактериологического метода диагностики равна нулю. Из методов подтверждения диагноза наиболее достоверным является ИФА и ПЦР.

Заключение: указанные эпидемиологические и клинические особенности течения коклюша свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования методов ранней диагностики, особенно экспресс-методов, этиопатогенетического лечения, специфической профилактики, противозoonических мероприятий в очагах инфекции.

Ключевые слова: коклюш, дети, эпидемический процесс.

Abstract

Objective: to study the features of the clinical and epidemiological characteristics of whooping cough in children in the Samara region.

Materials and methods: 389 cases of pertussis in the Samara region for 2015–2016 were analyzed.

Results: it is shown that in spite of 95–98 % vaccination coverage, in recent years there has been an increase in the incidence of whooping cough. Seasonality of morbidity remains. Among the children observed, the youngest children were not vaccinated against pertussis. The clinical picture of the disease remains typical with the classic course of catarrhal and spasmodic periods. Moderately severe forms of the disease predominate. Complications were noted mainly in unvaccinated children of the first year of life. The most frequent complications were pneumonia and apnea. There is a hypodiagnosis of pertussis in outpatient conditions. Infection often occurs under the mask of ARVI, while the sensitivity of the bacteriological method of diagnosis is zero. Of the methods for confirming the diagnosis, the most reliable is ELISA and PCR.

Conclusion: these epidemiological and clinical features of pertussis current testify to the need to further improve methods of early diagnosis, especially express methods, etiopathogenetic treatment, specific prevention, antiepidemic measures in the foci of infection.

Key words: whooping cough, children, epidemiological process.

Введение

Массовая иммунизация детского населения АКДС-вакциной, проводимая в России с 1959 г., позволила достигнуть значительных успехов в борьбе с коклюшем и коренным образом изме-

нила характер течения эпидемического процесса. Многолетний анализ динамики заболеваемости коклюшем в РФ демонстрирует значительное снижение заболеваемости со среднелетним показателем. Однако и в настоящее время, по дан-

ным ВОЗ, в мире ежегодно заболевает коклюшем около 60 млн человек, умирает около 195 тыс. детей, преимущественно в возрасте до 1 года [1, 2]

Коклюш остается лидирующим среди всех вакциноуправляемых инфекций [3, 4]

Причинами повышения заболеваемости коклюшем являются: утрата поствакцинального иммунитета, отсутствие иммунизации матерей новорожденных детей, низкий уровень привитости детей первого года жизни в связи с отсутствием ацеллюлярных вакцин в свободном доступе, перебои с поставками АКДС-вакцины в ЛПУ, стресс у *Bordetella pertussis* (изменение набора протективных антигенов, мутация, селекции и появление новых штаммов). В последнее десятилетие появилось значительное число работ, подтверждающих изменение антигенной структуры генов, кодирующих основные факторы патогенности *B. pertussis* — коклюшного токсина и пертактина. Высказываются версии о возможной неэффективности вакцинопрофилактики и связанного с этим увеличения числа заболевших среди привитых [5–7].

К рекомендациям ВОЗ по снижению заболеваемости коклюшем относятся: проведение постоянного мониторинга циркулирующих штаммов возбудителей коклюша с выявлением изменений в генах, ответственных за проявление патогенных свойств микробов; увеличение уровня привитости населения; постановка вопроса о необходимости проведения возрастной ревакцинации и иммунизации беременных.

Несмотря на высокий охват профилактическими прививками, коклюш занимает первое место среди управляемых инфекций у детей в Самарской области, со значительным ростом в 2015 и 2016 г. (Роспотребнадзор).

Цель исследования — изучить особенности клинко-эпидемической характеристики коклюша у детей в Самарской области.

Материалы и методы

Проанализированы 389 случаев коклюша в Самарской области, зарегистрированных в 2015 и 2016 гг. (147 и 242 случая коклюша соответственно).

Использованы эпидемиологический, клинический методы исследования. Для лабораторного подтверждения диагноза использовались бактериологические, серологические (РПГА и ИФА) и молекулярно-генетические (ПЦР) методы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Описательная статистика представлена процентными долями и стандартными ошибками долей. Достоверность различий определяли по критерию χ^2 Пирсона при $P < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Показатель заболеваемости в 2016–2017 гг. составил 4,55 и 7,53 случаев на 100 тысяч населения (в РФ 4,42 и 5,43) против 1,24 и 0,81 в 2013–2014 г. (рис. 1).

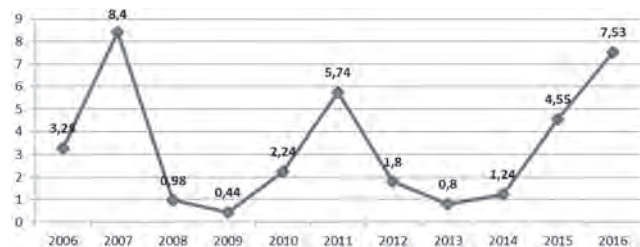


Рис. 1. Динамика заболеваемости коклюшем в Самарской области (в показателях на 100 тысяч населения) (Управление Роспотребнадзора по Самарской области)

Эпидситуация по сравнению со среднегодовой характеризуется как обычная. Заболеваемость регистрировалась в виде спорадических случаев, случаев групповой заболеваемости, очагов с повторными случаями не выявлено. Течение коклюшной инфекции сохраняет основные эпидемиологические особенности управляемой инфекции. Эпидпроцесс протекает с сохранением периодов подъема и спада заболеваемости, цикличности, сезонности. В многолетней динамике заболеваемости коклюшем наблюдаются выраженные циклические колебания с периодом 3–4 года, что свидетельствует о сохранении циркуляции возбудителя в популяции, в периоды спада в основном за счет взрослого населения, утратившего поствакцинальный иммунитет с возможностью повторных эпидемических подъемов на фоне возможного изменения вирулентности циркулирующих возбудителей.

Основной из характеристик эпидпроцесса коклюша является сезонность. Современной эпидемической особенностью коклюшной инфекции можно считать летне-осенне-зимнюю сезонность, что тесно связано с социальными факторами общественной жизни (рис. 2). В среднем подъем заболеваемости начинается в середине лета, длится около 8 месяцев и оканчивается в феврале — марте. Месяц максимальной заболеваемости приходится на декабрь. В эпидпроцесс первыми вовлекаются неорганизованные дошкольники, организованные дошкольники, школьники вовлекаются в эпидемический подъем в сентябре по мере формирования коллективов.

Несмотря на закономерную сезонность, отмечен значительный рост заболеваемости в период с января по апрель 2016 г., в 6 раз превышающий показатели аналогичного периода предыдущих лет (рис. 3).

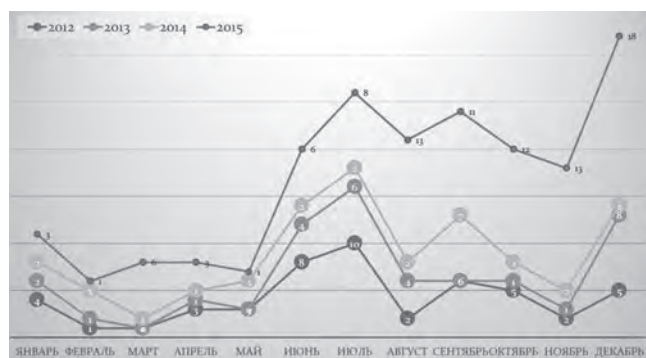


Рис. 2. Сезонные пики заболеваемости коклюшем в Самарской области в 2012–2015 гг. (по данным Самарской городской больницы №5)

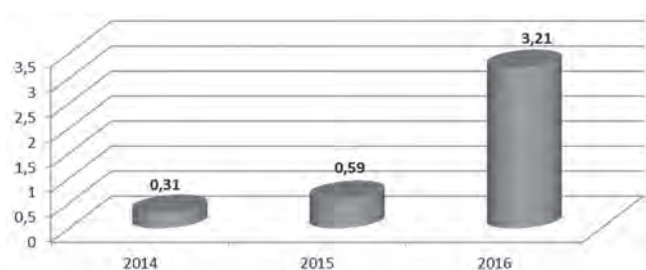


Рис. 3. Сравнительная заболеваемость коклюшем за аналогичные периоды (январь – апрель) 2014–2016 гг. (Управление Роспотребнадзора по Самарской области)

Многолетний анализ заболеваемости коклюшем в зависимости от уровня привитости демонстрирует зависимость от вакцинации — преобладающее большинство заболевших непривитые (рис. 4). Удельный вес привитых в структуре заболевших коклюшем составил $33,3 \pm 3,9\%$ в 2015 г. и $31,0 \pm 3,0\%$ в 2016 г., в основном за счет старших возрастных групп. Среди привитых младших возрастных групп, вовлеченных в эпидпроцесс, пре-



Рис. 4. Соотношение привитых и непривитых детей с коклюшем (%) в Самарской области в 2012–2016 гг. (Управление Роспотребнадзора по Самарской области)

обладают привитые с нарушением сроков вакцинации и привитые не полностью.

Большинство ($99,5 \pm 0,04\%$) случаев коклюша в Самарской области в 2015–2016 гг. зарегистрировано среди детей (табл. 1, 2, 3). Наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдается среди непривитых детей до 1 года ($35,5 \pm 3,1\%$) и школьников 7–14 лет, утративших поствакцинальный иммунитет ($23,9 \pm 2,8\%$), суммарная доля которых в структуре заболеваемости составляет более 50%. Заболеваемость взрослых регистрировалась на низком уровне ($0,5 \pm 0,13\%$), что не отражает реальной эпидемической картины вследствие стертости клиники и низкого уровня обследования. При целенаправленном, тщательном сборе эпидемиологического анамнеза более чем в 70% случаев удастся выявить источник инфекции — это родители, старшие дети, длительно кашляющие бабушки и дедушки.

Клиническая картина коклюша в современных условиях проанализирована нами на основании изучения 312 историй болезни детей, находившихся на лечении в Самарской городской больницы №5 в 2012–2016 гг.

Таблица 1

Повозрастная заболеваемость коклюшем в 2015–2016 гг. и уровень охвата прививками заболевших (Управление Роспотребнадзора по Самарской области)

Возраст	Удельный вес в структуре заболевших: абс. /%±m	Охват прививками: абс. /%±m
До 1 года	138/35,5±3,1	3/2,2±3,5
1–2 года	68/17,5±2,5	9/13,2±4,1
3–6 лет	76/19,5±2,6	25/32,9±5,4
7–14 лет	93/23,9±2,8	52/55,9±5,1
Подростки	12/3,1±2,2	11/91,6±8,7
Взрослые	2/0,5±0,13	1/50,0±35,4
Всего	389/100	101/26,0±2,2

Таблица 2

**Достоверность разности заболеваемости коклюшем в зависимости от возраста
в 2015–2016 гг. (значения χ^2 и P)**

Возраст	До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	Подростки
До 1 года	—	$\chi^2=10,3$; P=0,002	$\chi^2=9,2$; P=0,003	$\chi^2=4,0$; P=0,040	$\chi^2=24,5$; P=0,001
1–2 года	$\chi^2=10,3$; P=0,002	—	$\chi^2=0,0$; P=1,00	$\chi^2=1,1$; P=0,289	$\chi^2=3,1$; P=0,076
3–6 лет	$\chi^2=9,2$; P=0,003	$\chi^2=0,0$; P=1,00	—	$\chi^2=0,8$; P=0,378	$\chi^2=3,8$; P=0,050
7–14 лет	$\chi^2=4,0$; P=0,040	$\chi^2=1,1$; P=0,289	$\chi^2=0,8$; P=0,378	—	$\chi^2=8,8$; P=0,004
Подростки	$\chi^2=24,5$; P=0,001	$\chi^2=3,1$; P=0,076	$\chi^2=3,8$; P=0,050	$\chi^2=8,8$; P=0,004	—

Жирным выделены достоверные разности заболеваемости коклюшем в зависимости от возраста, нежирные показатели — разность математически недостоверна.

Таблица 3

**Достоверность разности уровня охвата прививками заболевших
в зависимости от возраста в 2015–2016 гг. (значения χ^2 и P)**

Возраст	До 1 года	1–2 года	3–6 лет	7–14 лет	Подростки
До 1 года	—	$\chi^2=2,2$; P=0,137	$\chi^2=18,3$; P=0,0005	$\chi^2=57,8$; P=0,0005	$\chi^2=3,0$; P=0,085
1–2 года	$\chi^2=2,2$; P=0,137	—	$\chi^2=7,9$; P=0,006	$\chi^2=41,6$; P=0,0005	$\chi^2=0,001$; P=1,00
3–6 лет	$\chi^2=18,3$; P=0,0005	$\chi^2=7,9$; P=0,006	—	$\chi^2=14,3$; P=0,001	$\chi^2=6,8$; P=0,010
7–14 лет	$\chi^2=57,8$; P=0,0005	$\chi^2=41,6$; P=0,0005	$\chi^2=14,3$; P=0,001	—	$\chi^2=39,3$; P=0,0005
Подростки	$\chi^2=3,0$; P=0,085	$\chi^2=0,001$; P=1,00	$\chi^2=6,8$; P=0,010	$\chi^2=39,3$; P=0,0005	—

Жирным выделены достоверные разности заболеваемости коклюшем в зависимости от возраста, нежирные показатели — разность математически недостоверна.

Среди госпитализированных больных преобладали дети первого года жизни — $57,7 \pm 2,8\%$ (180 из 312 детей), дети от 1 до 2 лет составили $10,9 \pm 1,8\%$ (34 ребенка из 312) ($\chi^2=149,5$; P=0,0005). В целом, дети первых двух лет жизни составляли большинство (214 — $68,6 \pm 2,6\%$) ($\chi^2=84,8$; P=0,0005) (табл. 4). Отмечен рост числа заболевших детей первого полугодия жизни — 82 ребенка ($26,3 \pm 2,5\%$). Возраст самого маленького пациента на момент госпитализации был 28 дней, а самого старшего — 12 лет.

Чаще болели городские жители (256 — $82,0 \pm 2,2\%$), дети из сельской местности госпитализировались реже (56 детей — $18,0 \pm 2,2\%$).

Большинство детей, лечившихся в стационаре, были не привиты ($59,8 \pm 2,8\%$) или привиты не полностью, с нарушением графика ($25,1 \pm 2,5\%$). Остальные $15,1 \pm 2,0\%$ детей были привиты. Это

были дети старше 6–7 лет, у которых с момента вакцинации прошло 5–10 лет ($\chi^2=95,2$; P=0,0005). Заболевание у них протекало в более легкой форме.

Как правило, дети поступали в стационар позже 5–6-го дня после начала заболевания, в периоде спазматического кашля ($94,6 \pm 1,2\%$). В катаральный период, когда изоляция больных и антибактериальная терапия наиболее эффективны, было госпитализировано лишь $5,4 \pm 1,2\%$ пациентов ($\chi^2=158,4$; P=0,0005). У $53,3 \pm 2,8\%$ к моменту госпитализации заболевание длилось до 2 недель, а у $13,2 \pm 1,9\%$ длительность заболевания составляла свыше 3 недель ($\chi^2=34,4$; P=0,0005). Поздняя постановка диагноза говорит об отсутствии настороженности педиатров в отношении диагноза «коклюш» и, возможно, нехватке знаний клинико-лабораторных особенностей данной инфекции, что подтверждается боль-

Таблица 4

**Распределение по возрасту детей с коклюшем, лечившихся в Самарской городской больнице № 5
в период 2012–2016 гг.**

Год	Число детей абс. /%±m	До 1 года абс. /%±m	От 1 до 2 лет абс. /%±m	Старше 2 лет абс. /%±m
2012	56/17,9±2,2	32/57,1±6,6	5/8,9±3,8	19/34,0±6,3
2013	27/8,7±1,6	7/25,9±8,4	1/3,7±3,8	19/70,4±8,8
2014	27/8,7±1,6	20/74,1±8,4	2/7,4±4,9	5/18,5±7,5
2015	99/31,7±2,6	54/54,5±5,0	15/15,2±3,5	30/30,3±4,6
2016	103/33,0±2,6	67/65,05±4,6	11/10,67±3,0	25/23,8±4,2
Итого	312/100,0	180/57,7±2,8	34/10,9±1,8	98/31,4±2,6

шим процентом расхождения направительного и окончательного клинического диагнозов (в 242 из 312 случаев — $77,6 \pm 2,3\%$). Дети поступали в стационар с диагнозами: бронхит, трахеобронхит, пневмония, ОРВИ с синдромом бронхиальной обструкции.

Источник инфицирования при целенаправленном сборе эпидемиологического анамнеза удалось выявить у 268 ($85,9 \pm 2,1\%$) больных. В основном, это кашляющие старшие дети в семье, одноклассники, родители и другие родственники.

Чаще заболевание у детей протекало в средне-тяжелой форме ($92,3 \pm 1,5\%$) (табл. 5), что характеризовалось частыми приступами кашля (от 16 до 25 раз в сутки) или более редкими, но тяжелыми приступами, частыми репризами и заметными ухудшениями общего состояния. Катаральный период был непродолжительным, в среднем составлял 7–9 дней, спазматический период 5 недель и больше. Появлялись изменения поведения и самочувствия больного, отмечалось повышение психической возбудимости, раздражительность, слабость, вялость, нарушения сна. Приступы кашля затяжные, сопровождались цианозом лица и вызывали утомление ребенка. Явления гипоксии иногда сохранялись и вне приступов кашля. Почти постоянно наблюдалась одутловатость лица, появлялись признаки геморрагического синдрома. В легких нередко выслушивались сухие и разнокалиберные влажные хрипы, которые исчезали после приступов кашля и снова появлялись спустя короткое время. С большим постоянством выявляли изменения со стороны белой крови: лейкоцитоз до $20-30 \times 10^9/\text{л}$, абсолютное и относительное увеличение лимфоцитов при нормальной или сниженной СОЭ.

Тяжелые формы коклюша отмечались, как правило, у детей первых месяцев жизни ($5,5 \pm 1,5\%$) (см. табл. 5). Для тяжелых форм заболевания была характерна более значительная выраженность и

многообразие клинических проявлений. Частота приступов кашля достигала 30 приступов в сутки и более. Катаральный период, как правило, был укорочен до 3–5 дней. С наступлением спазматического периода общее состояние детей значительно нарушалось, наблюдалось снижение массы тела, дети становились вялыми, отмечалась инверсия сна. Приступы кашля были длительными и сопровождались цианозом лица. На фоне нарастающей гипоксии развивалась дыхательная, а позднее и сердечно-сосудистая недостаточность. У 11 детей первых месяцев жизни возникали остановки дыхания — апноэ, связанные с перевозбуждением дыхательного центра и спастическим состоянием дыхательной мускулатуры. В 2 случаях наблюдалась «коклюшная энцефалопатия», сопровождаемая судорогами клонического и клонико-тонического характера, угнетением сознания.

Аускультативная картина у детей соответствовала клиническим проявлениям «коклюшного легкого». В спазматическом периоде чаще наблюдались симптомы нарушений сердечно-сосудистой системы: тахикардия, повышение кровяного давления, одутловатость лица, иногда отеки на кистях и стопах, питехии на лице и верхней части туловища, кровоизлияние в склеры, носовые кровотечения. В большинстве случаев, наблюдались изменения со стороны крови, а именно — выраженный лейкоцитоз — до $40-80$ на $10^9/\text{л}$. Удельный вес лимфоцитов составлял до 70–80% при нормальной СОЭ.

Легкие формы коклюша отмечались редко, лишь у 7 детей ($2,2 \pm 1,4\%$). Разность с частотой встречаемости тяжелых форм статистически недостоверна ($\chi^2 - 1,17$; $P - 0,27$). Все дети были школьного возраста, от 7 до 12 лет, ранее привитые. Число приступов кашля не превышало 15 раз в сутки. Общее состояние нарушалось в незначительной степени. Катаральный период продолжался в среднем 10–14 дней, основным симптомом начинающегося

Таблица 5

Распределение по формам тяжести детей с коклюшем, лечившихся в Самарской городской больнице № 5 в период 2012–2016 гг.

Год	Число детей	Форма тяжести			χ^2	P
		Тяжелая абс. / % $\pm m$	Среднетяжелая абс. / % $\pm m$	Легкая абс. / % $\pm m$		
2012	56	15 / 26,8 $\pm 5,9$	41 / 73,2 $\pm 5,9$	0	21,3	<0,05
2013	27	1 / 3,7 $\pm 3,6$	26 / 96,3 $\pm 3,6$	0	42,7	<0,05
2014	27	1 / 3,7 $\pm 3,6$	26 / 96,3 $\pm 3,6$	0	42,7	<0,05
2015	99	0	99 / 100 $\pm 0,0$	0	—	—
2016	103	—	96 / 93,2 $\pm 2,5$	7 / 6,8 $\pm 2,5$	150,4	<0,05
Итого	312	17 / 5,5 $\pm 1,5$	288 / 92,3 $\pm 1,5$	7 / 2,2 $\pm 1,4$	144,6	<0,05
					159,0	<0,05
					1,17	0,27

Стрелками показаны группы, которые сравниваются между собой, и соответствующие значения χ^2 и P.

коклюша был кашель, обычно сухой, в половине случаев — навязчивый, наблюдался чаще ночью или перед сном. Самочувствие ребенка и его поведение, как правило, не менялись. Кашель постепенно усиливался, приобретал упорный, навязчивый, затем приступообразный характер, и болезнь переходила в спазматический период. Рвота при отдельных приступах кашля возникала редко. Более постоянным симптомом была небольшая отечность лица и особенно век. При аускультации выявлялось жесткое дыхание. Хрипы, как правило, не выслушивались. В анализах крови наблюдалась тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов и лимфоцитов. Однако сдвиги были незначительны.

Несмотря на легкую форму, спазматический период сохранял значительную продолжительность и составлял в среднем 3–3,5 недели. В периоде разрешения, продолжавшемся 1–2 недели, кашель терял свой типичный характер, становился реже и легче.

Специфические осложнения коклюша: остановка и задержка дыхания, геморрагический синдром (кровоизлияния в склеру и под кожу, носовые кровотечения), острые пневмонии, нарушения мозгового кровообращения отмечались нечасто ($13,1 \pm 1,9\%$ у 41 из 312 детей), преимущественно у детей до 1 года и при тяжелой форме заболевания.

Имеется зависимость между тяжестью коклюша и уровнем привитости. Тяжелая форма коклюша в 2013–2014 гг. регистрировалась только у непривитых детей. В 2015–2016 гг. тяжелых форм зарегистрировано не было, что, возможно, связано с низкой вирулентностью циркулирующих серотипов коклюша и ранним обращением за медицинской помощью.

Для лабораторного подтверждения диагноза использовались бактериологические, серологические (РПГА и ИФА) и молекулярно-генетические (ПЦР) методы.

До 2014 г., согласно постановлению Главного государственного санитарного врача РФ от 30 апреля 2003 г. № 84 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.1320-03» («Профилактика коклюшной инфекции»), для подтверждения диагноза коклюша использовались бактериологический и серологический методы (РПГА — в «парных» сыворотках). С выходом Санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3162-14 («Профилактика коклюша») с марта 2014 г. широко используется серологический метод ИФА с третьей недели болезни и молекулярно-генетический метод (ПЦР) на любых сроках от начала заболевания.

В тех случаях, когда диагноз не подтверждался ни одним из специальных методов исследования, он выставлялся комиссионно на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных.

В наших условиях бактериологический метод подтверждения диагноза был отрицательным у

всех (100%) пролеченных больных, т.к. исследование проводилось позже 2–3 недели, в период спазматического кашля (рис. 5).

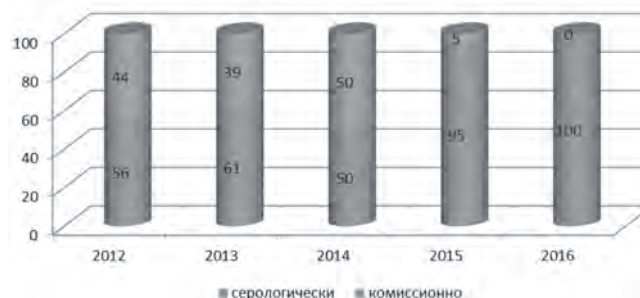


Рис. 5. Подтверждение диагноза коклюш у детей (%), лечившихся в Самарской городской больнице № 5 в период 2012–2016 гг.

Методом РПГА диагноз подтвержден в $89,0 \pm 4,2\%$ случаев в 2012 г., в $88,0 \pm 6,2\%$ — в 2013 г., в $21,0 \pm 7,8\%$ — в 2014 г. С 2014 г. $79,4 \pm 2,7\%$ диагнозов детям, находившимся на лечении, подтверждено методом ИФА и в $20,6 \pm 2,7\%$ — методом ПЦР. Комиссионно диагноз обсуждался лишь в 2 случаях. Всего диагноз был поставлен комиссионно в 42 случаях ($13,4 \pm 1,9\%$).

Всем детям проводилось лечение по общепринятому протоколу, включающему антибактериальную терапию, патогенетическую, иммунокорректирующую, симптоматическую терапию, назначение пробиотиков, кислородотерапию. Все пациенты были выписаны из стационара с улучшением. Летальных исходов не было.

Выводы

1. Несмотря на 95–98% охват прививками, в течение последних лет наблюдается подъем заболеваемости коклюшем,
2. Сохраняется сезонность (по-прежнему имеет место осенне-зимний характер регистрации случаев заболевания).
3. Среди наблюдавшихся детей преобладают дети первого года жизни ($57,8 \pm 2,8\%$ — 180 из 312 детей). Возросло число детей первого полугодия жизни — от 28 дней до 6 месяцев ($26,3 \pm 4,1\%$, 83 ребенка).
4. Среди заболевших большинство — дети, не привитые от коклюша.
5. Среди заболевших привитых детей в подавляющем большинстве ($77,8 \pm 2,3\%$) были дети от 7 лет и старше.
6. Клиническая картина заболевания остается типичной с классическим течением катарального и спазматического периодов. Преобладают среднетяжелые формы заболевания ($92,3 \pm 1,5\%$ — 288 из 312 детей). Тяжелые формы отмечаются у детей первых месяцев жизни ($5,5 \pm 1,3\%$ — у 17 из 312 детей).

7. Осложнения отмечались в основном у непривитых детей первого года жизни ($13,0 \pm 1,9\%$). Наиболее частыми осложнениями являлись пневмонии и апноэ.

8. Имеет место гиподиагностика коклюша в амбулаторных условиях. Инфекция нередко протекает под маской ОРВИ, при этом чувствительность бактериологического метода диагностики равна нулю. Расхождение направительного и клинического диагнозов остается значительным ($77,6 \pm 2,3\%$)

9. Из серологических методов подтверждения диагноза «коклюш» наиболее достоверным является ИФА с 3-й недели болезни и ПЦР в любые сроки от начала заболевания.

10. Указанные эпидемиологические и клинические особенности течения коклюша свидетельствуют о необходимости дальнейшего совершенствования методов экспресс-диагностики, этиопатогенетического лечения и специфической профилактики.

Литература

1. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко, С.М. Харит, Н.Н. Курова, Г.Я. Ценева. — М.: Комментарий, 2014. — 176 с.
2. Попова, О.П. Коклюш у детей: клинико-иммунологические аспекты, диагностика и лечение: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук / О.П. Попова. — М., 2014. — 48 с.
3. Северина, Е.А. Современные тенденции заболеваемости коклюшем, лечение и профилактика / Е.А. Северина, А.Я. Миндлина // Лечащий врач. — 2012. — № 10. — С. 36–39.
4. Таточенко, В.К. Коклюш-недоуправляемая инфекция / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — Т. 13, № 2. — С. 78–82.
5. Борисова, О.Ю. Молекулярно-генетические особенности структуры генов патогенности возбудителей коклюша и дифтерии; совершенствование лабораторной диагностики при этих инфекциях: дисс. ... д-ра мед. наук / О.Ю. Борисова. — М., 2009. — 257 с.
6. Тюкавкина, С.Ю. Коклюш: Эпидемиология, биологические свойства *Bordetella pertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики / С.Ю. Тюкавкина, Г.Г. Харсеева // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 50–59.
7. Панасенко, Л.М. Коклюш детей / Л.М. Панасенко, Е.И. Краснова, А.В. Васюнина // Лечащий врач. — 2011. — № 10. — С. 55.

References

1. Babachenko I.V. Koklyush u detey / I.V. Babachenko. S.M. Kharit. N.N. Kurova. G.Ya. Tseneva. — M.: Kommentariy. 2014. — 176 s.
2. Popova O.P. Koklyush u detey: kliniko-immunologicheskiye aspekty, diagnostika i lecheniye: avtoref. diss. ... d-ra med. nauk / O.P. Popova. — M., 2014. — 48 s.
3. Severina E.A. Sovremennyye tendentsii zabolevayemosti koklyushem. lecheniye i profilaktika / E.A. Severina. A.Ya. Mindlina // Lechashchiy vrach. — 2012. — № 10. — S. 36-39.
4. Tatochenko V.K. Koklyush-nedoupravlyayemaya infektsiya / V.K. Tatochenko // Voprosy sovremennoy pediatrii. — 2014. — T. 13, № 2. — S. 78-82.
5. Borisova O.Yu. Molekulyarno-geneticheskiye osobennosti struktury genov patogennosti vzbuditeley koklyusha i difterii; sovershenstvovaniye laboratornoy diagnostiki pri etikh infektsiyakh: diss. ... d-ra med. nauk / O.Yu. Borisova. — M., 2009. — 257s.
6. Tyukavkina S.Yu. Koklyush: Epidemiologiya, biologicheskiye svoystva Bordetella pertussis. printsipy laboratornoy diagnostiki i spetsificheskoy profilaktiki / S.Yu. Tyukavkina. G.G. Kharseyeva // Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. — 2014. — T. 19, № 4. — S. 50-59
7. Panasenko L.M. Koklyush detey / L.M. Panasenko. E.I. Krasnova. A.V. Vasyunina // Lechashchiy vrach. — 2011. — № 10. — S. 55

Авторский коллектив

Гасилина Елена Станиславовна — заведующая кафедрой детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Китайчик Сергей Михайлович — главный врач Самарской городской больницы № 5, к.м.н.; доцент; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru

Горелова Ирина Александровна — заместитель начальника отдела эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Кабанова Наталья Павловна — заместитель главного врача по медицинской части Самарской городской больницы № 5, к.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: natk1004@mail.ru

Федосеева Ольга Александровна — заведующая детским инфекционным отделением № 1 Самарской городской больницы № 5; тел.: 8(846)994-75-38; e-mail: mmugb5@samtel.ru

Богоявленская Ирина Юрьевна — врач-педиатр Самарской городской больницы № 5, к.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: mmugb5@samtel.ru

Ревтович Ольга Михайловна — врач-эпидемиолог Самарской городской больницы № 5; тел.: 8(846)994-75-38; e-mail: mmugb5@samtel.ru

Бочкарева Наталия Михайловна — доцент кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: nat.177@mail.ru

Санталова Галина Владимировна — заведующая кафедрой факультетской педиатрии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: gasilinaes@mail.ru

Франк Анна Андреевна — аспирант кафедры детских инфекций Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)994-75-38, e-mail: frankan@rambler.ru

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕЗАДЕНИТОВ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Д.Д. Арутюнова¹, К.Т. Умбетова¹, Ю.Г. Пархоменко², О.А. Тишкевич², Е.В. Волчкова¹,
С.Г. Пак¹

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

² Инфекционная клиническая больница № 2, Москва, Россия

Difficulties of differential diagnostics of mesadenitis in HIV-infection patients

D.D. Arutyunova¹, K.T. Umbetova¹, Yu.G. Parchomenko², O.A. Tishkevich², E.V. Volchkova¹, S.G. Pak¹

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

² Infectious Clinical Hospital № 2, Moscow, Russia

Резюме

Развитие мезентериального лимфаденита характерно для больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. Целью нашего исследования являлась расшифровка этиологии лимфаденита у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний. Проведен анализ историй болезней 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с применением статистической обработки. В статье представлены примеры, характеризующие полиморфизм клинических вариантов развития мезаденита у ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии 4В, развившегося в результате воздействия различных этиологических факторов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, туберкулез, мезентериальный лимфаденит, микобактериоз, лимфома.

Abstract

The development of mesenteric lymphadenitis is typical for patients with HIV infection at the stage of secondary diseases. The purpose of our study is to decipher the etiology of lymphadenitis in patients with HIV infection at the stage of secondary diseases. The analysis of disease histories of 113 HIV infection patients at the stage of secondary diseases with the use of statistical processing was carried out. The article presents examples that characterize the polymorphism of clinical variants of the development of mesadenitis in HIV-infected patients with stage 4B, which has developed as a result of the influence of various etiological factors.

Key words: HIV infection, mesenteric lymphadenitis, tuberculosis, mycobacteriosis, lymphoma.

Введение

По оценкам ВОЗ и ЮНЭЙДС, в конце 2015 г. в мире насчитывалось 36,7 миллионов человек с ВИЧ-инфекцией, 1,2 миллиона человек умерли от причин, связанных с ВИЧ [1]. В 2015 г. туберкулезом заболели 10,4 миллиона человек, 1,8 миллиона человек (в том числе 0,4 миллиона человек с ВИЧ) умерли от этой болезни [1]. Летальность от туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией колеблется от 22 до 34% [2]. После подавления активной микобактериальной инфекции у 30% ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдается рецидив заболевания. В России среди заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию, туберкулез является одним из наиболее частых и развивается у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции более чем в 50% случаев [3]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции при снижении уровня CD4-лимфоцитов менее 100 кл/мл туберкулез (ТБ) зачастую имеет молниеносное течение, что приводит в большинстве случаев к отсутствию эффекта от этиотропной терапии [4] на фоне сложности диагностики ТБ у больных данной группы [5]. Туберкулез имеет внелегочную ло-

кализацию в 50 – 70% случаев на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, что крайне затрудняет диагностику у этих больных и дополнительно усугубляется низкой частотой бактериовыделения [6], к тому же морфологическая картина туберкулезного воспаления по мере углубления иммунодефицита теряет черты специфичности [7]. Большинство авторов описывают «атипичность» клинических проявлений туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, при этом отмечается высокая частота поражения лимфатической системы [8, 9].

Важно отметить, что большинство авторов, прослеживая динамику течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией, ограничивались только периодом основного курса лечения [10]. Данных об отдаленных результатах наблюдения за больными сочетанной инфекцией в доступной отечественной литературе мы не встретили.

У ВИЧ-инфицированных пациентов в 30% случаев регистрируется МАК-инфекция (комплекс *Mycobacterium avium*) при снижении количества лимфоцитов CD4 менее 50 кл/мл, у 42% из них отмечается мезентериальная лимфаденопатия,

с формированием абсцессов, что требует дифференциации от аденопатии другой этиологии [11]. Мезентериальная лимфаденопатия у пациентов с МАК часто бывает обширной, особенно при длительно текущем заболевании с образованием массивных конгломератов лимфоузлов. Исключение МАК-инфекции необходимо, так как зачастую именно она приводит к летальному исходу у пациентов ВИЧ-инфекцией на стадии 4В [12].

Заболевания, вызываемые атипичными нетуберкулезными микобактериями (НТМ), характеризуются сходной с туберкулезом клинико-рентгенологической картиной, но требуют применения схем лечения, отличных от химиотерапии туберкулеза, из-за высокой резистентности НТМ к противотуберкулезным препаратам [13]. Перед микобактериологическими лабораториями стоят важные задачи по раннему выявлению и идентификации микобактерий туберкулезного (МБТ) комплекса и НТМ. Это необходимо для своевременного проведения мероприятий по предотвращению распространения инфекции и назначения адекватной терапии [14].

К сожалению, в нашей стране в абсолютном большинстве регионов отсутствуют методические возможности, которые позволили бы реально идентифицировать вид атипичных нетуберкулезных микобактерий, установить диагноз микобактериоза и назначить своевременное лечение [14]. Одной из важнейших задач в изучении туберкулеза и нетуберкулезных микобактерий является оптимизация методов выявления микобактерий в тканях и морфологическая диагностика туберкулеза, а также разработка единой (клинической, патогенетической и морфологической) классификации туберкулеза [15].

У людей с ВИЧ-инфекцией значительно повышен риск развития злокачественных новообразований, даже когда ВИЧ-инфекция успешно контролируется антиретровирусными препаратами. Неходжкинская лимфома (НХЛ) считается СПИД-ассоциированным состоянием, и эта болезнь в настоящее время является самым распространенным видом злокачественных поражений у ВИЧ-инфицированных пациентов. Ряд авторов отмечают повышенный риск развития НХЛ при низком уровне CD 4 Т-лимфоцитов [16, 17]. Лимфомы, связанные с терминальной стадией ВИЧ-инфекции, почти всегда имеют В-клеточное происхождение [18], и у больных СПИДом риск развития В-клеточных лимфом в 15 раз выше, чем у населения в целом [19].

Гистологическая классификация В-клеточных лимфом включает: диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому, первичную экссудативную лимфому, первичную В-клеточную лимфому ЦНС, лимфому Беркитта и болезнь Ходжкина. [19]. Классификация злокачественных опухолей кроветворной и лимфоидной ткани ВОЗ 2008 г. вы-

деляет пять наиболее часто встречающихся лимфом: лимфома Беркитта, диффузная В-клеточная крупноклеточная, в том числе лимфомы ЦНС, первичная лимфома серозных полостей, плазмобластная лимфома, лимфома Ходжкина [20].

Вероятность возникновения большинства лимфом, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией, возрастает по мере снижения количества лимфоцитов CD4. Исключением является болезнь Ходжкина, что, возможно, объясняет увеличение показателей заболеваемости лимфогранулематозом среди ВИЧ-инфицированных в эпоху АРТ [19].

СПИД-ассоциированная лимфома Беркитта также может развиваться в присутствии относительно высоких показателей количества CD4 лимфоцитов [21]. Напротив, диффузная В-крупноклеточная лимфома обычно формируется позже, у пациентов с более низким числом CD4 лимфоцитов [22]. Первичная лимфома центральной нервной системы встречается при количестве лимфоцитов CD4 менее 50 кл/мкл [23].

Исследования, проведенные в Англии, показали, что заболеваемость СПИД-ассоциированными НХЛ за последние годы существенно не изменилась, но лимфома стала более распространенной в качестве исходного СПИД-определяющего состояния [18].

Патогенез НХЛ у больных ВИЧ-инфекцией на терминальной стадии является сложным и может быть связан с нарушением иммунного надзора, вирусной инфекцией, генетическими изменениями, хронической антигенной стимуляцией и дисрегуляцией синтеза цитокинов [24]. Последствия прогрессирования ВИЧ-инфекции могут носить косвенный характер, путем изменения иммунных реакций, но и не исключают возможные прямые эффекты через секретируемые вирусные белки [25].

Даже при своевременной этиотропной терапии ВИЧ медиана выживаемости у больных с первичной лимфомой серозных полостей составляет 2–3 месяца; с диффузной В-крупноклеточной лимфомой — около 21 месяца; с первичной лимфомой ЦНС — 3,5 месяца [26].

Лимфомы, связанные со СПИДом, состоят почти исключительно из низкодифференцированных опухолевых В-клеток. Среди них В-крупноклеточная лимфома является вторым наиболее распространенным гистологическим подтипом, встречающимся у ВИЧ-инфицированных, и составляет 80% случаев. Оставшиеся 20% ВИЧ-ассоциированной НХЛ включают в себя небольшие недифференцированные клеточные лимфомы, такие как лимфома Беркитта [27].

Все вышеизложенное определяет актуальность и необходимость разработки комплекса методов своевременной идентификации природы мезентериального лимфаденита у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с

применением всех имеющихся в настоящее время технических возможностей.

Цель исследования — анализ расшифровки этиологии лимфаденита у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний.

Задача исследования — провести анализ расшифровки этиологии лимфаденита у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний с применением статистической обработки полученных данных.

Материалы и методы

Проанализированы истории болезни 113 больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний: 4А — 1 (0,88%), 4Б — 28 (24,78%) и 4В — 84 (74,34%) пациента, находившихся на стационарном лечении в Инфекционной клинической больнице (ИКБ) №2 ДЗМ, 37 женщин и 76 мужчин. Средний возраст больных составил $36,61 \pm 6,3$ лет. Больным проведено комплексное обследование согласно стандартам [28]: рентгенография органов дыхания, компьютерная томография органов дыхания и брюшной полости, бронхоскопия, УЗИ органов брюшной полости, результаты ПЦР-диагностики плазмы крови, бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), ликвора, мокроты, бактериологическое исследование кала, мочи, мокроты, крови, биопсия лимфатических узлов.

Результаты и обсуждение

Из 113 обследованных больных у 76 была выявлена лимфоаденопатия, причем у 24 (21,2%) выявлена периферическая лимфоаденопатия, у 20 (17,7%) — центральная лимфоаденопатия и у 32 (28,4%) — центральная и периферическая лимфоаденопатии. При анализе иммунного статуса установлено, что среднее количество CD4-лимфоцитов составило $109,82 \pm 15,3$ кл/мл при среднем значении вирусной нагрузки РНК ВИЧ — $905118,27 \pm 163839,6$ коп/мл. 34 (44,7%) больным из 76 врачом-фтизиатром на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных выставлен диагноз туберкулеза внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ), 3 (3,9%) — туберкулеза ВГЛУ, 6 (7,9%) туберкулеза внутрибрюшных лимфоузлов (ВБЛУ), 4 (5,3%) пациентам — туберкулеза кишечника и ВБЛУ, 2 (2,6%) — туберкулеза селезенки и ВБЛУ, 1 (1,3%) — туберкулеза печени и ВБЛУ, 8 (10,5%) — туберкулеза периферических лимфоузлов. После постановки диагноза «туберкулез» больные переводились в туберкулезную больницу для дальнейшего обследования и лечения. Морфологическое исследование мезентериальных лимфоузлов было проведено одному пациенту с МАК-инфекцией, одному пациенту с туберкулезом брыжеечных лимфатических узлов, у одного паци-

ента диагностирована множественная лимфома с поражением мезентериальных лимфоузлов на аутопсийном материале. Мезентериальная лимфоаденопатия неясного генеза выявлена у 14 (12,4%) пациентов при УЗ-обследовании и у 2 (1,8%) пациентов по данным компьютерной томографии (КТ).

Представляем клинические примеры, отражающие проблемы идентификации этиологических факторов, определивших развитие мезаденита у больных ВИЧ-инфекцией на стадии 4В.

Пример 1

Больная Т., 1987 года рождения, состоит на учёте по поводу ВИЧ-инфекции с 2005 г., АРТ не получает. При поступлении жалобы на снижение зрения левого глаза, чувство покалывания в конечностях, быструю потерю массы тела, жидкий стул до 4–5 раз в сутки более 1 месяца, слабость, подъёмы температуры тела до 38°C , дискомфорт в животе. При обследовании на момент госпитализации: в иммунном статусе количество CD4-лимфоцитов — 16 кл/мл (референсные значения 600–1900 кл/мл), вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 1 338 385 коп/мл; в гемограмме: гемоглобин — 93 г/л, эритроциты — $3,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $3,8 \times 10^9/\text{л}$; в ПЦР ДНК ЦМВ (количественное в клетках крови) — 1,9 Ig. Посев крови на стерильность — роста нет. Посев мочи на стерильность — роста нет. В анализах мочи, крови, кала на ВК МТБ не обнаружены. На КТ с контрастированием: выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфоаденопатия с формированием конгломератов в забрюшинной группе (рис. 1); маловыраженный выпотной перикардит, асцит. При колоноскопии органической патологии на осмотренных участках толстой кишки не выявлено.

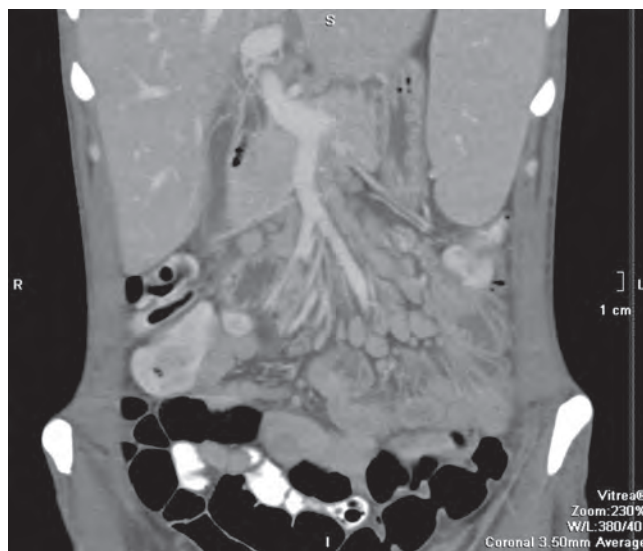


Рис. 1. КТ органов брюшной полости с контрастированием. Выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфоаденопатия

В стационаре больная получала антибиотики широкого спектра действия (бисептол 1920 мг — 4 раза в день, эритромицин 0,5 — 4 раза в день, цефтриаксон 1,0 в/м — 2 раза в день), цимевен 250 мг 2 раза в день в/в 21 день, начата АРТ (калетра 2 таб. 2 раза в день, зиаген 1 таб. 2 раза в день, эпивир 1 таб. 2 раза в день); эмпирически была назначена противотуберкулезная терапия (амикацин 1,0 в/м, ципросол 400 мг — 2 р/д в/в, этамбутол 1,2 г per os, пиразинамид 1,5 г per os, рифампицин 450 мг в/в). За время пребывания в стационаре в состоянии больной отмечалась положительная динамика: нормализовалась температура тела, улучшилось общее самочувствие. Пациентке для исключения генерализованного туберкулеза была проведена лапароскопия с биопсией мезентериального лимфоузла (рис. 2, 3).

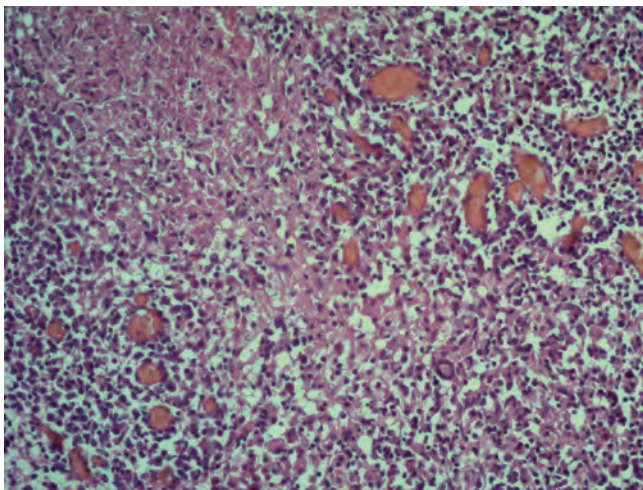


Рис. 2. Туберкулезный лимфаденит лимфатического узла. Рисунок лимфоузла стерт, определяются многочисленные очажки казеозного некроза со слабой эпителиоидноклеточной реакцией по периферии, единичные нечеткие многоядерные клетки Пирогова — Лангханса. Окраска гематоксилин — эозин, ув. $\times 400$

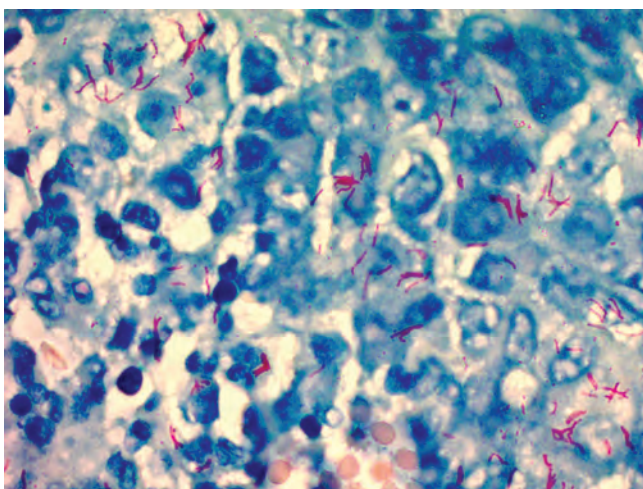


Рис. 3. При окраске по Цилю — Нильсену выявлены многочисленные кислотоустойчивые бактерии, ув. $\times 1000$

Больная консультирована фтизиатром, рекомендован перевод в туберкулезную больницу для дальнейшего обследования и лечения, где диагноз ТБ был подтвержден.

Существуют анатомические предпосылки к лимфогенному распространению микобактерий туберкулеза на отдаленные группы лимфатических узлов (шейные, лимфатические узлы брюшной полости), рассмотренные еще в 1952 г. в работах Д.А. Жданова. На основании анализа клинических проявлений и морфологической картины туберкулеза Л.Н. Савоненкова (2008 г.) установила последовательность вовлечения в воспалительный процесс органов грудной клетки и брюшной полости, тем самым подтвердив связь между этими анатомическими областями [29]. Определенный вклад в раннюю диагностику туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией может внести биопсия увеличенных периферических лимфоузлов, что может значительно улучшить качество жизни этих пациентов и улучшить прогноз [30].

Следовательно, у больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний часто вовлекаются в туберкулезный воспалительный процесс органы лимфатической системы, что и продемонстрировал клинический пример № 1.

Пример 2

Больной К., 1981 года рождения, ВИЧ-инфекция выявлена в 2006 г. На настоящий момент состоит на учете, получает АРТ. Впервые отметил ухудшение самочувствия с конца ноября 2011 г. в виде длительной лихорадки до $39-40^{\circ}\text{C}$ ежедневно. При поступлении: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы бледные, чистые. Множественные творожистые налеты на слизистой рта и ротоглотки. Увеличены паховые, переднешейные, заднешейные, надключичные, подключичные, внутрибрюшные лимфатические узлы. В легких дыхание жесткое, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18–20 в мин. Тоны сердца приглушены, ритмичные, систолический шум на верхушке, ЧСС 92 в мин, АД 110/70 мм рт. ст. Глотание и прохождение пищи по пищеводу болезненно. Живот мягкий, безболезненный. Печень выступает на 1 см ниже края реберной дуги, мягкая, гладкая, безболезненная. Селезенка увеличена, поперечник 10–11 см, безболезненная. Физиологические отправления в норме. Менингеальных знаков нет. Пациенту была назначена массивная антимикробная терапия (бисептол 1920 мг 2 раза в сутки в/в, цефтриаксон 4 г в сутки в/м в течение 10 дней, цiproфлоксацин 500 мг 2 раза в сутки 10 дней, флуконазол в разовой дозе 200 мг, далее 150 мг в течение 7 дней), дезинтоксикационная терапия (глюкозо-солевые растворы). Спустя 5 дней на фоне проводимой терапии исчезли творожистые налеты в ротоглотке,

однако отмечалось прогрессирующее увеличение печени и селезенки, появились отеки нижних конечностей, асцит, которые полностью регрессировали в результате назначения фуросемида 20 мг в/м однократно в течение 14 дней. В анализах: гемоглобин — 81 г/л, СОЭ до 130 мм/ч, лейкоциты от $0,9$ до $4,8 \times 10^9$ /л. в динамике, СД4 — 29 кл/мл (референсные значения 600-1900 кл/мл), вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 2213 коп/мл. В анализах мочи, крови, кала на ВК — микобактерии ТБ не обнаружены.

На рентгенографии органов грудной клетки при поступлении: диффузное усиление, обогащение легочного рисунка; левосторонняя полисегментарная интерстициальная пневмония. При повторном рентгенологическом исследовании через 10 дней установлено увеличение площади и интенсивности инфильтративных изменений, в обоих легких картина двусторонней интерстициальной пневмонии; увеличение ВГЛУ, что было расценено как Rg-картина, соответствующая специфическому воспалительному процессу (ТБ-?) в верхней доле левого легкого. Рекомендована консультация фтизиатра и КТ органов грудной клетки. На КТ в легочной ткани с обеих сторон множественные полиморфные по размерам и форме воздушные полости, диффузное усиление легочного рисунка, одиночные рассеянные очаги. Результаты КТ следовало дифференцировать между кистозной болезнью легких при терминальной стадии ВИЧ-инфекции и проявлениями гистиоцитоза. На КТ органов брюшной полости признаки спленомегалии, увеличение ВБЛУ. Больной консультирован фтизиатром, высказано предположение о наличии у пациента диссеминированного туберкулеза легких. Рекомендован перевод в специализированный стационар. Однако пациент отказывался от прохождения дальнейшего обследования. Спустя 6 месяцев, в августе 2012 г., больной был госпитализирован в туберкулезную клиническую больницу с диагнозом: туберкулез множественной локализации. В январе 2013 г. произведена лапаротомия с санацией ВБЛУ. Однако диагноз туберкулеза так и не был подтвержден специальными лабораторными методами исследования. С мая по август 2013 г. лечение в специализированном туберкулезном стационаре, диагноз к моменту выписки: микобактериоз множественной локализации с поражением верхней доли легкого, кишечника, ВБЛУ. С апреля 2014 г. пациент находился на амбулаторном лечении и получал комплексную терапию микобактериоза множественной локализации. В сентябре 2014 г. стал отмечать ухудшение самочувствия в виде повышения температуры тела до $37,6^\circ\text{C}$, вздутие и тянущие боли в животе, тошноту, периодическую рвоту, отеки нижних конечностей. Было проведено амбулаторное обследо-

вание: на КТ обнаружены признаки выраженной мезентериальной лимфаденопатии — конгломераты до 6–8 см (рис. 4).



Рис. 4. КТ органов брюшной полости с контрастированием. Выраженная мезентериальная и забрюшинная лимфаденопатия

При обследовании в стационаре: гемоглобин — 98 г/л, лейкоциты — $4,3 \times 10^9$ /л, эритроциты — $3,5 \times 10^{12}$ /л., СД4 — 145 кл/мл (референсные значения 600–1900 кл/мл). В анализах мочи, крови, кала на ВК — микобактерии ТБ не обнаружены. Пациенту проведена лапаротомия с биопсией лимфоузла. При гистологическом исследовании биоптата при окраске по Цилю — Нильсену кислотоустойчивые микобактерии (КУМ) не обнаружены; при исследовании биоптата методом ПЦР ДНК МБТ, avium комплекс не выявлены.

При повторном просмотре препарата в МНПЦ БТ дано заключение: казеозно-гнойное расплавление ткани представленной жировой клетчатки. Эмпирически пациенту была продолжена комплексная этиотропная терапия микобактериоза множественной локализации (рифамбутин 150 мг 1 раз в сутки, кларитромицин 500 мг 2 раза в сутки, этамбутол 1,2 г в сутки, левофлоксацин 500 мг в сутки) в течение 1 года, на которой отмечалась выраженная положительная клиническая и инструментальная динамика в виде улучшения общего самочувствия, нормализации температуры тела, по данным КТ — уменьшение размеров ВБЛУ.

В настоящее время клинических и инструментальных данных за наличие и прогрессирование микобактериоза у данного пациента не отмечено, терапия отменена.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует, что комплексное клинико-инструментальное исследование с учётом иммунного

статуса пациента с ВИЧ-инфекцией даже при отрицательных результатах специальных лабораторных анализов позволяет эмпирически поставить диагноз атипичного микобактериоза и назначить *ex-juvantibus* адекватную этиотропную терапию с положительным клиническим эффектом.

Для больных ВИЧ-инфекцией на стадии вторичных заболеваний выявленная распространенная полилимфоаденопатия зачастую требует проведения углубленного дифференциального диагностического поиска, о чем свидетельствует клинический пример № 3.

Пример 3

Больная Г., 1970 года рождения, поступила с жалобами на лихорадку, слабость, отеки лица. Из анамнеза: ухудшение состояния в течение 1 месяца — повышение температуры тела до 38–39°C, снижение массы тела, диспепсические расстройства. В обморочном состоянии госпитализирована в хирургическое отделение Городской клинической больницы по СМП. В стационаре впервые выявлена язвенная болезнь 12-перстной кишки, язва пищевода, эрозивный гастрит. Проводились необходимые лечебно-диагностические мероприятия. За время наблюдения в стационаре сохранялась фебрильная лихорадка. При обследовании на ВИЧ-инфекцию получен положительный иммуноблот, больная переведена в ИКБ № 2. В ИКБ № 2 прижизненно установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: лихорадка неясной этиологии в течение 1 месяца, двусторонняя полисегментарная пневмония неясной этиологии, потеря массы тела более 10%. Цирроз печени алиментарного генеза класс С по Чайлд — Пью. Лабораторно — анемия тяжелой степени, лейкопения, гипокоагуляция, повышение билирубиновых фракций, преобладание АСТ, гипопротеинемия. Онкомаркеры: СЕА — 2,15 (N 0–5,0 нг/мл), СА-125 — 56,30 (N 0–35,0 ед/мл), СА-15-3 — 49,6 (N 0–31,3 ед/мл). СД4 — 5 кл/мл, вирусная нагрузка РНК ВИЧ — 437981 коп/мл. На рентгенограмме органов грудной клетки: двусторонняя полисегментарная пневмония. По данным УЗИ органов брюшной полости: асцит, расширение воротной и селезеночной вен, двусторонний плеврит. На ЭХО-КГ: дополнительных наложений на клапанах нет, полости сердца не расширены, незначительное количество жидкости в полости перикарда. В стационаре пациентка получала: цефотаксим 1,0 3 раза в сутки 10 дней, ципрофлоксацин 400 мг 2 раза в сутки в/в 10 дней, с последующим виражом в связи — клинко-рентгенологической неэффективностью на ванкомицин 1,0 2 раза в/в 10 дней и меронем 1,0 3 раза в/в; свежезамороженную плазму, альбумин; противоязвенную терапию. За время пребывания в отде-

лении отмечалось прогрессирование печеночно-клеточной недостаточности, развитие геморрагического и отеочного синдромов, нарастание желтухи. Отрицательная Rg-картина легких в динамике. Консультирована фтизиатром, рекомендовано дообследование. Осмотрена торакальным хирургом, рекомендован Rg-контроль. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной продолжало ухудшаться, на 14-й день госпитализации состоялось кишечное кровотечение, пациентка была переведена в ОИТ, где на 23-й день пребывания в стационаре произошла остановка сердечной деятельности, констатирована биологическая смерть. На вскрытии установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний 4Б, фаза прогрессирования вне АРТ: диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением внутригрудных, забрюшинных, внутрибрюшных лимфоузлов, селезенки, надпочечников, печени, пищевода, тонкой и толстой кишки с формированием множественных язв (с иммуногистохимическим подтверждением) (рис. 5). Непосредственной причиной смерти явилась полиорганная недостаточность.

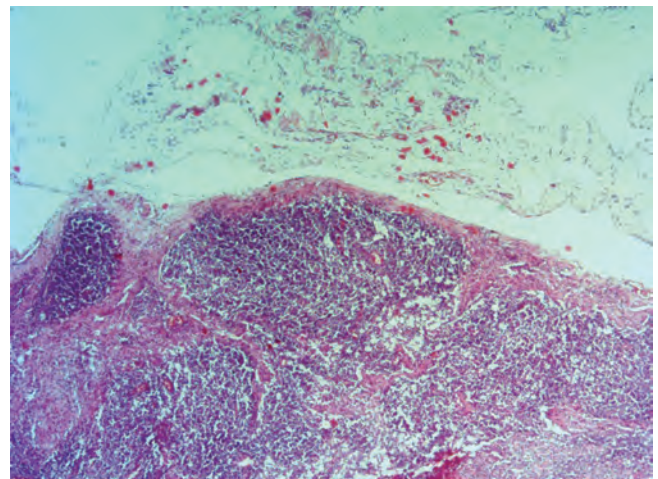


Рис. 5. В-крупноклеточная лимфома. Диффузный рост опухоли, состоящей из диффузно расположенных крупных лимфоидных клеток с выраженным атипизмом и полиморфизмом. Окраска гематоксилин — эозин, ув. × 20

Данный клинический пример демонстрирует быстрое развитие патологического процесса в результате позднего установления диагноза ВИЧ-инфекции при проведении инструментально-лабораторного исследования и отсутствия своевременного проведения КТ и биопсии лимфоузлов, что можно объяснить отсутствием единого алгоритма обследования больных с диагнозом «мезентериальная лимфоаденопатия».

Известно, что вирус иммунодефицита человека является причиной изолированной лимфоаденопатии в результате его прямого действия [25],

в тоже время у больных ВИЧ-инфекцией лимфоаденопатия зачастую развивается в результате присоединения вторичных заболеваний, что требует проведения расширенного диагностического поиска в короткие сроки.

Заключение

Таким образом, представленные нами клинические примеры свидетельствуют о разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений, обуславливающих развитие мезентериальной лимфоаденопатии у больных ВИЧ на стадии вторичных заболеваний. Учитывая на сегодняшний день тот факт, что стандарты обследования данной категории больных разработаны [29] и успешно применяются в США, странах Европы и России, возникает необходимость повышения образовательного уровня врачей и включение в программу аккредитации врачей всех специальностей вопросов клиники, диагностики ВИЧ-инфекции в условиях оказания первичной медицинской помощи как в поликлиническом, так и стационарном звене здравоохранения. Также необходимо у больных ВИЧ-инфекцией проводить морфогистологическое исследование с применением иммуногистохимического анализа биопсийного материала в ранние сроки заболевания и посмертно.

Литература

1. <http://www.who.int/features/qa/71/ru/>; Информационный бюллетень, Март 2017г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>
2. Murray J, Sonnenberg P, Nelson G, Bester A, Shearer S, Glynn J R. Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners. *AIDS* 2007; 21 (Suppl 6): S97-S104
3. Фролова, О.П. Организация фтизиатрической помощи больным ВИЧ-инфекцией / О.П. Фролова, В.А. Якубова // Проблемы туберкулеза. — 2005. — № 6 — С. 16–20.
4. Кравченко, А.В., Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией / А.В. Кравченко [и др.] // Тер. Архив. 1996. — Т. 68, №4. — С. 69–71.
5. Зими́на, В.Н. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у взрослых / В.Н. Зими́на, В.А. Кошечкин, А.В. Кравченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 224 с.
6. Особенности клинического течения генерализованного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-статуса пациента / М.О. Майорова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2011. — № 5. — С. 36–37.
7. Пархоменко, Ю.Г. Морфологические аспекты ВИЧ-инфекции / Ю.Г. Пархоменко [и др.]. — М.: Изд. «Литера», 2016, 162 с.
8. Щелканова, А.И. Особенности клинического течения и эффективность химиотерапии туберкулеза у ВИЧ-инфицированных лиц : автореф. дис. канд. мед. наук / А.И. Щелканова. — М., 2003 — 24 с.
9. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации / В.В. Покровский. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 128 с.
10. Оценка эффективности различных схем ВААРТ у больных ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / Г.Ф. Мошквич [и др.] // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. Бюллетень № 7. — М., 2009. — С. 77–78.
11. Пузырёва, Л.В. Заболевания органов дыхания при ВИЧ-инфекции (обзор) / Л.В. Пузырёва, А.Д. Сафонов, А.В. Мордык // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 17–25.
12. KohDM, Burn PR, Mathews G, Nelson M, Healy JC. Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients. *Can. Assoc. Radiol.* 2003; 54: p.45–50.
13. Cole T., Kewman D., Boninger M. Development of medical rehabilitation research in 20th-century America// *Am J Phys Med Rehabil.* 2005. -v. 84(12). — p.940-54.
14. Макарова, М.В. Выделение и идентификация нетуберкулезных микобактерий у пациентов фтизиатрических учреждений : диссертация доктора биологических наук / М.В. Макарова. — М., 2010. — 237 с.
15. Цинзерлинг, В.А. Морфологическая диагностика туберкулеза в современных условиях / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2015. — №3. — С. 3–9.
16. Silverberg M.J., Chao Ch., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D. et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12): 2551–9.
17. Мельникова, Е.А. Факторы риска формирования неходжкинской лимфомы у больных с коинфекцией ВИЧ и вирусным гепатитом С / Е.А. Мельникова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — № 5. — С. 4–8.
18. Muhammad A Mir, MD, FACP; Chief Editor: Emmanuel C Besa, MD. AIDS-Related Lymphomas. *Medscape, Drugs & Diseases, Hematology*, Dec 01, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1389907-overview>
19. Бартлетт Дж. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции / Дж. Бартлетт, Дж. Галлант, П. Фам. — М., 2009–2010. — 451с.
20. Поддубной, И.В. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. — М., 2016. 158 с.
21. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2003. Jun. 17(3): p.785-820.
22. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al, for the EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood.* 2001 Dec 1. 98(12): p.3406-12.
23. Powles T, Matthews G, Bower M. AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm. Infect.* 2000 Oct. 76(5): p.335-41.
24. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol.* 2003. Jan;4(1): p.22–9.
25. A Review of Human Carcinogens, Part B: Biological Agents. p.215-217. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; 2012. ISBN13 9789283213291 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-10.pdf>
26. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. (October 2001). «Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy». *Blood.* 98 (8): 2339–44.
27. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM: AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral

therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005. 23, p.4430 – 4438.

28. Стандарт медицинской помощи больным болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) при оказании специализированной помощи: Утв. приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 9 июля 2007 г. № 475.

29. Пантелеев, А. М. Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией : автореферат диссертации «Патогенез, клиника, диагностика и лечение туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» доктора медицинских наук: 14.01.16 / А.М. Пантелеев. — Санкт-Петербург, 2012. — 214 с.

30. Загдын, З.М. Биопсия лимфатических узлов может ускорить выявление туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией / З.М. Загдын [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 84 – 90.

References

1. <http://www.who.int/features/qa/71/ru/>; Информационный бюллетень, Март 2017г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/ru/>

2. Murray J, Sonnenberg P, Nelson G, Bester A, Shearer S, Glynn J R. Cause of death and presence of respiratory disease at autopsy in an HIV-1 seroconversion cohort of southern African gold miners. *AIDS* 2007; 21 (Suppl 6): p.97-104.

3. Frolova O.P., Yakubova V.A. Organization of phthisiatric care for people with HIV infection // *Problemy tuberkuleza*. 2005. - №6. 16-20s. (in Russian)

4. Kravchenko A.B., SHahgil'dyan V.I., YUrin O.G., i dr. // Tuberculosis in patients with HIV infection // *Ter. Arhiv*. 1996. - T.68, №4. 69-71s.

5. Zimina V.N., Koshechkin V.A., Kravchenko A.V. Tuberkulez i VICH-infekciya u vzroslyh. M. : GEHOTAR- Media, 2014. 224s.

6. Features of the clinical course of generalized tuberculosis depending on the patient's HIV status / M.O. Majorova i dr. // *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2011. - №5. - S.36-37.

7. Parhomenko YU.G., Erohin V.V., Zyuzya YU.R., Mazus A.I. Morfologicheskie aspekty VICH-infekcii. M. Izd. «Litera», 2016, 162 s.

8. Schelkanova A.I. Features of the clinical course and effectiveness of chemotherapy for tuberculosis in HIV-infected individuals: Avtoref. dis. kand. med. nauk. M., 2003. 24 s.

9. Pokrovskij V.V. VICH-infekciya i SPID. Klinicheskie rekomendacii. M.: GEHOTAR - Medic. - 2006. - 128 s.

10. G.F. Moshkovich i dr. // Evaluation of the effectiveness of various HAART regimens in patients with HIV infection and tuberculosis // *Problemy tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej*. Byulleten' № 7. M., 2009. 77-78s.

11. Puzyryova L.V., Safonov A.D., Mordyk A.V. Diseases of the respiratory system in HIV infection (review). *Zhurnal infektologii*. 2016, Tom 8, №2. 17-25s.

12. KohDM, Burn PR, Mathews G, Nelson M, Healy JC. Abdominal computed tomographic findings of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium avium intracellulare infection in HIV seropositive patients. *Can. Assoc. Radiol.* 2003; 54: p.45 – 50.

13. Cole T., Kewman D., Boninger M. Development of medical rehabilitation research in 20th-century America // *Am J Phys Med Rehabil*. 2005. -v. 84(12). - p.940-54.

14. Makarova M.V. Isolation and identification of nontuberculous mycobacteria in patients with TB facilities: dissertaciya doktora biologicheskikh nauk, Moskva, 2010. 237s.

15. Cinzerling V.A, Svistunov V.V., Karev V.E, Semenova N.YU. Morphological diagnosis of tuberculosis in modern conditions. *Arhiv patologii*, №3, 2015. 3-9s.

16. Silverberg M.J., Chao Ch., Leyden W.A., Xu L., Horberg M.A., Klein D. et al. HIV infection, Immunodeficiency, Viral Replication and the Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20 (12): 2551 – 9.

17. Mel'nikova E.L., Volchkova E.V., Ivannikov E.V., Ol'shanskij A.YA., Vdovina V.N., Parhomenko YU.G. Risk factors for non-Hodgkin's lymphoma in patients with HIV co-infection and viral hepatitis C. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni*. 2013, №5, 4-8s.

18. Muhammad A Mir, MD, FACP; Chief Editor: Emmanuel C Besa, MD. AIDS-Related Lymphomas. *Medscape, Drugs & Diseases, Hematology*, Dec 01, 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/1389907-overview>

19. Dzhon Bartlett, Dzhoehl Gallant, Pol Fam. Klinicheskie aspekty VICH-infekcii, 2009-2010. 451s.

20. Poddubnoj I.V., Savchenko V.G. Rossijskie klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu limfoproliferativnyh zabolevanij. 2016. 158s.

21. Knowles DM. Etiology and pathogenesis of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2003. Jun. 17(3): p.785-820.

22. Kirk O, Pedersen C, Cozzi-Lepri A, et al, for the EuroSIDA Study Group. Non-Hodgkin lymphoma in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood*. 2001 Dec 1. 98(12): p.3406-12.

23. Powles T, Matthews G, Bower M. AIDS related systemic non-Hodgkin's lymphoma. *Sex Transm. Infect.* 2000 Oct. 76(5): p.335-41.

24. Carbone A. Emerging pathways in the development of AIDS-related lymphomas. *Lancet Oncol.* 2003. Jan;4(1): p.22 – 9.

25. A Review of Human Carcinogens, Part B: Biological Agents. p.215-217. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: World Health Organization International Agency for Research on Cancer; 2012. ISBN13 9789283213291 <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-10.pdf>

26. Besson C, Goubar A, Gabarre J, et al. (October 2001). «Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy». *Blood*. 98 (8): 2339 – 44.

27. Lim ST, Karim R, Nathwani BN, Tulpule A, Espina B, Levine AM: AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: significant differences in survival with standard chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005. 23, p.4430 – 4438.

28. Standart medicinskoj pomoshchi bol'nym boleznyu, vyzvannoj virusom immunodeficitа cheloveka (VICH) pri okazanii specializirovannoj pomoshchi: Utv. prikazom Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya Rossijskoj Federacii ot 9 iyulya 2007 g. № 475.

29. Panteleev A. M. Pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with HIV infection: Avtoreferat dissertacii «Patogenez, klinika, diagnostika i lechenie tuberkuleza u bol'nyh VICH-infekciej» doktora medicinskih nauk: 14.01.16, Sankt-Peterburg, 2012. 214 s.

30. Zagdyn Z.M., Kotlyar V.L., Suhanova YU.V., Cinzerling V.A., Kovenov A.YU, Oyuuntumur G., Vendi Vobesser. Lymph node biopsy can accelerate the detection of tuberculosis in patients with HIV infection. *VICH-infekciya i immunosupressii*. 2013, t.5, №2, 84-90 s.

Авторский коллектив:

Арутюнова Дарья Дмитриевна — ассистент кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова; тел.: 8(495)365-27-77, e-mail: dashulka_555@mail.ru

Умбетова Карина Туракбаевна — профессор кафедры инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: 8(495)365-27-77, e-mail: karinasara@inbox.ru

Пархоменко Юрий Георгиевич — заведующий патолого-анатомическим отделением Инфекционной клинической больницы № 2, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-08-10, e-mail: georgy.parhomenko@yandex.ru

Тишкевич Олег Александрович — врач-патологоанатом Инфекционной клинической больницы № 2; тел.: 8(495)365-08-10, e-mail: tishol@mail.ru

Волчкова Елена Васильевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней Первого Московского медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-27-77; e-mail: antononina@rambler.ru

Пак Сергей Григорьевич — почетный заведующий кафедрой инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)365-27-77, e-mail: infection_1mgmu@mail.ru

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

И.В. Бабаченко¹, О.В. Самодова², В.А. Анохин³, Е.В. Михайлова⁴, А.В. Богданова²,
К.В. Евдокимов¹, Е.В. Шарипова¹, Н.Л. Рогушина², С.В. Халиуллина³, Т.К. Чудакова⁴,
М.С. Ярушкина⁴, С.Г. Григорьев^{1,5}

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

³Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия

⁴Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского, Саратов, Россия

⁵Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical and epidemiological characteristics of respiratory syncytial virus infection in children the first year of life

I.V. Babachenko¹, O.V. Samodova², V.A. Anokhin³, E.V. Mikhaylova⁴, A.V. Bogdanova², K.V. Evdokimov¹,
E.V. Sharipova¹, N.L. Rogushina², S.V. Khaliullina³, T.K. Chudakova⁴, M.S. Yarushkina⁴, S.G. Grigor'ev^{1,5}

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Northern State Medical university, Arkhangelsk, Russia

³Kazan State Medical University, Kazan, Russia

⁴Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russia

⁵Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Целью настоящего исследования являлось изучение клинико-эпидемиологических особенностей респираторно-синцициальной вирусной инфекции (РСВИ) у госпитализированных по поводу заболеваний нижних дыхательных путей детей первого года жизни в различных регионах Российской Федерации (РФ) в эпидемический сезон 2015–2016 гг.

Материалы и методы: в оригинальном исследовании представлены данные многоцентрового наблюдательного исследования, проведенного на базе детских стационаров Санкт-Петербурга, Архангельска, Казани, Саратова. Этиологию острых респираторных вирусных инфекций подтверждали исследованием мазков с задней стенки глотки методом полимеразной цепной реакции. Всего обследован 991 ребенок первого года жизни с поражением нижних дыхательных путей.

Результаты: в этиологической структуре обследованных детей в сезон 2015–2016 гг. РСВИ составляла от 14 % до 46,2 %. РСВИ доминировала в центрах Санкт-Петербурга (38,3 %), Архангельска (36,2 %) и Казани (42,5 %). РСВИ достоверно чаще приводит к развитию бронхоолита (29,4 %), чем риновирусная инфекция и парагрипп (16,3 % и 10,0 % соответственно) ($p < 0,01$), а также пневмонии – 23,5 % против 20,6 % и 20,0 % при риновирусной инфекции и парагриппе. Пациенты с РСВИ чаще переносят тяжелые формы заболевания, требуют кислородной поддержки (13,8 %) и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (15,9 %). Сезонные пики госпитализации, обусловленной РСВИ, во всех центрах регистрировали в

Abstract

The purpose was to study the clinical and epidemiological features of respiratory syncytial virus infection in hospitalized children the first year of life with lower respiratory tract diseases in different regions of the Russian Federation (Russia) during the 2015–2016 epidemic season.

Materials and methods: in the original study data of a multicentre observational study conducted on the basis of children's hospitals in St. Petersburg, Arkhangelsk, Kazan, and Saratov are presented. Etiology of acute respiratory viral infections were confirmed by examination of smears from the posterior pharyngeal wall by polymerase chain reaction. The study sample included 991 child's first year of life with lesions of the lower respiratory tract.

Results. In the etiological structure of the surveyed children in the season of 2015-2016, RSVI ranged from 14 % to 46,2 %, an average of 33 %. RSVI dominated in the Centers of St. Petersburg (38,3 %), Arkhangelsk (36.2 %) and Kazan (42.5 per cent). RSVI significantly more often ($p < 0.01$) leads to the development of bronchiolitis (29.4 % against 16.3 % and 10.0 %, with rhinovirus infection and parainfluenza, respectively). Patients with RSVI often develop pneumonia (23,5 %) vs 20.6 % and 20,0 % with rhinovirus infection, and parainfluenza. Patients with RSVI often suffer severe forms of the disease require oxygen support (13,8 %) and treatment in the department of intensive care (15,9 %). Seasonal peaks of hospitalization due to RSVI in all Centres were recorded in December-April 2015 and 2016. Regional differences in monthly intensity of hospitalization of children with RSVI were established.

Thus, the high prevalence of RSVI among children in the first year of life, especially with heavy and complicated forms

декабре — апреле 2015 и 2016 гг. Установлены региональные различия в месячной интенсивности госпитализации детей с ОРВИ.

Таким образом, высокая распространенность РСВИ среди детей первого года жизни, особенно с тяжелыми и осложненными формами поражения нижних дыхательных путей, с необходимостью реанимационного пособия, представляет социально-значимую проблему, что требует проведения мониторинга для эффективной профилактики у детей групп риска.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ), дети первого года жизни, многоцентровое исследование эпидемиологии РСВИ, группы риска тяжелого течения РСВИ, клинические проявления тяжелой острой респираторной инфекции.

Введение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВИ) является актуальной и социально-значимой проблемой педиатрии в связи с высокой заболеваемостью детей раннего возраста, частым вовлечением в патологический процесс нижних дыхательных путей с развитием бронхита, бронхолита и вирусной пневмонии, тяжелыми, угрожающими жизни осложнениями (дыхательной недостаточностью различной степени тяжести, апноэ). В мире ежегодно заболевают РСВИ 33,8 миллиона детей первых 5 лет жизни, 3,4 миллиона требуют госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), при этом от 66 до 190 тысяч детей умирают от тяжелого поражения нижних дыхательных путей [1, 2]. Согласно данным, опубликованным в Pharmaceutical Health Information System (PHIS), смертность детей раннего возраста от РСВИ составляет 4,0 на 10 000 госпитализированных пациентов первых пяти лет жизни. Летальные исходы чаще регистрируют у детей из группы риска по развитию тяжелых форм РСВИ, к которым относят недоношенных детей с гестационным возрастом менее 35 недель, с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца (ВПС), хроническими заболеваниями легких, в том числе бронхолегочной дисплазией (БЛД) [3, 4].

Эффективной вакцины против РСВИ в настоящее время не существует. У детей из групп риска тяжелого течения РСВИ для специфической пассивной иммунопрофилактики применяют гуманизированные моноклональные антитела класса IgG к эпитопу F поверхностного белка-слияния РС-вируса (PCV) — Паливизумаб. Препарат содержит мышинные антитела к РСВ, в которых часть молекулы заменена на фрагмент человеческого IgG. Это позволяет иммунной системе человека воспринимать гуманизированный рекомбинантный препарат специфических иммуноглобулинов класса IgG к РСВ как натуральное человеческое антитело [5]. Паливизумаб препятствует слиянию вирусных

of lower respiratory tract disorders requiring intensive care benefits, represents a socially important issue, which requires monitoring for effective prevention in children at risk.

Key words: respiratory syncytial virus infection (RSVI), children of the first year of life, multicenter study of the epidemiology of RSVI, risk of severe RSVI, clinical manifestations of severe acute respiratory infections.

частиц с рецепторами клетки-хозяина, проникновению вируса в интактные клетки, что позволяет использовать его для профилактики, но не для лечения РСВИ. Профилактика паливизумабом проводится детям младше 2 лет, родившимся недоношенными с гестационным возрастом менее 35 недель, доношенным и недоношенным детям с врожденными пороками сердца, БЛД, иммунодефицитными состояниями, обусловленными различными причинами и требующими лечения на протяжении сезонного подъема заболеваемости. Паливизумаб вводится внутримышечно в дозировке 15 мг/кг один раз в месяц на протяжении 5 месяцев сезона подъема РСВИ. Опыт применения специфической пассивной профилактики показывает снижение частоты госпитализации по поводу РСВИ детей из групп риска на 45 — 55% [6].

По результатам проведенного в 2011 — 2013 гг. в Санкт-Петербурге эпидемиологического исследования было установлено, что в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций детей первых пяти лет жизни, госпитализированных в Научно-исследовательский институт детских инфекций (НИИДИ), доминировала РСВИ (27,5%), по частоте регистрации сопоставимая только с риновирусной инфекцией (23,1%) и существенно превышавшая доли других респираторных вирусных инфекций: парагриппа (14,1%), аденовирусной инфекции (10,6%) и др. [7].

Заболеваемость РСВИ отмечается круглогодично, однако в России описывали сезонные подъемы преимущественно в весенние месяцы: в марте — апреле [8]. По данным В.Б. Ровного и соавт. (2013), в Санкт-Петербурге заболеваемость респираторно-синцитиальной вирусной инфекцией носила осенне-зимне-весенний характер, однако начало и окончание сезона ежегодно смещалось на месяц (октябрь 2011 г., ноябрь 2012 г., декабрь 2013 г.). Были установлены возрастные различия сезонных подъемов РСВИ. У больных первого года жизни определяли две волны госпитализации — в мае

и октябре 2011 г., а также в феврале 2012 г. [7, 9]. Учитывая прямую связь оптимального времени проведения специфической пассивной профилактики РСВИ с сезонными подъемами заболеваемости детей первого года жизни, рутинный эпидемиологический мониторинг РСВИ проводят во многих странах мира, но не в России.

Цель исследования — изучение клинко-эпидемиологических особенностей респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у госпитализированных по поводу заболеваний нижних дыхательных путей детей первого года жизни в различных регионах Российской Федерации (РФ) в эпидемический сезон 2015–2016 гг.

Материалы и методы

Наблюдательное исследование проводили в четырех центрах различных регионов РФ: на базе Научно-исследовательского института детских инфекций (Санкт-Петербург), Архангельской областной детской клинической больницы им. П.Г. Выжлецова (Архангельск), Саратовской детской инфекционной клинической больницы № 5 (Саратов), Республиканской клинической инфекционной больницы имени профессора А.Ф. Агафонова (Казань).

Исследование проводили в период с марта 2015 г. по февраль 2017 г. (Санкт-Петербург), однако остальные центры закончили наблюдение в 2016 г. (Архангельск — с марта 2015 г. по октябрь 2016 г.; Казань — с марта 2015 г. по март 2016 г.; Саратов — с сентября 2015 г. по ноябрь 2016 г.). Объектом исследования были дети, находившиеся на лечении в инфекционных отделениях стационаров с периода новорожденности (в Архангельске и Казани) или возраста 1 месяца (в Санкт-Петербурге и Саратове) до 11 месяцев 29 дней. В исследование был включен 991 ребенок, из них — 356 в Архангельске, 221 — в Казани, 214 — в Санкт-Петербурге, 200 — в Саратове. Все дети соответствовали критериям включения, к которым относили следующие:

- госпитализация в инфекционное отделение больницы с симптомами ОРВИ более чем на 24 ч;
- пациенты первого года жизни, госпитализированные в стационар в любые сроки от начала клинических проявлений ОРВИ (температура тела от 37,1°C до 39,0°C, наличие респираторных симптомов (кашель, умеренно выраженный ринит), аускультативных и перкуторных признаков поражения нижних дыхательных путей (укорочение легочного звука при перкуссии, одышка, сухие или влажные, в том числе крепитирующие хрипы в легких, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания));
- диагноз направления — ОРИ/ОРВИ, осложненное острым простым бронхитом, обструктивным бронхитом или бронхиолитом, пневмонией.

Критерии исключения: нет.

Этиологические исследования проводили в лабораториях центров. Для одномоментного определения респираторных вирусов в мазках из носоглотки применяли метод мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Использовали набор реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), который обеспечивает выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот следующих возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса (human Respiratory Syncytialvirus — hRSv), вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов (human Parainfluenzavirus — hPiv), человеческих коронавирусов (human Coronavirus — hCov), человеческого метапневмовируса (human Metapneumovirus — hMpv), человеческих риновирусов (human Rinovirus — hRv), а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е (human Adenovirus В, С, Е — hAdv) и бокавирусов (human Bocavirus — hBov). Аналитическая чувствительность метода (при исследовании мазков из полости носа и ротоглотки) для РСВ, метапневмовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов и бокавирусов составляет 1×10^3 ГЭ/мл (геном-эквивалент/миллилитр), для коронавирусов — 1×10^4 ГЭ/мл, аденовирусов — 5×10^3 ГЭ/мл.

Материалом для проведения исследования являлись пробы кДНК (комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота), выделенные из носоглоточных мазков. Мазки брали с помощью сухих стерильных зондов из нижних носовых ходов. Затем рабочую часть зонда с ватным тампоном помещали в стерильную одноразовую пробирку с транспортной средой. Использовали транспортную среду для хранения и транспортировки респираторных мазков (ТУ 9398–083–01897593–2009) — реагент для хранения мазков из полости носа и ротоглотки (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Конец зонда отламывали так, чтобы имелась возможность плотно закрыть крышку пробирки. Отбор материала проводился в первые сутки поступления пациента в стационар с помощью стерильных зондов. Если полость носа была заполнена слизью, перед процедурой проводилось удаление слизи.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей BasicStatistics / Tables (Базовые статистики и таблицы) и ANOWA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического метода оценки ги-

потез параметрического t-критерия Стьюдента. Средние значения приведены в формате $M \pm m$. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты наблюдательного исследования были основаны на анкетах, заполняемых исследователями в Центрах и их последующей статистической обработке. Информация, включенная в карты, касалась даты появления симптомов заболевания, первичного обращения, госпитализации, взятия материала для исследования; пола и даты рождения пациентов (возраста в месяцах); гестационного возраста в неделях, массы тела в граммах при рождении, факта наличия патологии беременности и родов, наличия бронхолегочной дисплазии (БЛД), гемодинамически значимого врожденного порока сердца (ВПС), иммунодефицита. Также оценивались и включались в карту пациента факт наличия стеноза гортани, отита, лихорадки, кашля, одышки, цианоза. Указывалось на наличие пневмонии, бронхита, бронхоолита, случаев тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРИ) согласно критериям ВОЗ. При этом указывали, находился ли пациент в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и как долго (в сутках), получал ли кислородотерапию, в том числе искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Обследование на респираторные вирусы у госпитализированных больных острыми респираторными инфекциями с поражением нижних дыхательных путей первого года жизни проводили согласно санитарно-эпидемиологическим правилам СП 3.1.2.3117-13 [10]. Личные данные пациентов не раскрывались.

Анализ анкетных данных показал, что количество пациентов, наблюдавшихся в разных центрах, было сопоставимо (рис. 1).

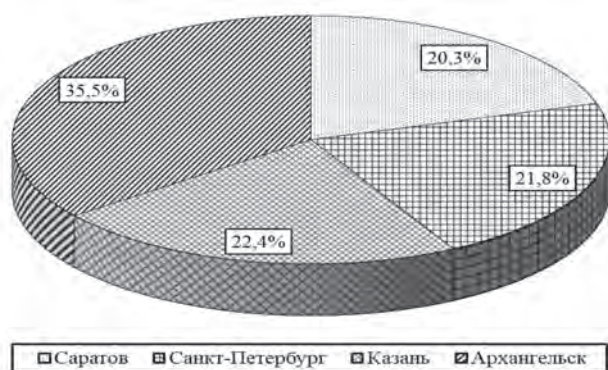


Рис. 1. Распределение пациентов по наблюдаемым центрам

Возраст детей в месяцах в разных центрах также в целом был сопоставим: в Санкт-Петербурге — $5,7 \pm 0,2$, в Архангельске — $5,5 \pm 0,2$, в Казани — $5,2 \pm 0,2$, в Саратове — $6,6 \pm 0,2$. Большинство детей были в возрасте 5–6 месяцев. Анализ возрастной структуры

пациентов с различными ОРВИ показал, что самыми юными были пациенты с РСВИ: $4,5 \pm 0,2$ мес. против $6,3 \pm 0,4$ мес., $6,5 \pm 0,3$ мес. и $6,8 \pm 0,4$ мес. у больных парагриппом, риновирусной инфекцией и ОРВИ другой этиологии соответственно.

Гестационный возраст пациентов в среднем составил $38,2 \pm 0,1$ недель и практически был одинаковым в разных центрах: в Санкт-Петербурге — $38,9 \pm 0,2$, в Архангельске — $38,1 \pm 0,2$, в Казани — $38,3 \pm 0,2$, в Саратове — $37,4 \pm 0,2$. Масса детей при рождении также существенно не различалась, в среднем составляя $3196,2 \pm 23,1$ г, при этом в Казани и Архангельске она была несколько меньше, чем в Саратове и Санкт-Петербурге ($3128,1 \pm 46,6$ и $3142,9 \pm 41,3$ против $3242,6 \pm 48,4$, и $3309,8 \pm 47,5$ соответственно). Это объяснялось большим количеством недоношенных детей с гестационным возрастом менее 37 недель (19,5% — в Казани, 14,9% — в Архангельске, 13% — в Саратове и 9,3% — в Санкт-Петербурге). Важно отметить, что большинство недоношенных детей (63,8%), независимо от возраста на момент заболевания, переносили РСВИ.

Существенное влияние на этиологическую расшифровку, а также на количество и, возможно, характер осложнений оказывают сроки госпитализации пациентов с острыми респираторными инфекциями (ОРВИ) (табл. 1).

Необходимо отметить, что больные поступали в стационар в среднем более чем через 4 дня от начала заболевания, при этом дети в Казани и Саратове были госпитализированы до 4 суток, в Санкт-Петербурге и Архангельске — через $5,2 \pm 0,3$ и $5,5 \pm 0,2$ дней от начала заболевания соответственно. Длительность амбулаторного наблюдения детей первого года жизни составила $1,63 \pm 0,1$ дней, при этом в течение первых суток госпитализировали больных в Казани и Саратове, на вторые сутки — в Архангельске и на третьи сутки — в Санкт-Петербурге.

Отбор материала для исследования нуклеиновых кислот респираторных вирусов в большинстве случаев производили на вторые сутки от госпитализации, в наиболее ранние сроки — в Санкт-Петербурге в НИИДИ, где молекулярно-генетический мониторинг ОРВИ является рутинной практикой. При анализе влияния этиологической структуры ОРВИ на сроки госпитализации было установлено, что больные РСВИ поступали в стационар позднее, чем больные парагриппом, риновирусной инфекцией и другими вирусными инфекциями: $4,8 \pm 0,1$ суток против $3,7 \pm 0,3$, $4,4 \pm 0,3$ и $4,1 \pm 0,3$ суток соответственно.

Это в первую очередь было обусловлено этиологической структурой ОРВИ у пациентов первого года жизни (рис. 2).

Основные доли в этиологической структуре ОРВИ приходились на РСВИ (33%) и риновирусную инфекцию (15%), парагрипп составил 7%, аденовирусная инфекция — 3%. Другие вирусы выделяли в единичных случаях. У 37% пациентов этиологию заболевания выявить не удалось.

Таблица 1

Сроки госпитализации и обследования пациентов с ОРВИ ($M \pm m$)

Показатели	Центры				
	Саратов	Санкт-Петербург	Казань	Архангельск	Вся выборка
Срок от первого симптома до госпитализации, дни	$3,8 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,1$
Срок от первого обращения до госпитализации, дни	$0,98 \pm 0,19$	$3,0 \pm 0,29$	$0,36 \pm 0,1$	$1,98 \pm 0,16$	$1,63 \pm 0,1$
Срок от первого симптома до взятия материала, дни	$3,8 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,2$	$5,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,1$
Срок от первого обращения до взятия материала, дни	$2,4 \pm 0,2$	$4,2 \pm 0,3$	$1,8 \pm 0,1$	$3,9 \pm 0,2$	$3,2 \pm 0,1$
Срок от госпитализации до взятия материала, дни	$1,4 \pm 0,12$	$1,2 \pm 0,06$	$1,4 \pm 0,07$	$2,0 \pm 0,08$	$1,6 \pm 0,04$

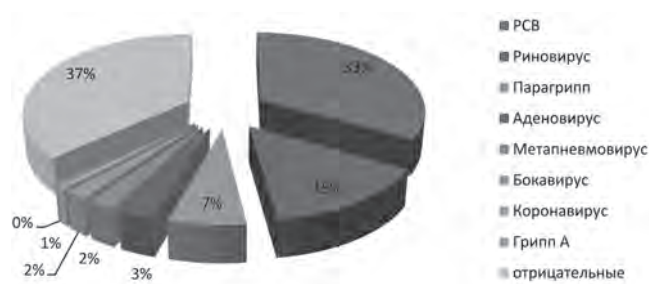


Рис. 2. Этиологическая структура ОРВИ у госпитализированных пациентов первого года жизни ($n = 991$)

Сравнительный анализ структуры ОРВИ в центрах различных регионов России выявил некоторые различия (рис. 3).

РСВ доминировал в центрах Санкт-Петербурга (38,3%), Архангельска (36,2%) и Казани (42,5%). Риновирусная инфекция, вторая по частоте выявления, в Архангельске встречалась в 15,2%, в Казани — в 14%, в Санкт-Петербурге — в 6,1%. В Саратове этиологическая структура ОРВИ существенно отличалась от других центров: доминировали рино-

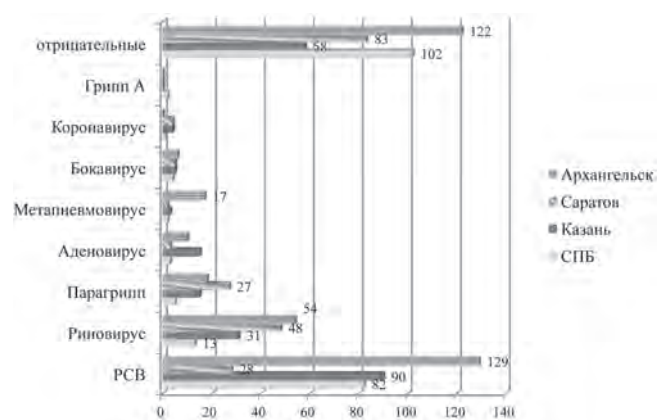


Рис. 3. Этиологическая структура ОРВИ у пациентов первого года жизни, госпитализированных в различные центры (абс.)

вирусные инфекции (24%), РСВИ составила всего 14%, что было сопоставимо с парагриппом (13,5%).

Результаты этиологического обследования госпитализированных больных с ОРВИ зависят от возраста обследуемых детей, уровня поражения дыхательных путей, возможно, сроков госпитализации от начала заболевания, качества отбора материала. При прочих равных условиях, соблюдении критериев включения, более ранней госпитализации, чем в центрах Санкт-Петербурга и Архангельска (см. табл. 1), выявленные различия могут быть обусловлены различиями сезонных и периодических подъемов заболеваемости респираторными вирусами, климатическими особенностями регионов.

Сезонные подъемы госпитализации детей первого года жизни с респираторными инфекциями, обусловленными РСВИ, представлены на рисунке 4 и в таблице 2.

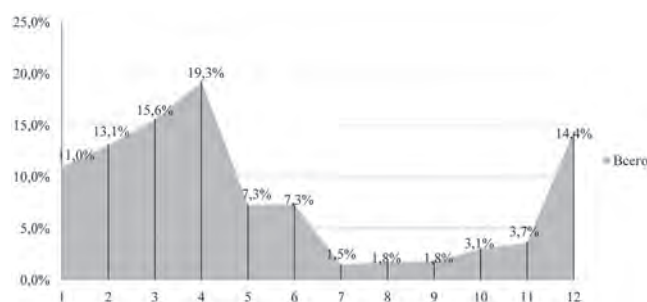


Рис. 4. Средняя месячная госпитализация пациентов с РСВИ в период 2015–2016 гг. с января по декабрь

Из рисунка 4 видно, что подъем госпитализации, обусловленный РСВИ, в 2015–2016 гг. приходился на ранее описанные в России сроки: с декабря по апрель [7, 8, 9]. Однако в таблице 2 представлены данные, показывающие региональные различия в месячной интенсивности госпитализации детей с ОРВИ. В Санкт-Петербурге число больных начинало последовательно расти в декабре, достигая максимума в марте и снижаясь в мае, в других городах

Таблица 2

Помесячная госпитализация больных РСВИ в течение года в центрах (%)

Город	Месяцы											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Саратов	35,7	10,7	28,6	7,1	3,6	0,0	0,0	0,0	0,0	3,6	7,1	3,6
Казань	6,7	16,7	3,3	21,1	3,3	14,4	2,2	0,0	0,0	3,3	6,7	22,2
Санкт-Петербург	12,2	19,5	30,5	19,5	8,5	2,4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,3
Архангельск	7,9	7,1	11,8	20,5	10,2	7,1	2,4	4,7	4,7	4,7	3,1	15,7

РФ столь четких закономерностей не установлено, однако большинство больных острой РСВИ поступили в стационары в те же сроки: в Саратове — в январе и марте, в Казани — в декабре, феврале и апреле, в Архангельске — в декабре, марте — апреле и мае. В июне сохранялась госпитализация больных РСВИ в Казани и Архангельске. Обращает на себя внимание, что в Архангельске регистрировали выделение РСВ круглогодично.

Социальная значимость проведения мониторинга РСВИ обусловлена не только тем, что эта респираторная вирусная инфекция встречается чаще других ОРВИ у детей первого года жизни, но и ее склонностью к тяжелому и негладкому течению, подчас с неблагоприятными исходами. Анализ клинического течения заболевания у наблюдаемых детей показал, что по сравнению с ОРВИ другой этиологии РСВИ достоверно чаще ($p < 0,01$) приводит к развитию бронхоолита (96/327 (29,4%) против 23/141 (16,3%) и 6/60 (10,0%) при риновирусной инфекции и парагриппе соответственно. У пациентов с РСВИ чаще развивается пневмония (77/327 (23,5%) против 29/141 (20,6%) и 12/60 (20,0%)) при риновирусной инфекции и парагриппе соответственно. Пациенты с РСВИ чаще переносят тяжелые формы заболевания, требуют кислородной поддержки (45/327 (13,8%)) и лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (52/327 (15,9%)), что может представлять существенное бремя для практического здравоохранения. Дети первого года жизни с риновирусным и парагриппозным поражением нижних дыхательных путей требуют кислородотерапии (13/139 (9,4%) и 6/60 (10%) соответственно) и лечения в условиях ОРИТ существенно реже (20/140 (14,3%) и 6/60 (10%) соответственно). Пациенты с другими респираторными вирусными инфекциями, доля которых в этиологической структуре ОРВИ значительно меньше, также существенно реже получают интенсивную терапию в условиях ОРИТ (10/83 (12,0%)).

Заключение

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция является самой часто встречающейся респираторной вирусной инфекцией у детей первого года жизни с по-

ражением нижних дыхательных путей. Она является ведущей причиной развития бронхоолита, пневмонии, осложненных дыхательной недостаточностью, что требует лечения в условиях стационара, в том числе нередко в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Эпидемиология РСВИ характеризуется четкой сезонностью, которая, как показали наблюдения предыдущих лет и настоящее исследование, может меняться, причем начало подъема заболеваемости и его максимальные уровни могут не совпадать в разные годы и в разных регионах Российской Федерации. Организация эпидемиологического мониторинга, который налажен во многих странах наряду с мониторингом гриппа, будет способствовать эффективной профилактике РСВИ у детей групп риска, что поможет решению этой социально значимой проблемы.

Литература

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008 // Clin Infect Dis (2012); 54: 1427–1436.
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // J Pediatr (Rio J) (2013); 89: 517-9.
3. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // Pediatrics (2015); 135 (1) e24-e31.
4. Marcello Lanari, Federica Prinelli, Fulvio Adorni, Simona Di Santo, Silvia Vandini, Michela Silvestri et al / Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort // Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:40.
5. Simon B. Drysdale, Christopher A. Green and Charles J. Sande / Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection // Ther Adv Infect Dis (2016) 3(2) 63-71.
6. ClinicalPracticeGuideline:TheDiagnosis,Management, and Prevention of Bronchiolitis.// PEDIATRICS (2014) 134 (5) e1474-1502. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/5/e1474>
7. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.Б. Ровный. СПб.: СЗГМУ им И.И. Мечникова, 2014. 16 с.
8. Эпидемиология респираторно-синцитиального вируса у детей в возрасте ≤ 2 лет, госпитализированных с

инфекцией нижних дыхательных путей в Российской Федерации / Д. Нотарио [и др.] // *Clinical Epidemiology*. — 2010. — № 2. — С. 1–7.

9. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста / В.Б. Ровный [и др.] // *Журнал инфектологии*. — 2013. — № 2 (5). — С. 76–81.

10. Санитарно-эпидемиологические правила «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» СП 3.1.2.3117-13. Постановление от 18 ноября 2013 г. № 63.

References

1. Zhou H, Thompson WW, Viboud CG, Ringholz CM, Cheng PY, et al. / Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008 // *Clin Infect Dis* (2012); 54: 1427–1436
2. Asuncion Mejias, Octavio Ramilo / Defining the burden of respiratory syncytial virus infection // *J Pediatr (Rio J)* (2013); 89: 517-9.
3. Carrie L. Byington, Jacob Wilkes, Kent Korgenski, Xiaoming Sheng / Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children // *Pediatrics* (2015); 135 (1) e24-e31.
4. Marcello Lanari, Federica Prinelli, Fulvio Adorni, Simona Di Santo, Silvia Vandini, Michela Silvestri et al / Risk fac-

tors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort // *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:40.

5. Simon B. Drysdale, Christopher A. Green and Charles J. Sande / Best practice in the prevention and management of paediatric respiratory syncytial virus infection // *Ther Adv Infect Dis* (2016) 3(2) 63-71.

6. ClinicalPracticeGuideline:TheDiagnosis,Management, and Prevention of Bronchiolitis.// *PEDIATRICS* (2014) 134 (5) e1474-1502. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/5/e1474>

7. Rovnyj V.B. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika respiratorno-sincital'noj virusnoj infekcii u bol'nyh s porazheniem nizhnih otdelov respiratornogo trakta [Clinico-epidemiological characteristics of respiratory syncytial viral infection in patients with lower respiratory tract disease] [dissertation]. SPb. (Russia): SZGMU im I.I. Mechnikova; 2014. 16 p (in Russian).

8. Notario D., Tatochenko V., Uchajkin V. [i dr.]. *Clinical Epidemiology*. 2010; 2: 1-7 (in Russian).

9. Rovnyj V.B. *Zhurnal infekologii*. 2013; 2 (5): 76–81 (in Russian).

10. Sanitarно-jepidemiologicheskije pravila «Profilaktika grippa i drugih ostryh respiratornyh virusnyh infekcij» SP 3.1.2.3117-13. Postanovlenie ot 18 nojabrja 2013 g. N 63 (in Russian).

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник; тел.: 8(812) 234-29-87, + 7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Самогова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(8182)28-57-91, + 7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru.

Анохин Владимир Алексеевич — заведующий кафедрой детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(843)267-81-00, e-mail: anokhin56@mail.ru

Михайлова Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, д.м.н., профессор; тел.: 8(8452)66-97-00, + 7-905-325-88-71, e-mail: evm808@mail.ru

Богданова Александра Васильевна — аспирант кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета; тел.: 8(8182)28-57-91, + 7-921-077-56-84, e-mail: alessandra.bogdanova@yandex.ru.

Евдокимов Кирилл Владиславович — аспирант, младший научный сотрудник отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: evdokimov-k@yandex.ru

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

Рогошина Наталья Леонидовна — ассистент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8182)28-57-91, + 7-911-564-01-72, e-mail: shishovanl@mail.ru

Халиуллина Светлана Викторовна — доцент кафедры детских инфекций Казанского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(843)267-80-06, e-mail: svekhal@mail.ru

Чудакова Татьяна Константиновна — доцент кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, к.м.н.; тел.: 8(8452)66-97-00, + 7-927-110-61-99, e-mail: chudakova2000@list.ru

Ярушкина Мария Сергеевна — ординатор кафедры инфекционных болезней у детей и поликлинической педиатрии им. Н.Р. Иванова Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского; тел.: + 7-953-634-68-67, e-mail: alex13owl@mail.ru

Григорьев Степан Григорьевич — старший научный сотрудник научно-организационного отдела Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, старший научный сотрудник НИЦ Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., професор; тел.: 8(812)234-29-87; + 7-904-644-14-00, e-mail: gsg_rj@mail.ru

РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СОФОСБУВИРА В КОМБИНАЦИИ С ЛЕДИПАСВИРОМ ИЛИ ДАКЛАТАСВИРОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

С.В. Жаворонок¹, В.Р. Гутмане², Т.М. Барьяш², О.В. Солдатенко², Т.В. Зновец¹, В.М. Мицура³,
Е.В. Воропаев³, Е.Л. Гасич⁴, Е.Н. Яговдик-Тележная¹, Л.В. Сиваченко², Л.А. Анисько^{1,2},
Л.С. Жмуровская², С.В. Крапивина², Н.Н. Юровский², И.В. Юркевич¹, И.А. Карпов¹

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Городская клиническая инфекционная больница, Минск, Республика Беларусь

³Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

⁴Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Минск, Республика Беларусь

Results of the use of sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir for chronic hepatitis C treatment in the Republic of Belarus

S.V. Zhavoronok¹, V.R. Gutmane², T.M. Baryash², O.V. Soldatenko², T.V. Znovets¹, V.M. Mitsura³, E.V. Voropaev³,
E.L. Gasich⁴, E.N. Yagovdik-Telezhnaja¹, L.V. Sivachenko², L.A. Anisko^{1,2}, L.S. Zhmurovskaja², S.V. Krapivina²,
N.N. Yurovskij², I.V. Yurkevich¹, I.A. Karpov¹

¹Belorussian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²City clinical infectious diseases hospital, Minsk, Republic of Belarus

³Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

⁴Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Republic of Belarus

Резюме

С целью оценки эффективности терапии препаратами софосбувир в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром были проанализированы исходы лечения 299 пациентов с хроническим гепатитом С, включая 128 ранее неудачно пролеченных интерферонами и рибавирином, а также имеющих прогностически неблагоприятные однонуклеотидные полиморфизмы 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена интерлейкин-28В. У 57 пациентов был диагностирован цирроз печени, 128 пациентов были ранее неудачно пролечены интерферонами и рибавирином. У 80,9 % (242) был первый генотип вируса, у 5 % (15) – второй, у 13,7 % (41) – третий, у 0,4 % (1) – четвертый.

В результате исследования было отмечено, что все 299 пациентов, которые придерживались рекомендаций European Association for the Study of the Liver 2015, 2016 и American Association for the Study of the Liver Disease 2017, достигли устойчивого вирусологического ответа через 12 недель после окончания терапии. Приведен клинический случай неудачного лечения, связанный с отсутствием подтверждения элиминации вируса гепатита С при помощи высокочувствительных методов полимеразной цепной реакции и с позднее выявленной аминокислотной заменой в позиции Y93H NS5A (резистентность к ингибиторам NS5A).

Мониторинг эффективности терапии необходимо проводить только при помощи высокочувствительных методов полимеразной цепной реакции (от 10 МЕ/мл) и при задержке элиминации вируса у пациентов с прогрессирующими стадиями фиброза печени использовать пролонгированные схемы лечения. Для повторного лечения

Abstract

To evaluate the efficacy of therapy with sofosbuvir in combination with ledipasvir or daclatasvir, the results of treatment of 299 patients with chronic hepatitis C, including 128 non-responders to combined interferon plus ribavirin therapy, who have prognostically unfavorable single nucleotide polymorphisms 39743165T>G (rs8099917) and 39738787C>T (rs12979860) of interleukin-28B gene, were analyzed. 57 people had liver cirrhosis. 80,9 % (242) had genotype 1 of hepatitis C virus, 5 % (15) – genotype 2, 13,7 % (41) – genotype 3, and 0,4 % (1) – genotype 4.

All 299 patients, who adhered to the recommendations of the European Association for the Study of the Liver 2016 and the American Association for the Study of the Liver Disease 2017, achieved a sustained virologic response 12 weeks after the end of therapy. The clinical case of treatment failure, associated with the lack of confirmation of the elimination of hepatitis C virus by means of highly sensitive polymerase chain reaction methods and with the later identified amino acid substitution in position Y93H of NS5A (resistance to NS5A inhibitors), is shown.

It is necessary to carry out monitoring of effectiveness of therapy only by means of highly sensitive polymerase chain reaction (from 10 ME/ml). If the virus elimination delays in patients with advanced stages of liver fibrosis it is needed to use the prolonged schemes of treatment. Repeated treatment of patients with existence of a mutation of Y93H requires the use of new NS5A inhibitors or combined drugs.

пациентов с наличием мутации Y93H необходимы новые препараты ингибиторов NS5A или комбинированных препаратов.

Ключевые слова: препараты прямого противовирусного действия, гепатит С.

Введение

Схемы безинтерфероновое лечение вирусного гепатита С (ВГС) постепенно внедряются в сферу практической медицины. В сравнении с интерферонотерапией [1] препараты прямого противовирусного действия (ПППД) редко вызывают побочные явления. Пациенты, страдающие хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС), хорошо их переносят и выходят на стойкую элиминацию вируса [2–5]. ПППД подавляют внутриклеточную репликацию ВГС посредством ингибирования неструктурных белков (НБ, NS) NS3/4A, NS5A и NS5B генома ВГС [4]. Выбор схемы противовирусной терапии (ПВТ) зависит от индивидуальных характеристик пациента, таких как генотип (ГТ) ВГС, предыдущий опыт лечения, наличие цирроза печени (ЦП), возможные взаимодействия препаратов [2–5]. Перед ее назначением необходимо обследовать пациента на наличие сопутствующих заболеваний, особенно вируса гепатита В (вследствие возможной реактивации инфекции) [6]. В 2017 г. Республика Беларусь получила лицензию на производство и поставку препаратов (джереников) для лечения ВГС, таких как софосбувир (СОФ), ледипасвир (ЛЕД), даклатасвир (ДАКЛ), велпатасвир (ВЕЛ) [7]. С 2018 г. начато широкомасштабное лечение пациентов с ХВГС, в первую очередь с продвинутыми стадиями фиброза и ЦП, не ответивших на предыдущие курсы лечения интерферонами (ИФН) и рибавирином (РБВ), имеющих прогностически неблагоприятные однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена интерлейкина-28В (ИЛ-28В). На достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) влияет наличие у пациентов вариантов ВГС, резистентных (ВГСР) к препаратам ПППД, которые благодаря высокой вариативности генома вируса могут быть сформированы как до начала приема противовирусных лекарственных средств, так и во время терапии [8]. ВГСР к ингибиторам NS5В (софосбувиру) влияют на уровень УВО только *in vitro*, тогда как наличие ВГСР к ингибиторам NS5А *in vivo* у пациентов с декомпенсированным ЦП вызывают риск отсутствия ответа на лечение комбинацией ПППД [4, 8, 9].

Цель исследования — анализ эффективности терапии ПППД у пациентов с ХВГС в зависимости от генотипа ВГС, стадии фиброза, предыду-

Key words: direct antiviral agents, hepatitis C.

щего опыта лечения (не достигших УВО при лечении ИФН и РБВ), наличия прогностически неблагоприятных ОНП 39743165T>G (rs8099917) и 39738787C>T (rs12979860) гена ИЛ-28В.

Материалы и методы

При помощи сплошного выборочного исследования было отобрано 299 человек с ХВГС (табл. 1), которые получали лечение ПППД и завершили его до ноября 2017 г. (согласно EASL2015, 2016, AASLD 2017 [2–4]).

Таблица 1

Характеристика пациентов, пролеченных ПППД

Признак	Количественное значение
Пол	
мужчины	146 (48,8%)
женщины,	153 (51,2%)
в том числе	88 из 153 (57,5%)
репродуктивного возраста	
Возраст	
Ме	49 (min — 20 лет, max — 79 лет)
Генотип	
ГТ1, в том числе субтипы	242 (80,9%)
(133 из 242)	
Стадия фиброза	
F0 — 1	99 (33,1%)
F1 — 2	18 (6%)
F2 — 3	73 (25,9%)
F3	31 (10,4%)
F3 — 4,	78 (24,6%)
в том числе с ЦП	57 из 299 (19,1%)
Опыт терапии	
«Наивные»	171 (57,2%)
«Повторно леченные»	128 (42,8%)
Схемы лечения	
СОФ 400 мг/сут,	54,2% (162)
ЛЕД 90 мг/сут	5,7% (17)
СОФ, ЛЕД, РБВ (1000 мг	
при массе тела менее	27,4% (82 из 299)
75 кг, 1200 мг при массе	12,7% (38)
тела более или равной	
75 кг)	
СОФ 400 мг/сут,	
ДАКЛ 60 мг/сут	
СОФ, ДАКЛ, РБВ (1000 мг	
при массе тела менее	
75 кг, 1200 мг при массе тела	
более или равной 75 кг)	
субтип 1a	9,8% (13 из 133)
субтип 1b	81,2% (108 из 133)
субтип 1a и 1b	2,3% (3 из 133)
ГТ2	15 (5%)
ГТ3	41 (13,7%)
ГТ4	1 (0,4%)

При анализе результатов лечения ПППД основными критерием успеха терапии был «устойчивый вирусологический ответ через 12 недель» (УВО12) — отрицательный результат полимеразной цепной реакции (ПЦР) на рибонуклеиновую кислоту (РНК) ВГС с чувствительностью не менее 10 МЕ/мл через 12 недель после окончания курса лечения [2–4].

Критерии исключения: пациенты, инфицированные вирусом иммунодефицита человека; другие вирусные гепатиты; с низкой комплаентностью; пациенты, которые были пролечены нерекомендуемой (согласно EASL 2016, AASLD 2017 [2–4]) комбинацией или неадекватной длительностью применения противовирусных препаратов [2–4], мониторинг эффективности терапии отсутствовал или проводился низкочувствительными наборами полимеразной цепной реакции (от 100 МЕ/мл), кроме приведенного клинического случая.

Пациенты, получавшие ПППД, регулярно обследовались врачом-инфекционистом (табл. 2).

Таблица 2

Клинико-лабораторное обследование пациентов, пролеченных ПППД

Клинико-лабораторный мониторинг	Кратность обследования
Осмотр пациента, общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови, ПЦР РНК ВГС (от 10 МЕ/мл)	1. До начала терапии 2. Через 2, 4, 8, и 12 недель терапии 3. Спустя 12 недель после окончания лечения
УЗИ, эластометрия печени	До начала лечения и после его завершения

Превалирование ГТ1 и ГТ3 в выборке совпадает со структурой распространения генотипов в популяции пациентов с ХГС — Республике Беларусь [10].

Доля женщин репродуктивного возраста (15–44 лет [11]) составила 57,5% (88 из 153). Среди них в 51 (58±5,26%) случае диагноз ХВГС был верифицирован впервые при постановке на диспансерный учет по беременности и родам ($\chi^2=4,45$, $p=0,03$). Остальные женщины с выявленным ХВГС до беременности ПВТ не получали в связи возможными побочными эффектами и невысокой эффективностью ИФН-терапии и откладывали лечение после родов.

Стадию фиброза определяли с помощью эластометрии на аппарате Siemens Acuson 2000-S с использованием методики ARFI (p-SWE). Проводилось от 12 до 28 замеров в паренхиме печени на расстоянии не менее 0,5–1,0 см от капсулы в обоих долях печени.

Пациенты на стадии Ф0–3, пролеченные ПППД, составили 73,9% (221 из 299) (табл. 3), на стадии Ф3–4 и ЦП — 26,1% (78 из 299).

Таблица 3

Распределение пациентов на стадии Ф0–3, пролеченных ПППД, по генотипам, субтипам, опыту терапии, схемам лечения

Опыт терапии		
«Наивные»	«Повторно леченные»	
61,1% (135/221)	42,2% (86/221)	
Генотипы и схемы терапии		
ГТ1	ГТ2	ГТ3 и ГТ4
81,9% (181 из 221), среди обследованных на субтипы: 1b вариант (ГТ1b) – 48,1% (87 из 181), ГТ1a – 4,9% (9 из 181)	5,9% (13 из 221)	11,8% (26 из 221), 0,4% (1 из 221)
Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) – 80,1% (145 из 181), СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 19,9% (36 из 181)	Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 100% (13 из 13)	Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) – 100% (27 из 27)

Пациенты на стадии Ф3–4 фиброза печени составили 7% (21 из 299), на стадии компенсированного ЦП (класс тяжести А по Чайлд — Пью) — 91,2% (52 из 57). Пациенты с декомпенсированным ЦП составили 8,8% (5 из 57), все 5 человек впервые получали противовирусную терапию. По шкале Чайлд — Пью классу тяжести В соответствовал объективный статус 4 человек, классу тяжести С — 1 человека (табл. 4).

Из 78 человек на стадии Ф3–4 52,6% (41 из 78) получали ПВТ в течение 12 недель, 39,7% (31 из 78) — 24 недели (табл. 5).

Женщины на стадии Ф0–2, пролеченные ПППД, составили 71,9% (82 из 114), из них репродуктивного возраста — 33,3% (38 из 114), зрелого и пожилого возраста — 66,7% (44 из 114). Стадия фиброза Ф3 и выше была зафиксирована у 28,1% (32 из 114) женщин репродуктивного возраста, пролеченных ПППД.

Для оценки выборки пациентов, неудачно пролеченных ранее ИФН и РБВ, а также сравнения итогов ИФН-терапии с результатами лечения ПППД, приведен анализ результатов терапии 589 пациентов с ХВГС, получавших ИФН и РБВ с 2009 по 2015 г. [12].

Статистическая обработка полученной информации проводилась с помощью программы STATISTICA v 6.0. Количественные данные подвергались анализу при помощи непараметрического критерия χ^2 , откорректированного метода Вальда (для расчета доверительных интервалов). Статистически значимой считалась 95% вероятность различий ($p<0,05$).

Таблица 4

**Распределение пациентов на стадии Ф3–4 и ЦП, пролеченных ПППД,
по генотипам, опыту терапии, схемам лечения**

Опыт терапии					
Ф3–4		Цирроз печени			
		Компенсированный		Декомпенсированный	
«Наивные»	«Повторно леченные»	«Наивные»	«Повторно леченные» «Наивные»	«Наивные»	«Повторно леченные»
52,4% (11 из 21)	47,6% (10 из 21)	38,5% (20 из 52)	61,5% (32 из 52)	100% (5 из 5)	—
Генотипы					
ГТ1	ГТ2 или ГТ3	ГТ1	ГТ2 или ГТ3	ГТ1	ГТ3
18 из 21 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) — 8 из 18, СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) — 13 из 18	3 из 21 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) — 3 из 3	43 из 52 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) — 27 из 43, СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) — 16 из 43	9 из 52 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с или без РБВ) — 9 из 9	4 из 5 Схемы терапии: СОФ и ЛЕД (с или без РБВ) — 3 из 4, СОФ и ДАКЛ (с РБВ) — 1 из 4	1 из 5 Схемы терапии: СОФ и ДАКЛ (с РБВ)

Таблица 5

**Распределение пациентов на стадии Ф3–4, пролеченных ПППД,
по длительности терапии**

Показатель	12 недель	13 недель	16 недель	24 недели	26 недель
Ф3–4	13	—	—	8	—
Компенсированный ЦП	28	1	1	23	1
Декомпенсированный ЦП	2	—	—	3	—

Результаты и обсуждение

Все 299 пациентов, вне зависимости от генотипа ВГС, стадии фиброза, предыдущего опыта ПВТ, получавших лечение ПППД в соответствии с рекомендациями EASL2015, EASL2016 и AASLD2017 [2–4], достигли УВО12, среди пролеченных ИФН и РБВ — 65% (382 из 589; 95% ДИ 60,9–68,6), что свидетельствует о безусловном преимуществе терапии ПППД пациентов с ХВГС.

При этом УВО12 достигли 100% (171 из 171) «наивных» пациентов, пролеченных ПППД и 100% (128 из 128) — «повторно леченных» пациентов с ХВГС после неуспешной интерферонотерапии, что также подтверждает существенное преимущество и более высокую эффективность терапии ПППД.

При интерферонотерапии УВО12 был зафиксирован у 47% (139 из 297; 95% ДИ 41,2–52,5) пациентов с ГТ1, с ГТ2 — у 78% (29 из 37; 95% ДИ 62,6–88,9), с ГТ3 — у 84% (212 из 252; 95% ДИ 79,1–88,1).

35% (207 из 589; 95% ДИ 31,4–39,1) пациентов не ответили на ИФН-терапию, среди них преобладали пациенты с ГТ1 — 27% (159 из 207) и ГТ3 — 7% (40 из 207).

В процессе лечения схемами, включающими ПППД и РБВ, у 7,3% (4 из 55; 95% ДИ 2,4–18) развилась анемия средней степени тяжести, требующая коррекции дозы РБВ. Для сравнения: во время терапии ИФН и РБВ у 13,2% (78 из 589; 95% ДИ 10,7–16,2%) наблюдались осложнения со стороны крови, требующие коррекции дозы препарата или его отмены [12]. У 5,1% из них развилась анемия средней степени тяжести, у 47,4% — тромбоцитопения, у 6,4% — анемия и тромбоцитопения одновременно, у 9% — анемия и нейтропения одновременно, у 3,8% — нейтропения и тромбоцитопения одновременно, у 5,1% — панцитопения, у 23,2% — нейтропения. У 1,4% (8 из 589; 95% ДИ 0,6–2,7) пациентов развились аллергические реакции в виде токсидермии.

Все 100% (221 из 221) пациентов на стадии Ф0 – 3, получавших ПППД, достигли УВО12, включая «повторно леченных» пациентов.

Все 78 из 78 (100%) пациентов на стадии Ф3 – 4, завершивших курс ПППД, достигли УВО12. Из них 8 человек получали лечение свыше 12 недель в связи с задержкой элиминации вируса на 8 – 12-й неделе приема ПППД. У 6 из них стартовая вирусная нагрузка была равна или выше 1×10^6 МЕ/мл. Все 57 пациентов с ЦП, в том числе 5 – в стадии декомпенсации, успешно завершили лечение ПППД и достигли УВО12. 24 из них с компенсированным ЦП получали терапию свыше 12 недель также в связи с задержкой элиминации вируса на 8 – 12-й неделе лечения. У 11 пациентов с ЦП стартовая вирусная нагрузка была равна или выше 1×10^6 МЕ/мл. У 4 из 24 человек на старте лечения регистрировалась тромбоцитопения (ниже 70×10^6 – 2 человека, ниже 100×10^6 – 2 человека). Для сравнения, среди 70 человек на стадии Ф3 – 4, пролеченных ИФН и РБВ, лишь 30% (24 из 70; 95% ДИ 24,2 – 46) достигли УВО12, 70% (36 из 70; 95% ДИ 39,9 – 62,8) завершили терапию неудачно.

Из 55 обследованных пациентов с ГТ1 на мутантные аллели (МА) в ОНП гена ИЛ-28В в одной зоне и завершивших прием ПППД пациенты с вариантом гена ИЛ-28В rs12979860 СС достигли УВО12 в 100% (6 из 6) случаев, СТ – в 100% (36 из 36) случаев, ТТ – в 100% (55 из 55) случаев. Среди пациентов с МА в ОНП гена ИЛ-28В в двух зонах УВО12 достигли 100% (23 из 23). 100% (53 из 53) «повторно леченных» пациентов с МА в ОНП гена ИЛ-28В в одной или двух зонах достигли УВО12, среди «наивных» пациентов – 100% (25 из 25).

Таким образом, при соблюдении рекомендаций EASL2015, 2016, AASLD 2017 [2–4] терапия ПППД позволила достичь УВО12 у 100% (299 из 299) пациентов с ХВГС, вне зависимости от стадии фиброза и опыта предшествующей терапии ИФН.

В то же время при нарушении названных рекомендаций был зафиксирован единичный случай неудачной 12-недельной терапии ПППД.

Пациентка Ш., 1974 года рождения, страдала декомпенсированным (класс тяжести В – 7 баллов) ЦП (смешанного генеза, 1b генотип), с признаками синдромов портальной гипертензии (включая варикозное расширение вен пищевода 1 – 2 степени, асцит), гепатоспленомегалии, гиперспленизма (тромбоцитопения (менее 150×10^9 /л)). Сопутствующими заболеваниями были ожирение 2 степени, мочекаменная болезнь (камень левой почки). После 4 недель терапии в крови пациентки сохранялась вирусная нагрузка менее 100 МЕ/мл. На 8-й неделе терапии отсутствие вирусной нагрузки было констатировано с помощью качественного метода ПЦР с чувствительностью от 300 МЕ/мл,

что привело к неправильной оценке эффективности проводимой терапии (табл. 6).

Таблица 6

Динамика снижения вирусной нагрузки пациентки Ш.

Недели	Вирусная нагрузка
0 недель (старт терапии)	$3,0 \times 10^5$ МЕ/мл
Через 2 недели терапии	$7,9 \times 10^3$ МЕ/мл
Через 4 недели терапии	< 100 МЕ/мл
Через 8 недель терапии	РНК ВГС не обнаружена (чувствительность ПЦР – от 300 МЕ/мл)
Через 12 недель терапии	< 10 МЕ/мл
Через 16 недель (4 недели после завершения терапии)	170 МЕ/мл
Через 32 недели (16 недель после завершения терапии)	$1,8 \times 10^5$ МЕ/мл
Через 64 недели (48 недель после завершения терапии)	$3,5 \times 10^5$ копий/мл

Пациентка прервала курс СОФ и ЛЕД на 12-й неделе терапии, и на момент завершения терапии не был зафиксирован вирусологический рецидив или неполный ответ на терапию. Терапия не была пролонгирована, и в последующем при нарастании вирусной нагрузки определение лекарственной устойчивости ВГС к ПППД (ингибиторы NS3/4А-протеаз, ингибиторы белка NS5А, нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы полимеразы) показало наличие аминокислотной замены в позиции Y93H NS5А участка генома вируса, ассоциированной к устойчивости к даклатавиру, элбасвиру, ледипасвиру и велтапасвиру. Анализ клинических данных подтвердил результаты лабораторных исследований.

Заключение

Приведенные данные подтверждают, что ПППД обладают высокой эффективностью независимо от стадии фиброза, предыдущего неудачного опыта лечения ИФ-схемами, а также имеющих прогностически неблагоприятные ОНП 39743165Т> G (rs8099917) и ОНП 39738787С> Т (rs12979860) гена ИЛ-28В при тщательном соблюдении имеющихся международных рекомендаций. Широкий охват назначения безинтерфероновых схем терапии пациентам с ХВГС на ранних стадиях фиброза позволил бы остановить прогрессирование ХВГС в ЦП у данных пациентов, улучшить качество их жизни и продлить трудоспособность, а также избежать значительных затрат государства на лечение и оперативные вмешательства при декомпенсированном ЦП. Кроме того, эффективная,

удобная и экономически реальная для пациентов терапия дженерическими препаратами на основе ингибитора NS5B софосбувира в комбинации с ингибиторами NS5A востребована и могла бы быть использована в широких масштабах, что привело бы в перспективе к снижению эпидемиологического процесса ВГС и ликвидации гепатита С среди населения СНГ. Эффективность терапии ПППД женщин репродуктивного возраста достигает 100%, что при отсутствии доступных пренатальных фармакологических и иммунологических мер для снижения риска вертикальной трансмиссии ВГС обосновывает актуальность скрининга ВГС у женщин детородного возраста и их лечения до беременности.

Исследование подтверждает, что мониторинг эффективности терапии необходимо проводить только при помощи высокочувствительных методов ПЦР (от 10 МЕ/мл) и при задержке элиминации РНК ВГС у пациентов с продвинутыми стадиями фиброза (цирроза) печени использовать пролонгированные схемы лечения. Возможными факторами пролонгирования терапии свыше 12 недель являются определяемая высокочувствительными методами ПЦР вирусная нагрузка через 4–8–12 недель от начала приема ПППД, повышение уровня печеночных трансаминаз. Назначение исследований для определения лекарственной устойчивости ВГС к ПППД на старте терапии в перспективе позволило бы назначить эффективную схему лечения.

Пациентам, нуждающимся в повторном курсе ПВТ после безуспешного курса терапии ПППД, необходимо провести тестирование на ассоциированные с резистентностью варианты ВГС (к примеру, наличие аминокислотной замены в позиции Y93H NS5A) перед инициацией повторного лечения [2]. В схемах лечения данной группы пациентов необходимы новые препараты, обладающие пангенотипической активностью (пибрентасвир, воксилепревир) [2, 9, 13, 14]. Для оперативного выявления мутаций лекарственной устойчивости ВГС при задержке элиминации вируса до завершения терапии целесообразно было бы сохранение образцов плазмы крови пациентов на старте терапии.

Литература

1. Жданов, К.В. Клиническое значение уровня тромбоцитов крови у больных хроническим гепатитом С на фоне различных вариантов комбинированной противовирусной терапии / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — № 4. — С. 116–122.
2. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2017 [Электронный ресурс] // American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: сайт. USA, 1999–2018. Дата обновления: 21.09.2017. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_g.pdf (дата обращения: 31.01.2018).
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>
5. Curry, M.P. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 46 (5): 540–548 doi: 10.1111/apt.14204.
6. Bersoff-Matcha S.J., Cao K., Jason M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System // *Ann. Intern. Med.* 2017, 166 (11): 792–798 doi: 10.7326/M17-0377.
7. Компания «Гилеад» включила Беларусь в лицензии в сфере ВИЧ и гепатита С [Электронный ресурс] // Сетевое издание «Коалиция по готовности к лечению»: сайт. Санкт-Петербург, 2006–2018. URL: <http://i-pcru.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s/> (дата обращения: 04.02.2018).
8. Sarrazin, C. Клиническое значение устойчивости вируса гепатита С к противовирусным препаратам прямого действия // *Journal of Hepatology* 2016, 64: 486–504.
9. Sarah, L. Greig Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C // *Drugs* 2016; 76: 1567–1578 doi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-016-0648-2>.
10. Гасич, Е.Л. Молекулярно-генетическая характеристика вирусов гепатитов В, С и иммунодефицита человека первого типа: филогенетический анализ, генотипическая структура и популяционно-территориальные особенности распространения : автореф. дис. — д-ра биол. наук / Е.Л. Гасич. — Минск, 2017. — С. 136–138.
11. ВОЗ. Информационный бюллетень Здоровье девочек и женщин Сентябрь 2013 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru/>.
12. Жаворонок, С.В. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С / С.В. Жаворонок [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2017. — № 2. — С. 6–14.
13. Bourlière M., Gordon S.C., Flamm S.L. et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection // *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 376: 2134–2146 doi: 10.1056/NEJMoa1613512.
14. Poordad F., Felizarta F., Asatryan A. et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment // *Hepatology* 2017; 66 (2): 389–397 doi: 10.1002/hep.29081.

References

1. Zhdanov, K.V. Zhurnal infektologii, 2011; 4: 116–122 (In Russian).
2. AASLD HCV Guidance: Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C 2017 [Electronic resource] // American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America: site. USA, 1999–2018. Update date: 21.09.2017. URL: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/HCVGuidance_September_21_2017_g.pdf (date of the application: 31.01.2018).
3. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // Journal of Hepatology 2015; 63: 199–236.
4. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. European Association for the Study of the Liver // Journal of Hepatology 2016 <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/Summary.pdf>

5. Curry, M.P. Effectiveness of 8- or 12-weeks of ledipasvir and sofosbuvir in real-world treatment-naïve, genotype 1 hepatitis C infected patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 46 (5): 540-548 doi: 10.1111/apt.14204.

6. Bersoff-Matcha S.J., Cao K., Jason M. et al. Hepatitis B Virus Reactivation Associated With Direct-Acting Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus: A Review of Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System // *Ann. Intern. Med.* 2017, 166 (11): 792-798 doi: 10.7326/M17-0377.

7. Компания «Gilead» vključila Belarus' v licenzii v sferi VICH i gepatita C [Electronic resource] // Setevoe izdanje «Kolicija po gotovnosti k lečenju»: **site**. St. Petersburg, 2006-2018. URL: <http://i-pcru.org/2017/08/24/kompaniya-gilead-vklyuchila-belarus-i-ukrainu-v-litsenzii-v-sfere-vich-i-gepatita-s/> (date of the application: 04.02.2018). (In Russian).

8. Sarrazin, C. The importance of resistance to direct antiviral drugs in HCV infection in clinical practice // *Journal of Hepatology* 2016, 64: 486-504 doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.09.011>.

9. Sarah, L. Greig Sofosbuvir/Velpatasvir: A Review in Chronic Hepatitis C // *Drugs* 2016; 76: 1567-1578 doi: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-016-0648-2>.

10. Gasich E. L. Molekularno-genetičeskaja karakteristika virusov gepatitov V, S i imunodeficitna čeloveka prvogo tipa: filogenetičeskij analiz, genotipičeskaja struktura i populacionno-territoriāl'nye osobennosti rasprostraneniija [Molecular-genetic characteristics of the viruses of hepatitis B, C and human immunodeficiency of the first type: phylogenetic analysis, genotypic structure and population-territorial features of distribution [dissertation] Minsk, 2017. P. 136-138. (In Russian).

11. VOZ. Informacionnyj bjulleten' Zdorov'e devoček i ženshhin Sentjabr' 2013 g. - <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/ru/>. (In Russian).

12. Zhavoronok S.V. Immunopatologija, allergologija, infektologija, 2017; 2: 6-14. (In Russian).

13. Bourlière M., Gordon S.C., Flamm S.L. et al. Sofosbuvir, Velpatasvir, and Voxilaprevir for Previously Treated HCV Infection // *Aliment Pharmacol Ther.* 2017, 376: 2134-2146 doi: 10.1056/NEJMoa1613512.

14. Poordad F., Felizarta F., Asatryan A. et al. Glecaprevir and pibrentasvir for 12 weeks for hepatitis C virus genotype 1 infection and prior direct-acting antiviral treatment // *Hepatology* 2017; 66 (2): 389-397 doi: 10.1002/hep.29081.

Авторский коллектив:

Жаворонок Сергей Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-553-387, e-mail: Zhavoronok.S@mail.ru

Гутмане Вита Раймондовна — врач-интерн Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-297-54-78-90, e-mail: vudmin@gmail.com

Барьяш Татьяна Михайловна — заведующая консультативно-диспансерным кабинетом вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-16-45, e-mail: gikb@tut.by

Солдатенко Ольга Владимировна — врач консультативно-диспансерного кабинета вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-16-45, e-mail: olgasol@tut.by

Зновец Татьяна Владимировна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии Белорусского государственного медицинского университета; тел.: +375-297-75-29-24, e-mail: znota@mail.ru

Мицура Виктор Михайлович — профессор кафедры инфекционных болезней Гомельского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: +375-232-35-97-13, e-mail: mitsura_victor@tut.by

Воропаев Евгений Викторович — проректор по научной работе Гомельского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +375-232-35-97-08, e-mail: voropaev.evgenii@gmail.com

Гасич Елена Леонидовна — ведущий научный сотрудник Республиканского научно-практического центра эпидемиологии и микробиологии, к.б.н., доцент; тел.: +375-17-267-32-67, e-mail: elena.gasich@gmail.com.

Яговдик-Тележная Елена Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +375-17-334-14-62, e-mail: sergei-telegin@mail.ru

Сиваченко Лариса Васильевна — заведующая кабинетом ультразвуковой диагностики Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-237-78-21, e-mail: gikb@tut.by

Анисько Людмила Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, заведующая лабораторией Городской клинической инфекционной больницы г. Минска, к.м.н.; тел.: +375-293-23-11-89, e-mail: luidok@mail.ru

Жмуровская Людмила Степановна — заведующая отделением вирус-ассоциированных циррозов печени Городской клинической инфекционной больницы г. Минска, к.м.н.; тел.: +375-17-337-78-20, e-mail: gikb@tut.by

Крапивина Светлана Владимировна — заведующая отделением хронических вирусных гепатитов Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-237-78-21, e-mail: gikb@tut.by

Юровский Николай Николаевич — главный врач Городской клинической инфекционной больницы г. Минска; тел.: +375-17-334-25-12, e-mail: gikb@tut.by

Юркевич Игорь Викторович — соискатель кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета; тел.: +375-291-92-98-04, e-mail: gikb@tut.by

Карпов Игорь Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +375-296-50-62-06, e-mail: infection@bsmu.by

КОМПРЕССИОННАЯ ЭЛАСТОГРАФИЯ И ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В СРАВНЕНИИ С ДРУГИМИ МЕТОДАМИ ОЦЕНКИ СТЕПЕНИ ФИБРОЗА В ТКАНИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

М.А. Белопольская^{1,2}, В.Ю. Аврутин³, О.Д. Денисова¹, Е.В. Личная⁴, Е.Ю. Юшина¹, С.И. Гурина¹, А.В. Дмитриев^{2,5}, А.А. Яковлев^{1,5}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³ Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

⁴ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Real-Time Elastography and its Clinical Application Compared with Other Methods for Evaluation of the Liver Fibrosis Degree in Patients with Chronic Hepatitis C

М.А. Belopolskaya^{1,2}, V.Yu. Avrutin³, O.D. Denisova¹, E.V. Lichnaya⁴, E.Yu. Yushina¹, S.I. Gurina¹, A.V. Dmitriev^{2,5}, A.A. Yakovlev^{1,5}

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³ Institute for Systems Theory, Stuttgart, Germany

⁴ Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

⁵ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценить сопоставимость результатов оценки степени фиброза печени, полученных методами ТЭ и КЭ, между собой и с показателями APRI-индекса, а также проанализировать факторы, влияющие на достоверность оценки степени фиброза при использовании различных неинвазивных методов.

Материалы и методы: в исследование были включены 99 пациентов с ХГС, наблюдавшихся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина в 2017 г. Среди обследованных пациентов было 60 женщин и 39 мужчин. Оценка степени фиброза в ткани печени методом КЭ с использованием линейного датчика на аппарате HI VISION Preirus (Hitachi, Япония) была выполнена у 83 пациентов. Оценка степени фиброза в ткани печени методом ТЭ на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) была выполнена у 67 пациентов. Обοими методами оценки фиброза был обследован 51 пациент.

Выводы. Результаты применения методов КЭ и ТЭ не имеют существенных отличий у пациентов со степенью фиброза F4 по шкале METAVIR. У одних и тех же пациентов с ХГС метод КЭ часто дает более высокие степени фиброза, чем метод ТЭ. В связи с возможностью большей визуализации исследуемой области метод КЭ имеет явные преимущества при оценке степени фиброза в ткани печени у больных с имеющимися очаговыми изменениями. При несовпадении результатов должны использоваться альтернативные методы оценки степени фиброза в ткани печени, такие как

Abstract

In this work we investigated to which extent the evaluation results of the degree of hepatic fibrosis obtained by real-time elastography (RTE) method are compatible with the results of the transient elastography (TE) and with the APRI indexes. We also analyzed the factors which can influence the reliability of the fibrosis degree evaluation obtained by different methods.

Materials and methods. The study included 99 patients (60 women and 39 men) with HCV, examined in the polyclinic department of the Saint-Petersburg Botkin clinical infectious hospital in 2017. In 83 patients, the fibrosis degree in the liver tissue has been evaluated by the RTE method using HI VISION Preirus (Hitachi, Japan) with a linear sensor. In 67 patients, the evaluation has been performed by the TE method using Fibroscan (Echosens, France). Both methods have been applied to 51 patients.

Conclusions. The application results of the RTE and TE methods do not differ significantly for patients with a severe fibrosis. Usually, the degree of fibrosis in patients with CHC obtained by the RTE is higher than the one obtained by the TE in the same patient. Due to the possibility to visualize a larger area under study, the RTE method has clear advantages in evaluating the degree of fibrosis in liver tissue in patients with focal changes in the liver. If the results obtained by the RTE and TE methods differ significantly, alternative methods must be used, such as a liver biopsy and biochemical methods.

биопсия печени и/или биохимические методы оценки фиброза.

Ключевые слова: компрессионная эластография, транзитная эластография, хронический гепатит С, APRI-индекс.

Введение

Оценка степени фиброза в ткани печени является необходимым исследованием у всех пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС). От результатов этого исследования зависит прогноз течения заболевания, оценка степени безотлагательности терапии, а также выбор тактики лечения. Наличие портального или септального фиброза увеличивает риски развития цирроза — при портальном в ближайшие 18–20 лет, а при септальном в ближайшие 8–10 лет [1]. В последние годы было показано, что имеются факторы, способствующие прогрессированию фиброза у пациентов с ХГС [2]. Пациенты из соответствующих групп риска нуждаются в регулярной оценке степени фиброза в ткани печени.

На сегодняшний день единого универсального метода оценки степени фиброза не существует. Все используемые методы имеют свои преимущества и недостатки. В течение долгого времени «золотым стандартом» оценки степени фиброза считалась биопсия печени. Недостатками данного метода являются его инвазивность, а также то, что это исследование позволяет оценить степень фиброза только в очень небольшом участке печени. В связи с этим в последние годы стали активно развиваться и внедряться неинвазивные методы оценки степени фиброза, при которых объем исследуемой области значительно больше.

Одним из наиболее простых методов предварительной оценки степени фиброза является определение APRI-индекса, основывающегося на оценке соотношения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ) и количества тромбоцитов. В случае, когда значение этого индекса больше 1,0, вероятность значительного фиброза велика. Если значение индекса менее 0,5, с большой степенью вероятности значимый фиброз отсутствует. Этот метод доступен врачам в широкой клинической практике, так как почти не требует дополнительных затрат. Несмотря на то, что точность этого метода невысока, недавний мета-анализ 40 исследований, включавших 8739 пациентов с ХГС, показал, что APRI-индекс можно использовать в клинической практике для подтверждения тяжелого фиброза или цирроза, когда другие клинические признаки отсутствуют, а обследование затруднено [3].

Повсеместное внедрение в широкую клиническую практику ультразвуковых методов обследования печени позволяет с хорошей точностью

Key words: *compression Elastography, Transient elastography, chronic hepatitis C, APRI-index.*

определять далеко зашедшие стадии фиброза печени и цирроз без инвазивного вмешательства. Однако возможности оценки низких степеней фиброза с помощью ультразвукового исследования в В-режиме крайне ограничены.

Активно развивающиеся в последнее время методы ультразвуковой эластографии предоставили возможность неинвазивной оценки фиброза печени. Из неинвазивных методов исследования наибольшее распространение получил метод транзитной эластографии (ТЭ), используемый в приборе Фиброскан® [4,5]. При этом методе измеряется скорость распространения сдвиговых волн, оценивается жесткость печени в килопаскалях (кПа), а затем степень фиброза оценивается по шкале METAVIR [6]. Основным преимуществом этого метода является то, что с помощью простой, неинвазивной и безболезненной процедуры можно быстро получить оценку состояния паренхимы печени. Многочисленными исследованиями подтверждена корреляция между показателями степени фиброза при ТЭ и биопсии печени у больных с хроническими гепатитами. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества по изучению заболеваний печени (EASL), ТЭ является наиболее точным неинвазивным методом выявления цирроза печени у больных с вирусными гепатитами (уровень доказательности А1) [7]. Многие исследования показали, что специфичность и чувствительность ТЭ для выявления цирроза печени составляет около 90%. Точность обнаружения более низких степеней фиброза ниже (чувствительность и специфичность около 70–80%) [5, 8, 9]. Однако этот метод имеет и свои недостатки. При этом методе область исследования ограничена сравнительно небольшим участком (цилиндр 1–4 см). Кроме того, аппарат не позволяет детально визуализировать исследуемую область. Любые очаговые образования печени (кисты, гемангиомы и др.), попадающие в зону сканирования, могут существенно изменить результаты оценки степени фиброза. Анатомические особенности строения грудной клетки, в частности наличие узких межреберных промежутков и выраженный сколиоз, могут препятствовать нормальному проведению исследования. Кроме того, известно, что имеется ряд факторов, которые также могут приводить к существенным погрешностям и изменять показатели ТЭ. К ним относятся не только очаговые изменения в печени, но и высокий уровень АЛТ, холестаза, выраженный стеатоз печени, наличие асцита.

Компрессионная эластография (КЭ) (в англоязычной литературе используется термин *real-time elastography*) также является методом оценки степени фиброза, основывающимся на исследовании жёсткости тканей. Первые работы, посвященные применению метода КЭ для оценки степени фиброза в ткани печени, появились в 2008–2009 гг. [10, 11]. Результаты такого исследования в реальном времени отображаются в виде цветовой карты. Данный метод не предполагает получения абсолютных значений жесткости паренхимы печени. Для оценки степени жесткости печеночной ткани используется формула, учитывающая большое количество различных параметров. При КЭ рассчитывается индекс фиброза печени (LFI), который выражается в условных единицах. Основным преимуществом данного метода является возможность детальной визуализации исследуемого участка печеночной ткани, возможность выбора участков без очаговых изменений. Кроме того, преимуществом методики КЭ является несколько большая по сравнению с ТЭ зона исследования (20–25 мм) [12]. Недостатком данного метода является невозможность проведения исследования у пациентов с выраженными заболеваниями сердечно-сосудистой системы (нарушения ритма, сердечная недостаточность). Кроме того, точность данного метода ниже у пациентов с выраженным ожирением, с асцитом или со значительным цитоллизом.

В большинстве работ данные об эластичности печени, полученные методом ТЭ или методом КЭ, сравниваются с результатами биопсии печени. В последнее время количество проводимых биопсий печени в реальной клинической практике резко снизилось, а работ, сравнивающих результаты оценки степени фиброза при КЭ и ТЭ, очень мало.

Цель исследования — оценить сопоставимость результатов оценки степени фиброза печени, полученных методами ТЭ и КЭ, между собой и с показателями APRI-индекса, а также проанализировать факторы, влияющие на достоверность оценки степени фиброза при использовании этих методов.

Материалы и методы

В исследование были включены 99 пациентов с ХГС, наблюдавшихся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2017 г. Среди обследованных пациентов было 60 женщин и 39 мужчин. Средний возраст пациентов составил $50,29 \pm 2,37$ лет.

Критерии исключения:

- ко-инфекция ВИЧ;
- наличие HBsAg;
- возраст менее 18 лет;
- противовирусная терапия в течение последних 2 лет.

Биохимические анализы были выполнены при помощи гематологического анализатора Cobas 511. Определение генотипа вируса гепатита С (HCV) проводилось при помощи наборов реагентов «АмплиСенс®».

Оценка степени фиброза в ткани печени методом КЭ с использованием линейного датчика EUP L52 на аппарате HI VISION Preirus (Hitachi, Япония) была выполнена у 83 пациентов. Для количественной оценки плотности печени проводилось измерение индекса фиброза (LFI) по данным пяти измерений. Стадия фиброза по шкале METAVIR оценивалась согласно данным, приведенным в таблице 1 [10, 13, 14].

Таблица 1

Оценка стадии фиброза при КЭ

Стадия фиброза по шкале METAVIR	LFI (условные единицы)
F0	0,6–1,2
F1	1,2–2,27
F2	2,5–3,3
F3	3,0–4,0
F4	3,9–5,5

Оценка степени фиброза в ткани печени производилась методом ТЭ на аппарате Fibroscan (Echosens, Франция) у 67 пациентов. Жесткость печени измерялась в кПа, а стадия фиброза оценивалась по шкале METAVIR согласно принятым критериям (табл. 2) [6].

Таблица 2

Оценка стадии фиброза при ТЭ

Стадия фиброза по шкале METAVIR	Жесткость печени (кПа)
F0–1	Менее 7,2
F1–2	7,2–8,8
F2	8,8–9,7
F3	9,7–12,8
F3–4	12,8–14,8
F4	14,8 и более

Оценка степени фиброза обоими методами произведена у 51 пациента. Была проведена оценка частоты расхождения результатов исследований. Значимым считалось расхождение на две степени и более по шкале METAVIR. APRI-индекс определен у всех 99 пациентов. Для оценки статистической значимости отличий между группами для качественных признаков применялся критерий хи-квадрат, а для количественных показателей — критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Основные лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, обе группы не имели достоверных отличий по основным параметрам.

Подавляющее большинство пациентов имели генотипы 1в (41,96%) и 3а (33,93%). Генотип 2 имело 11,61% пациентов. Данное распределение в целом соответствует имеющимся тенденциям по распространенности генотипов HCV в Северо-Западном регионе [15].

Мы проанализировали данные о степени фиброза у пациентов, включенных в исследование. Результаты оценки степени фиброза по данным ТЭ и КЭ приведены на рисунке 1.

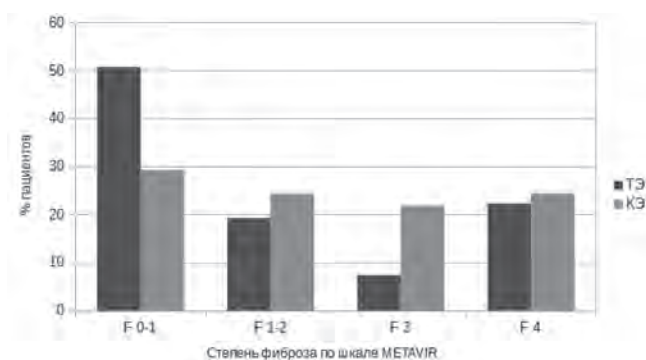


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от степени фиброза

Также мы проанализировали, насколько совпадают результаты оценки фиброза с применением различных методов с оценкой по APRI-индексу. Следует отметить, что при использовании метода ТЭ среди пациентов с уровнем APRI-индекса менее 0,5 не было ни одного пациента с фиброзом F4 по шкале METAVIR (рис. 2). В то же время при использовании метода КЭ у 4 пациентов с уровнем APRI-индекса менее 0,5 степень фиброза соответствовала F4 по шкале METAVIR (рис. 3).

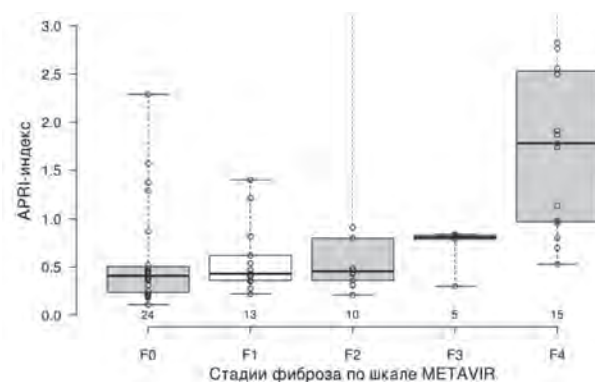


Рис. 2. Соотношение APRI-индекса и данных по ТЭ

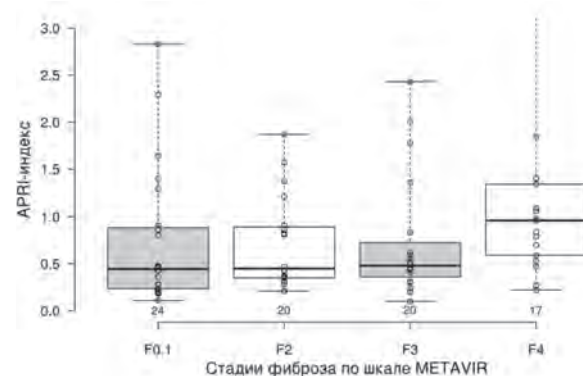


Рис. 3. Соотношение APRI-индекса и данных по КЭ

Таблица 3

Основные характеристики пациентов

Показатель	ТЭ (n=67)	КЭ (n=83)	P
Возраст, лет	50,04±2,86	49,05±2,51	0,67
Уровень билирубина, ммоль/л	12,57±1,42	12,32±1,63	0,84
АЛТ, Ед/л	67,89±13,21	65,77±11,89	0,96
АСТ, Ед/л	54,75±9,01	52,9±7,86	0,71
ЩФ, Ед/л	78,77±5,91	82,32±7,86	0,94
Общий белок, г/л	75,51±1,27	74,31±1,26	0,94
Альбумины, г/л	46,24±0,87	45,36±0,98	0,78
Гамма-глобулины, г/л	12,85±1,03	12,35±0,77	0,8
Гемоглобин, г/л	143,52±3,99	140,43±3,97	0,22
Тромбоциты	186,48±13,94	192,88±13,44	0,55
ПТИ, %	89,59±2,48	88,38±3,01	0,82

Двумя методами оценки фиброза был обследован 51 пациент. Расхождение в более чем одну степень фиброза было выявлено у 12 (23,5%) пациентов. На рисунке 4 показано соотношение совпадающих и различающихся показателей степени фиброза при использовании различных методов.

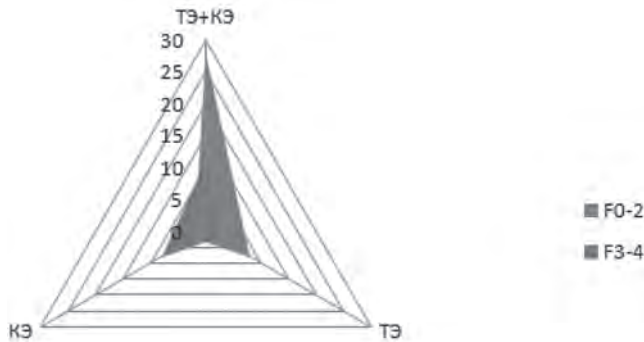


Рис. 4. Соотношение совпадающих и различающихся результатов оценки степени фиброза методами ТЭ и КЭ

На рисунке 5 показано соотношение показателей степени фиброза, определенное методами ТЭ и КЭ у 10 пациентов с существенным расхождением результатов оценки степени фиброза.

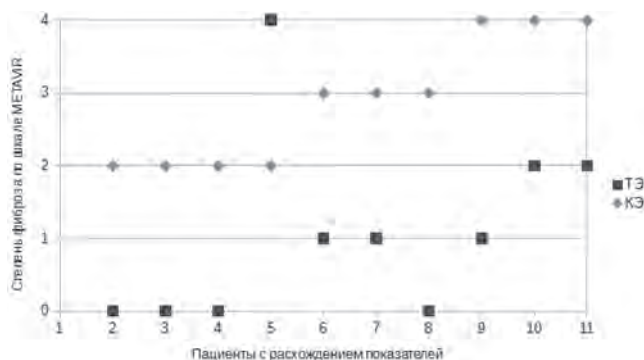


Рис. 5. Пациенты с расхождением показателей степени фиброза по данным КЭ и ТЭ

Отсутствие универсального, подходящего для всех пациентов метода оценки степени фиброза в ткани печени приводит к необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту в вопросе выбора метода обследования. Только тесное взаимодействие между клиницистами и врачами функциональной диагностики может помочь с достаточной точностью провести оценку стадии фиброза и, соответственно, вовремя назначить необходимое лечение.

Сравнение методов КЭ и ТЭ, проведенное в нашей работе, имеет важное клиническое значение. Следует отметить, что оба метода не показали су-

щественных отличий в количестве пациентов со степенью фиброза F4 по шкале METAVIR. В то же время при использовании метода ТЭ у пациентов чаще выявлялось отсутствие фиброза или его минимальная степень (F0—1 по шкале METAVIR), чем при использовании метода КЭ.

В практической работе всегда необходимо учитывать факторы, которые могут оказывать влияние на показатели плотности печени, определяемые ультразвуковыми методами. Так, в данном исследовании у 1 пациента был выявлен высокий цитолиз (АЛТ более 300 Е/л), что могло привести к ошибке оценки степени фиброза методом ТЭ. В другом случае у пациента отмечалась выраженная брадикардия (ЧСС менее 55 в минуту), что могло привести к ошибке при оценке степени фиброза методом КЭ. При исключении этих двух пациентов процент расхождений при оценке степени фиброза методами ТЭ и КЭ составил 19,61%. При этом следует отметить, что у пациентов, у которых при ТЭ была определена степень фиброза, соответствующая стадиям F3—4 по шкале METAVIR, частота расхождений была еще меньше (F3—4 — 16,7%, F4 — 14,3%). Такой процент расхождений сопоставим с результатами сравнения степени фиброза в ткани печени, полученными при использовании метода ТЭ и данных биопсии печени.

Необходимо также отметить, что в большинстве случаев расхождения данных методов КЭ показывал более высокие стадии фиброза, чем метод ТЭ. Только в одном случае определение степени фиброза методом ТЭ дало более высокую степень — F4 по шкале METAVIR (14,1 кПа) при ТЭ и F2 по шкале METAVIR при КЭ. В этом случае APRI-индекс был существенно выше 1,0 (1,87), что говорит о большей достоверности оценки степени фиброза в этом случае с помощью метода ТЭ. Кроме того, в данном случае у пациентки отмечалось снижение протромбинового индекса (65%) и увеличение уровня гамма-глобулинов (28,62 г/л), что также свидетельствует о более продвинутой стадии заболевания.

Мы сравнили группы пациентов, у которых были выявлены существенные различия в степени фиброза, и тех, у которых существенных отличий не было. Не было выявлено достоверных отличий по возрасту ($p=0,787$), весу ($p=0,582$), уровню билирубина ($p=0,384$), уровню АЛТ ($p=0,238$). Кроме того, мы проанализировали изменения, выявленные в структуре печени у данных пациентов при ультразвуковом исследовании. Необходимо отметить, что у всех пациентов была выявлена повышенная эхогенность печени, у 9 из 10 отмечалось сужение сосудистого рисунка на периферии. У 8 из 10 отмечалось дистальное ослабление звука при ультразвуковом исследовании. У 1 пациента (F1 по ТЭ и F4 по КЭ) при ультразвуковом исследо-

вании были выявлены множественные очаговые образования в печени, что могло значительно изменить показатели при оценке степени фиброза методом ТЭ.

Таким образом, выбор метода оценки степени фиброза должен основываться на предварительном углубленном обследовании пациентов с ХГС, включающем биохимическое и ультразвуковое обследование. В качестве предварительного метода обследования может быть использовано определение APRI-индекса.

Выводы

1. Результаты применения методов КЭ и ТЭ не имеют существенных отличий у пациентов со степенью фиброза F4 по шкале METAVIR.

2. У одних и тех же пациентов с ХГС метод КЭ часто дает более высокие степени фиброза, чем метод ТЭ.

3. В связи с возможностью большей визуализации исследуемой области метод КЭ имеет явные преимущества при оценке степени фиброза в ткани печени у больных с имеющимися очаговыми изменениями.

4. При несовпадении результатов должны использоваться альтернативные методы оценки степени фиброза в ткани печени, такие как биопсия печени и/или биохимические методы оценки фиброза.

Литература

1. Yano, M., Kumada, H., Kage M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., Hashimoto, E., Lefkowitz, JH., Ludwig, J., Okuda, K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334–1340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8675148>
2. Sebastiani, G., Gkouvatsos, K., Pantopoulos, K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(32):11033–11053. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11033 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4145747/>
3. Lin, ZH., Xin, YN., Dong, QJ., Wang, Q., Jiang, XJ., Zhan, SH., Sun, Y., Xuan, SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21319189>
4. Foucher, J., Chanteloup, E., Vergniol, J., Castéra, L., Le Bail, B., Adhoute, X., Bertet, J., Couzigou, P., de Ledinghen, V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16020491>
5. Friedrich-Rust, M., Ong, M.F., Martens, S., Sarrazin, C., Bojunga, J., Zeuzem, S., Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960–74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18395077>
6. de Lédinghen, V., Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep; 32(6 Suppl 1): 58–67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18973847>

7. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25911335>

8. Tsochatzis, EA., Gurusamy, KS., Ntula, S., Cholongitas, E., Davidson, BR., Burroughs, AK. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54:650–659. doi: 10.1016/j.jhep.2010.07.033 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146892>

9. Talwalkar, JA., Kurtz, DM., Schoenleber, SJ., West, CP., Montori, VM. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1214–1220. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17916549>

10. Tatsumi, C., Kudo, M., Ueshima, K., Kitai, S., Takahashi, S., Inoue, T., Minami, Y., Chung, H., Maekawa, K., Fujimoto, K., Akiko, T., Takeshi, M. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirology*. 2008;51(S 1): 27–33. doi: 10.1159/000122602 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18544945>

11. Fujimoto, K., Tatsumi, C., Ueshima, K., Shiina, T., Tonomura, A., Mitake, T., Yamamoto, K., Kudo, M., Kato, M. Evaluation of liver fibrosis in diffuse liver disease using real-time tissue elastography. *Digestive Disease Week*. May 30th — June 4th. 2009. Chicago, USA. P. 1774. URL: <http://www.hitachi-medical-systems.eu>

12. Постнова, Н.А. Компрессионная эластография печени: методика, особенности получения эластограмм, анализ ошибок и артефактов / Н. А. Постнова [и др.] // Радиология-практика. — 2015. — № 2 (50). — С. 45–54. <http://radp.ru/db/20152/45-54.pdf>

13. Постнова, Н. А. Использование компрессионной эластографии для неинвазивной оценки фиброза печени: результаты многоцентрового исследования / Н. А. Постнова [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2016. — № 6. — С. 10–21. <https://www.usclub.ru/blogs/item/ispolzovanie-kompressionnoj-elastografii-dlya-neinvazivnoj-ocenki-fibroza-pecheni>

14. Ochi, H., Hirooka, M., Koizumi, Y., Miyake, T., Tokumoto, Y., Soga, Y., Tada, F., Abe, M., Hiasa, Y., Onji, M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1271–1278 doi: 10.1002/hep.25756 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22488593>

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

References

1. Yano, M., Kumada, H., Kage M., Ikeda, K., Shimamatsu, K., Inoue, O., Hashimoto, E., Lefkowitz, JH., Ludwig, J., Okuda, K. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. *Hepatology* 1996;23:1334–1340.
2. Sebastiani, G., Gkouvatsos, K., Pantopoulos, K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World Journal of Gastroenterology* 2014;20(32):11033–11053. doi:10.3748/wjg.v20.i32.11033
3. Lin, ZH., Xin, YN., Dong, QJ., Wang, Q., Jiang, XJ., Zhan, SH., Sun, Y., Xuan, SY. Performance of the aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index for the staging of hepatitis C-related fibrosis: an updated meta-analysis. *Hepatology* 2011;53:726–736.

4. Foucher, J., Chanteloup, E., Vergniol, J., Castera, L., Le Bail, B., Adhoute, X., Bertet, J., Couzigou, P., de Ledinghen, V. Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study. *Gut*. 2006;55(3):403–8.
5. Friedrich-Rust, M., Ong, M.F., Martens, S., Sarrazin, C., Bojunga, J., Zeuzem, S., Herrmann E. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008;134(4):960–74.
6. de Ledinghen, V., Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008 Sep; 32(6 Suppl 1): 58–67. doi: 10.1016/S0399-8320(08)73994-0
7. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.006>
8. Tsochatzis, E.A., Gurusamy, K.S., Ntula, S., Cholongitas, E., Davidson, B.R., Burroughs, A.K. Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *J Hepatol*. 2011;54:650-659.
9. Talwalkar, J.A., Kurtz, D.M., Schoenleber, S.J., West, C.P., Montori, V.M. Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:1214-1220.
10. Tatsumi, C., Kudo, M., Ueshima, K., Kitai, S., Takahashi, S., Inoue, T., Minami, Y., Chung, H., Maekawa, K., Fujimoto, K., Akiko, T., Takeshi, M. Noninvasive evaluation of hepatic fibrosis using serum fibrotic markers, transient elastography (FibroScan) and real-time tissue elastography. *Intervirology*. 2008;51(S 1): 27–33.
11. Fujimoto, K., Tatsumi, C., Ueshima, K., Shiina, T., Tonomura, A., Mitake, T., Yamamoto, K., Kudo, M., Kato, M. Evaluation of liver fibrosis in diffuse liver disease using real-time tissue elastography. *Digestive Disease Week*. May 30th — June 4th. 2009. Chicago, USA. P. 1774. URL: <http://www.hitachi-medical-systems.eu>
12. Postnova, N.A. Kompresionnaya elastografiya pecheni: metodika. osobennosti polucheniya elastogram. analiz oshibok i artefaktov / N. A. Postnova [i dr.] // *Radiologiya-praktika*. — 2015. — № 2 (50). — S. 45–54.
13. Postnova, N. A.. Ispolzovaniye kompressionnoy elastografii dlya neinvazivnoy otsenki fibroza pecheni: rezultaty mnogotsentrovogo issledovaniya. / N. A. Postnova [i dr.] // *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. — 2016. — №6. — S. 10–21.
14. Ochi, H., Hirooka, M., Koizumi, Y., Miyake, T., Tokumoto, Y., Soga, Y., Tada, F., Abe, M., Hiasa, Y., Onji, M. Real-time tissue elastography for evaluation of hepatic fibrosis and portal hypertension in non-alcoholic fatty liver diseases. *Hepatology* 2012; 56: 1271-1278
15. Virusnye gepatity v Rossijskoj Federacii. Analiticheskij obzor. 10 vypusk [Viral hepatitis in Russian Federation. Analytical review. 10th edition]. Ed.: V.I. Pokrovskiy, A.A. Totolyan. — SPb.: FBUN NIIJeM imeni Pastera, 2016, 152 p.

Авторский коллектив

Белопольская Мария Андреевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, научный сотрудник Института экспериментальной медицины, к.м.н.; тел.: +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com;

Аврутин Виктор Юльевич — научный сотрудник Института теории систем автоматического управления, д.т.н.; тел.: +49-711-685-67-103, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de;

Денисова Ольга Дмитриевна — врач ультразвуковой диагностики Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812) 777-80-12, e-mail: denisova-kuzmina@rambler.ru

Личная Евгения Викторовна — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; e-mail: evlichnaya@gmail.com

Юшина Елена Юрьевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812)777-80-12, e-mail: yushinaeu1976@mail.ru

Гурина Светлана Ивановна — врач ультразвуковой диагностики Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина; тел.: 8(812)777-80-12, e-mail: s.gurina@inbox.ru

Дмитриев Александр Валентинович — директор Института экспериментальной медицины; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(812) 234-68-68, e-mail: admirtiev10@yandex.ru

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, профессор Санкт-Петербургского государственного университета, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ; тел.: 8(812)717-28-48, e-mail: aay28@yandex.ru

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИЧ НА ЮГЕ РОССИИ

А.Н. Матузкова, А.Г. Суладзе, А.А. Рындич, Т.И. Твердохлебова

Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии, Ростов-на-Дону, Россия

Actual issues in HIV infection and prevention of perinatal HIV transmission in the South of Russia

A.N. Matuzkova, A.G. Suladze, A.A. Ryndich, T.I. Tverdokhlebova

Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology, Rostov-on-Don, Russia

Резюме

Одним из серьезных негативных последствий эпидемии ВИЧ-инфекции является вовлечение в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и детей. Проблема вертикальной передачи ВИЧ-инфекции не теряет своей актуальности и обуславливает необходимость проведения непрерывного мониторинга мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

Цель: оценка эффективности комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России.

Материалы и методы. В работе использовались общепринятые методы вариационной статистики для анализа данных отчетных форм мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и федеральных отчетных форм № 61 «Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» за 2016 г. и 2017 г., представленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом 15 субъектов Российской Федерации Южного и Северо-Кавказского федеральных округов.

Результаты. В 2017 г. по сравнению с 2016 г. на территории Юга России прослежено снижение количества родов у ВИЧ-положительных женщин. В 2017 г. в ЮФО и СКФО достигнуты целевые уровни охвата пар мать – дитя химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (более 92 %) и во время родов (более 93,5 %). Выявлен высокий удельный вес женщин с определяемым уровнем репликации ВИЧ перед родами.

Заключение. Проведение рекомендованных стандартами профилактических мероприятий и обеспечение антиретровирусными препаратами позволили к 2018 г. значительно повысить охват ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных антиретровирусным профилактическим лечением, что позволило предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией от матерей 8840 детей. Обозначены проблемы, препятствующие реализации полного комплекса мероприятий по профилактике вертикальной трансмиссии ВИЧ на Юге России, и предложены подходы для их решения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, химиопрофилактика передачи ВИЧ, вертикальная трансмиссия ВИЧ, приверженность терапии.

Abstract

One of the serious negative consequences of the HIV infection epidemic is the involvement of women of reproductive age and children into the epidemic process. The problem of vertical HIV infection transmission does not lose its relevance and causes the need for continuous monitoring of measures to prevent the transmission of HIV from mother to child. The aim of the study is to evaluate the effectiveness of a set of measures to prevent the transmission of HIV infection from mother to child in the South of Russia.

Materials and methods. The common methods of variation statistics were used in the work to analyze the data from the reporting forms of monitoring by Rospotrebnadzor «Information on measures for the prevention of HIV infection, hepatitis B and C, detection and treatment of HIV patients» and federal reporting forms N 61 «Information on contingents of patients with a disease caused by a human immunodeficiency virus (HIV)» for 2016 and 2017, presented by the territorial Centers for Prevention and Control of AIDS of 15 RF subjects of the Southern Federal District and the North Caucasus Federal District.

Results. In 2017, compared to 2016, the decrease in the number of births in HIV-positive women was traced on the territory of the South of Russia. In 2017, target levels of mother-child coverage with chemoprevention of mother-to-child transmission of HIV during pregnancy (over 92 %) and during childbirth (more than 93,5 %) were achieved in the Southern Federal District and the North Caucasus Federal District. A high proportion of women with a detectable level of HIV replication before birth was revealed.

Conclusion. The implementation of the recommended by standards preventive measures and the provision of antiretroviral drugs allowed to significantly increase the coverage of HIV infected pregnant women and their newborns with antiretroviral prophylactic treatment by 2018 which prevented HIV infection transmission from mothers to 8840 children. The problems that prevent the implementation of the full range of measures for the prevention of the vertical transmission of HIV in the South of Russia are identified and approaches for their solution are suggested.

Key words: HIV infection, chemoprophylaxis of HIV transmission, vertical HIV transmission, adherence to therapy.

Введение

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой здравоохранения России. В связи с ростом числа ВИЧ-инфицированных все большее число женщин вовлекается в эпидемический процесс. На 31.12.2017 г. на Юге России на диспансерном учете состояли 46 362 пациента, из них 44,2% женщин (в 2016 г. — 44,5%, в 2015 г. — 45,7%).

Одним из естественных механизмов распространения ВИЧ является передача его вертикальным путем от инфицированной матери к ребенку. Если не предпринимать никаких мер, риск передачи ВИЧ от матери к ребенку во время беременности и родов составляет от 15 до 30%, а в процессе грудного вскармливания — 10–20% [1]. Единственным специфическим методом профилактики вертикальной ВИЧ-инфекции на сегодняшний день является применение антиретровирусной терапии (АРВТ) у женщин с ВИЧ-инфекцией во время беременности, родов и у новорожденных [2]. Современные подходы к применению антиретровирусных препаратов (АРВП) для профилактики передачи ВИЧ от инфицированной женщины ее ребенку во время беременности и родов (при отказе от последующего грудного вскармливания молоком инфицированной женщины) значительно снижают риск заражения ребенка (с 30–40% до 0,5–1%) [3]. Основной целью применения АРВП у ВИЧ-позитивных женщин во время беременности, родов и у новорожденных является полное подавление репликации ВИЧ не позднее, чем к началу последнего триместра беременности и, что особенно важно, к моменту родов. В исследованиях показано, что вероятность инфицирования ребенка существенно возрастает после 35 недель гестации и в родах, составляя около 80% [1–2].

В соответствии с «Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 г. и на дальнейшую перспективу» целевые показатели обеспечения химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на 2017 г. должны составлять: во время беременности — 92%, во время родов — 93,5%, новорожденному — 99,6%, что позволит снизить риск передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку до минимальных значений [6]. Соблюдение ВИЧ-инфицированными беременными женщинами рекомендаций по приему препаратов для вертикальной профилактики является важнейшим условием реализации стратегии, направленной на минимизацию риска передачи ВИЧ от матери к ребенку. Принимая во внимание ежегодное увеличение численности ВИЧ-позитивных беременных женщин, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе со СПИДом на Юге России, работа по удержанию

под наблюдением в период беременности и после родов требует постоянного совершенствования существующих подходов и технологий формирования приверженности в системе медицинской помощи в этой группе пациентов [4]. Контроль приверженности терапии, лабораторный мониторинг вирусной нагрузки на протяжении всей беременности и перед родами чрезвычайно важны, поскольку определяют тактику ведения родов и назначения схем химиопрофилактики ребенку.

На Юге России также сохраняется актуальность совершенствования профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Это обусловлено увеличением масштабов и феминизацией эпидемии ВИЧ-инфекции, продолжением регистрации случаев выявления ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, установленной ролью таких детей в качестве источников инфицирования в эпидемиологически расшифрованных нозокомиальных очагах, а также выявлением новых случаев заболевания у детей с поздней (после рождения) диагностикой ВИЧ-инфекции.

В этой связи в качестве важнейшего компонента системы мер по противодействию эпидемии должен стать мониторинг проводимых мероприятий с целью оценки их объема, качества и эффективности. При этом учет регионального фактора является необходимым условием для адекватной оценки постоянно меняющейся ситуации, для ее прогнозирования, а также для создания регионально адаптированной системы мер противодействия эпидемии.

Цель исследования — оценка эффективности комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России.

Материалы и методы

В работе использовались общепринятые методы вариационной статистики для анализа данных отчетных форм мониторинга Роспотребнадзора «Сведения о мероприятиях по профилактике ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С, выявлению и лечению больных ВИЧ» и федеральных отчетных форм № 61 «Сведения о контингентах больных болезнью, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ)» за 2016 г. и 2017 г., представленных территориальными центрами по профилактике и борьбе со СПИДом субъектов Российской Федерации ЮФО и СКФО (Республика Адыгея, Республика Калмыкия, Республика Крым, г. Севастополь, Краснодарский край, Астраханская область, Волгоградская область, Ростовская область, Республика Дагестан, Республика Ингушетия, Кабардино-Балкарская Республика, Карачаево-Черкесская Республика, Республика Северная

Осетия — Алания, Чеченская Республика, Ставропольский край).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office.

Результаты и обсуждение

По данным Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом, на 1 января 2018 г. среди населения Юга России (ЮФО + СКФО) выявлено 63 406 россиян, живущих с ВИЧ/СПИД, что составляет 241,5 случаев на 100 тысяч населения. Этот показатель ниже среднероссийского в 2,7 раза (в целом по России на 31.12.2017 г. – 643,8 на 100 тыс. населения). Наиболее пораженными субъектами на Юге России были Республика Крым (743,6 на 100 тыс.), г. Севастополь (584,7 на 100 тыс.) и Волгоградская область (388,4 на 100 тыс.); наименее пораженными — Республика Дагестан (64,4 на 100 тыс.), Республика Калмыкия (77,0 на 100 тыс.), Кабардино-Балкарская Республика и Карачаево-Черкесская Республика (86,6 и 86,7 на 100 тыс. соответственно).

В 2016 и 2017 гг. на Юге России было зарегистрировано 8076 и 8622 новых случаев ВИЧ-инфекции соответственно. Показатель заболеваемости в ЮФО и СКФО в 2017 г. был более чем в 2 раза ниже, чем в целом по России (32,8 против 71,2 на 100 тыс. населения). В 2017 г. по сравнению с 2016 г. показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на Юге России увеличился на 6,8%, что может быть обусловлено как активизацией эпидемического процесса, так и увеличением на 18,5% числа лиц, прошедших тест на ВИЧ.

Ведущими факторами эпидемиологического риска заражения ВИЧ на Юге России в 2017 г. были «незащищенные» гетеросексуальные контакты с ВИЧ-инфицированными половыми партнерами (57,8%) и нарушение правил проведения инъекций при немедицинском внутривенном употреблении наркотиков (38,3%).

Обращает на себя внимание тот факт, что в 2017 г. по сравнению с 2016 г. число новых случаев ВИЧ-инфекции у лиц, практикующих потребление инъекционных наркотиков, выросло на 10,0%, а число людей, заразившихся ВИЧ при незащищенных гетеросексуальных контактах, — на 19,9%, что свидетельствует об активизации передачи ВИЧ-инфекции как гетеросексуальным, так и наркотическим путями. Кроме того, в 2017 г. ВИЧ-инфекция была диагностирована у 169 мужчин, имеющих секс с мужчинами, что в 1,8 раза выше показателя 2016 г.

В 2017 г. по сравнению с 2016 г. на территории Юга России прослежено снижение количества родов у ВИЧ-позитивных женщин (с 1147 в 2016 г. до 1047 в 2017 г.) (рис. 1).

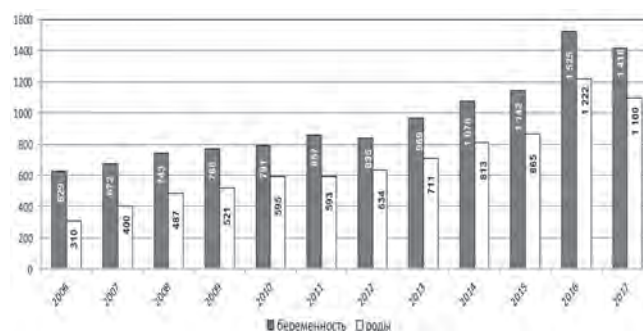


Рис. 1. Количество беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин на Юге России

Соответственно, уменьшилось и число рожденных детей (с 1227 чел. в 2016 г. до 1109 в 2017 г.). Снижение анализируемого показателя обусловлено уменьшением числа рожденных детей в ЮФО (с 1042 детей в 2016 г. до 906 детей в 2017 г.). В СКФО, напротив, в рассматриваемый период родилось больше детей (196 чел. в 2017 г. по сравнению со 183 чел. в 2016 г.).

За период с 01.01.1987 г. по 31.12.2017 г. на Юге России на диспансерном наблюдении по перинатальному контакту по ВИЧ состояло 12 970 детей, из них у 838 установлен ВИЧ-позитивный статус (табл. 1).

Таблица 1

Основные показатели эпидситуации по ВИЧ-инфекции на Юге России на 31.12.2017г.

№ п/п	Показатель	СКФО	ЮФО	Юг России
1	Кумулятивное число случаев ВИЧ-инфекции	15162	82594	97756
2	Кумулятивное число умерших больных ВИЧ-инфекцией	3872	21613	25485
3	Кумулятивное число диагностированных случаев СПИД	679	11821	12500
4	Кумулятивное число умерших больных СПИД	391	8667	9058
5	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей	1915	11055	12970
6	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, снятых с диспансерного учета	1225	7615	8840
7	Всего детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с подтвержденным ВИЧ-позитивным статусом	144	694	838

На 31.12.2017 г. 1031 ребенок находится на диспансерном наблюдении до установления ВИЧ-статуса, 8840 детей сняты с диспансерного наблюдения в связи с отсутствием ВИЧ-инфекции.

В 2017 г. диагноз ВИЧ-инфекции был установлен 24 детям, которые заразились ВИЧ от матерей во время беременности и родов, что в 1,4 раза ниже по сравнению с аналогичными данными прошлого года (рис. 2).

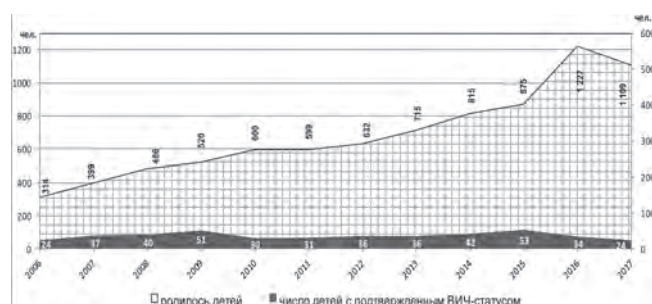


Рис. 2. Динамика числа детей, рожденных ВИЧ-позитивными женщинами на Юге России

Доказано, что наиболее важным фактором, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, является концентрация ВИЧ в крови женщины во время беременности и родов [5, 6]. Чрезвычайно важно обеспечить полное подавление вирусной репликации как можно раньше во время беременности. Только проведение высокоэффективной комбинированной АРВТ с профилактической или лечебной целью позволит успешно решить данную задачу.

Доля ВИЧ-инфицированных беременных женщин, которым проводилась химиопрофилактика передачи ВИЧ от матери ребенку или антиретровирусная терапия, на Юге России в 2017 г. составила 95,8% (в 2016 г. — 96,5%).

Наиболее эффективной трехэтапной антиретровирусной профилактикой (прием АРВП во время беременности, в родах и новорожденному) в 2017 г. в ЮФО было охвачено 88,9% пар «мать — ребенок», по СКФО — 91,6% (в 2016 г. анализируемый показатель составлял по ЮФО — 88,4%, по

СКФО — 86,0%). В 6 субъектах Российской Федерации в ЮФО и СКФО в 2017 г. показатель охвата трехэтапной антиретровирусной профилактикой превышал 90%, в остальных субъектах — колебался между 81,3% и 88,9%. Анализ многолетней динамики этого показателя на Юге России показал, что на протяжении последних 9 лет он сохраняется на стабильно высоком уровне с колебаниями от 87,9% до 91,5% (табл. 2).

Благодаря усилению мер по совершенствованию профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку (ППМР), с 2008—2009 гг. на Юге России сохраняются высокие показатели охвата женщин химиопрофилактикой в период беременности и родов (см. табл. 2). В ЮФО в 2017 г. АРВП с профилактической и/или лечебной целью в период беременности получили 92,0% ВИЧ-инфицированных женщин, в СКФО — 93,2% (в 2016 г. 90,2% и 92,2% соответственно); в период родов: в ЮФО — 95,2% случаев, в СКФО — 95,3% (в 2016 г. 99,7% и 96,6% соответственно) (рис. 3).



Рис. 3. Охват химиопрофилактикой на различных этапах ППМР на Юге России в 2017 г. (%)

Практически все женщины (95%) получали три и более антиретровирусных препарата.

Ведущим фактором риска перинатального инфицирования является высокая вирусная нагрузка в крови матери в третьем триместре беременности и в родах. Исследование вирусной нагрузки перед родами было проведено в 2017 г. 909 женщинам — 82,6% от общего числа беременных женщин, состоящих на диспансерном учете в территориальных центрах по профилактике и борьбе

Таблица 2

Динамика охвата ВИЧ-инфицированных женщин и рожденных ими детей антиретровирусной профилактикой в ЮФО и СКФО за период с 2006 по 2017 г. (%)

Способ проведения химиопрофилактики	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
В период беременности	67,4	85,0	88,9	91,0	89,4	88,5	90,4	91,7	93,5	91,1	88,7	92,0
Во время родов	82,9	91,5	92,2	94,6	93,9	92,6	94,0	95,2	96,2	96,5	93,9	95,2
Детям	89,0	95,0	97,1	97,7	97,8	97,3	97,3	98,3	99,0	98,3	98,0	98,3
Трехэтапная	67,4	83,8	83,7	89,8	89,6	87,9	89,1	89,4	91,5	91,2	87,9	89,4

со СПИДом. Определяемый уровень репликации ВИЧ, повышающий риск инфицирования плода и новорожденного, выявлен у 253 женщин (23,0%).

Детям, родившимся от ВИЧ-инфицированных матерей, химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ в 2017 г. проводилась в ЮФО в 98,6% случаев, в СКФО — в 96,8% (в 2016 г. — 98,0% и 96,7% соответственно). В половине случаев (51,6%) химиопрофилактика детям проводилась тремя и более препаратами.

Заключение

Современная ситуация по ВИЧ-инфекции на Юге России характеризуется увеличением масштабов и феминизацией эпидемии, повышением роли полового пути передачи вируса, ежегодным ростом числа новых случаев инфицирования. Вместе с тем, имеются и позитивные результаты в области противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа. Если в 2001 г. в Российской Федерации у каждого пятого ребенка, родившегося от ВИЧ-инфицированной матери, определен ВИЧ-положительный статус, то в 2016–2017 гг. риск перинатальной передачи составил менее 2% [8]. В ЮФО и СКФО в течение последних лет также наблюдаются определенные успехи в области усиления противодействия эпидемии ВИЧ/СПИДа и реализации системы ППМР. Проведение рекомендованных стандартами профилактических мероприятий и обеспечение антиретровирусными препаратами позволили к 2018 г. значительно повысить охват ВИЧ-инфицированных беременных и новорожденных антиретровирусным профилактическим лечением. В 2017 г. на Юге России достигнуты целевые уровни охвата пар мать — дитя химиопрофилактикой передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности (более 92%) и во время родов (более 93,5%). Благодаря эффективному проведению комплекса мероприятий по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку на Юге России на 01.01.2018 г. удалось предотвратить заражение ВИЧ-инфекцией от матерей 8840 детям. Однако все еще остаются проблемы, препятствующие реализации полного комплекса мероприятий ППМР и лечения детей с ВИЧ-инфекцией. Необходимо усилить проводимые мероприятия для повышения уровня обеспечения химиопрофилактикой детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, до целевого порога — 99,6%. Настораживающим фактором является высокий удельный вес женщин с определяемым уровнем репликации ВИЧ перед родами, что может быть следствием недостатков в организации работы по повышению и сохранению приверженности проводимому лечению. Для решения данной проблемы следует повысить качество диспансерного наблюдения и развивать программы по со-

проведению беременных и родивших женщин с привлечением мультидисциплинарных команд специалистов. Для дальнейшего снижения риска инфицирования плода и новорожденного необходимо обратить особое внимание на беременных с высокой вирусной нагрузкой в третьем триместре беременности и родах, обеспечить обязательное назначение таким женщинам высокоактивной антиретровирусной терапии, при необходимости с учетом устойчивости ВИЧ к применяемым лекарственным препаратам.

Литература

1. Savolainen-Kopra C. et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA: A Member State survey of policies and practices in the prevention of mother-to-child transmission // ECDC Technical Report. — 2016.
2. Хворостухина, Н. Ф. Антиретровирусная терапия как метод профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери ребенку / Н.Ф. Хворостухина [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2015. — № 1, Т. 9. — С. 1962–1965. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38461> (дата обращения: 25.05.2018).
3. World Health Organization et al. PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals: moving towards the elimination of paediatric HIV, December 2009. — 2010.
4. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации. Протокол лечения. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 3 (приложение). 24 с. URL: <http://rushiv.ru/kids-and-hiv/pregnant/primenenie-antiretrovirusnyh-preparatov-v-komplekse-mer-napravlennoy-na-profilaktiku-peredachi-vich-ot-materi-rebenku/> (дата обращения 25.05.2018).
5. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека. 2017. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/787> (дата обращения 25.05.2018).
6. Об утверждении Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации за период до 2020 года и дальнейшую перспективу: Распоряжение Правительства РФ от 20 октября 2016 г. № 2203-П. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206267/ (дата обращения 25.05.2018).
7. Воронцов Д.В. Формирование, оценка и контроль приверженности диспансеризации и лечению у пациентов с ВИЧ-инфекцией: практическое пособие / Д.В. Воронцов, А.Н. Матузкова, С.Р. Саухат // М.: КРЕДО, 2016. — 44 с.
8. Латышева, И.Б. Профилактика, диагностика и лечение перинатальной ВИЧ-инфекции в РФ / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ: материалы Международной научно-практической конференции, Санкт-Петербург, 5-6 июня 2017 г. — СПб., 2017. — С. 9-14.

References

1. Savolainen-Kopra, Carita, et al. «Antenatal screening for HIV, hepatitis B, syphilis and rubella susceptibility in the EU/EEA: A Member State survey of policies and practices in

the prevention of mother-to-child transmission.» ECDC Technical Report (2016).

2. Hovorostuhina, N. F. Antiretrovirusnaja terapija kak metod profilaktiki vertikal'noj transmissii VICH-infekcii ot materi rebenku / N.F. Hovorostuhina [i dr.] // Fundamental'nye issledovaniya. — 2015. — № 1, Т. 9. — С. 1962-1965. URL: <http://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=38461> (data obrashhenija: 25.05.2018).

3. World Health Organization. «PMTCT strategic vision 2010-2015: preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals: moving towards the elimination of paediatric HIV, December 2009.» (2010).

4. Primenenie antiretrovirusnyh preparatov v komplekse mer, napravlennyh na profilaktiku peredachi VICH ot materi rebenku. Klinicheskie rekomendacii. Protokol lechenija. Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2015; 3 (prilozhenie). 24 s. URL: <http://rushiv.ru/kids-and-hiv/pregnant/primenenie-antiretrovirusnyh-preparatov-v-komplekse-mer-napravlennyh-na-profilaktiku-peredachi-vich-ot-materi-rebenku/>

5. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. July 2016. 180 s. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/keypopulations-2016-update/en/> (data obrashhenija 25.05.2018).

6. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2016. URL: <https://aidsetc.org/resource/guidelines-use-antiretroviral-agents-hiv-1-infected-adults-and-adolescents> (data obrashhenija 25.05.2018).

7. Nacional'naja asociacija specialistov po profilaktike, diagnostike i lecheniju VICH-infekcii. VICH-infekcija: Profilaktika perinatal'noj peredachi virusa immunodeficitnogo cheloveka. 2017. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/787> (data obrashhenija 25.05.2018).

8. Ob utverzhdenii Gosudarstvennoj strategii protivodejstviya rasprostraneniu VICH-infekcii v Rossijskoj Federacii za period do 2020 goda i dal'nejshuju perspektivu: Rasporjazhenie Pravitel'stva RF ot 20 oktjabrja 2016 g. № 2203-R. — URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_206267/ (data obrashhenija 25.05.2018).

9. Voroncov D.V. Formirovanie, ocenka i kontrol' priverzhennosti dispanserizacii i lecheniju u pacientov s VICH-infekciej: prakticheskoe posobie / D.V. Voroncov, A.N. Matuzkova, S.R. Sauhat // Moskva, KREDO, 2016. 44s.

10. Latysheva, I.B. Profilaktika, diagnostika i lechenie perinatal'noj VICH-infekcii v RF / I.B. Latysheva, E.E. Voronin // Aktual'nye voprosy VICH-infekcii. Zhenshhiny i VICH: materialy Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii, Sankt-Peterburg, 5-6 ijunya 2017 g. — SPb., 2017. — С. 9-14.

Авторский коллектив:

Матузкова Анна Николаевна — врач-инфекционист поликлинического отделения Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии; тел./факс: 8(863)240-32-35, e-mail: matuzkova@yandex.ru

Суладзе Александр Георгиевич — кандидат медицинских наук, начальник Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.м.н.; тел.: 8(863)240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru

Рындич Антонина Алексеевна — заведующий отделом эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИДом Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, к.м.н.; тел.: 8(863)240-32-35, e-mail: hivrost@mail.ru

Твердохлебова Татьяна Ивановна — директор Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии, д.м.н.; тел.: 8(863)234-91-83, e-mail: niimicrodouble@yandex.ru

МЕТА-АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS ГЕНОТИПОВ BEIJING И LATIN-AMERICAN MEDITERRANEAN В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ И СТРАНАХ БЛИЖНЕГО ЗАРУБЕЖЬЯ

О.А. Пасечник¹, А.И. Блох¹, А.А. Вязовая², В.Л. Стасенко¹

¹ Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Meta-analysis of the prevalence of Mycobacterium tuberculosis genotypes Beijing and Latin-American Mediterranean in the Russian Federation and near abroad countries

О.А. Pasechnik¹, А.И. Blokh¹, А.А. Vyazovaya², V.L. Stasenko¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза создает серьезные проблемы в борьбе с туберкулезом. Генотипы Beijing и Latin-American Mediterranean (LAM) Mycobacterium tuberculosis являются распространенными генотипами, ответственными за туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью во многих регионах мира. Однако сведения об обобщенной распространенности этих генотипов M. tuberculosis в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья отсутствуют.

Цель: изучение распространенности генотипов Beijing и LAM на территории РФ и стран ближнего зарубежья с использованием систематического обзора и мета-анализа.

Для систематического обзора были отобраны публикации, в которых оценивалась распространенность различных генотипов M. tuberculosis, изолированных от больных туберкулезом органов дыхания в изучаемых регионах. Источниками систематического обзора были 28 публикаций (2005–2017 гг.), которые были включены в исследование после оценки 121 публикации из нескольких баз данных, включая RSCI, PubMed, Google.Scholar.

Данные оценивались с использованием модели случайных эффектов пакета программного обеспечения Open meta-analyst. В обзоре было исследовано 5627 штаммов M. tuberculosis, изолированных от больных туберкулезом, которые проживали в 18 субъектах РФ, странах СНГ и ближнего зарубежья — Беларуси, Украине, Эстонии, Казахстане, Кыргызстане, Узбекистане, Туркменистане, Грузии.

Обобщенная распространенность генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3–62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5–14,1) соответственно. Результаты исследования демонстрируют значительную распространенность эпидемиологически значимого генотипа Beijing, показатель которого превышает распространенность в эндемичном азиатском регионе.

Abstract

Mycobacterium tuberculosis drug resistance poses a serious problem in fight against tuberculosis (TB). Beijing and Latin-American Mediterranean (LAM) are widespread genotypes of Mycobacterium tuberculosis responsible for multi-drug resistant TB in many world regions. However a summarized information on their prevalence in Russian Federation and neighboring countries of the former Soviet Union (FSU) is not available.

The aim of this study was to estimate prevalence of the Beijing and LAM genotypes in Russia and other FSU countries based on the systematic review and meta-analysis methods.

The systematic review was based on publications with information on prevalence of different genotypes of M. tuberculosis strains from pulmonary TB patients in the studied regions. In total, 121 publications found in Russian Science Citation Index, PubMed, and Google Scholar served for initial analysis and 28 publications published in 2005-2017 were included in the systematic analysis.

Meta-analysis was performed under random effect model with Open Meta-Analyst package. A total of 5627 M. tuberculosis strains isolated from TB patients from 18 regions of Russian Federation and 8 FSU countries (Belarus, Ukraine, Estonia, Georgia, Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan and Turkmenistan).

The mean prevalence of the Beijing and LAM genotypes in the above studied areas was 56.1% (95% CI 50.3–62.0) and 11.8% (95% CI 9.5–14.1), respectively. These results demonstrate a significant prevalence of the epidemiologically important Beijing genotype, exceeding that in its endemic Asian region.

Information on prevalence of M. tuberculosis genotypes in Russia and neighboring countries permits an improvement of the monitoring of the particular circulating strains, prediction of dynamic changes in TB incidence and optimization of the TB control measures.

Сведения о распространенности генотипов *M. tuberculosis* в регионах РФ и странах ближнего зарубежья позволят совершенствовать систему мониторинга за особенностями циркулирующего возбудителя, прогнозировать динамику заболеваемости населения, оптимизировать профилактические мероприятия с оценкой их эффективности и качества.

Ключевые слова: туберкулез, распространенность, генотип, *M. tuberculosis*, Beijing, Latin-American Mediterranean, LAM.

Key words: tuberculosis, prevalence, genotype, *M. tuberculosis*, Beijing, Latin-American Mediterranean, LAM.

Введение

В 2016 г. в мире было выявлено 10,4 млн новых случаев заболевания и 1,7 млн случаев смерти от туберкулеза, 490 000 новых случаев туберкулеза были вызваны микобактериями туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Почти половина этих случаев зарегистрирована в Индии, Китае и Российской Федерации [1].

Сохраняющаяся тенденция к росту распространенности лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis* является серьезной проблемой общественного здравоохранения, которая ставит под угрозу прогресс, достигнутый в борьбе с туберкулезом [2].

В ряде регионов мира повышенный уровень распространенности туберкулеза с МЛУ связан с особенностями структуры циркулирующей популяции *M. tuberculosis*, которая характеризуется преобладанием отдельных генетических линий и сублиний [3–5].

Долгое время общепринятым было утверждение, что *M. tuberculosis* характеризуется высоким уровнем генетической гомогенности [6]. Однако накопление знаний в области молекулярно-генетических исследований микобактерий продемонстрировало более высокий уровень генетической изменчивости, чем предполагалось первоначально [7, 8]. Применение современных методов молекулярного типирования (IS6110-RFLP-типирование, сполитипирование, MIRU-VNTR и др.) позволило определить филогенетическую структуру *M. tuberculosis* и структурировало большинство его основных семейств и генотипов [8–10].

В настоящее время известно 7 генетических линий *M. tuberculosis*, среди которых относительно эволюционно «молодыми» генетическими линиями являются Восточно-Азиатская, Центрально-Азиатская и Евро-Американская линии [9–11]. Восточно-Азиатская линия содержит штаммы, которые в основном принадлежат к генетическому семейству Beijing. Изоляты Beijing впервые

были обнаружены в 1992–1994 гг. в Китае (г. Пекин), в дальнейшем на территории США, Восточной Азии, России и стран бывшего СССР [4, 5, 12–14]. В отдельных географических регионах распространенность генотипа Beijing составляла от 10% до 90% анализируемых штаммов [3–5, 10, 13]. С момента первого описания генотип Beijing *M. tuberculosis* привлекает к себе все большее внимание, характеризуясь ассоциацией с МЛУ, повышенной вирулентностью и трансмиссивностью и, наряду с миграцией людей, способностью формировать глобальное распространение некоторых клонов [3, 5, 14].

Генотип LAM (Latin-American and Mediterranean, латиноамериканско-средиземноморское семейство) является частью большой и гетерогенной Евро-Американской линии *M. tuberculosis* [8, 10]. Одна из его сублиний LAM-RUS представляет собой эндемичный, исторический генотип *M. tuberculosis* в России, вероятного региона его отдаленного происхождения. Выявлена высокая распространенность изолятов LAM-RUS в странах бывшего СССР и ограниченная их циркуляция в других регионах мира как спорадических изолятов разных сполитотипов [10, 15].

Использование в эпидемиологических исследованиях современных молекулярно-генетических методов позволило не только оценить генетическое разнообразие популяционной структуры *M. tuberculosis*, но и осуществлять эпиднадзор и контроль в контексте эпидемиологии туберкулеза как на глобальном, так и на региональном уровне [14].

Хотя на данный момент опубликовано определенное количество результатов молекулярно-генетических исследований популяции *M. tuberculosis* в разных регионах мира, мы не нашли попытки анализа обобщенной распространенности наиболее значимых в эпидемиологическом аспекте генотипов, циркулирующих на территории России, стран СНГ и ближнего зарубежья.

Цель исследования — оценка распространенности генотипов Beijing и Latin-American-

Mediterranean на территории Российской Федерации, стран СНГ и ближнего зарубежья с использованием мета-анализа на основе систематического обзора статей, опубликованных в период с 2005 по 2017 г.

Материалы и методы

Стратегия поиска

Систематический обзор посвящён изучению распространенности *M. tuberculosis* генотипов Beijing и LAM в Российской Федерации и странах ближнего зарубежья. Для обзора были отобраны публикации результатов поперечных, когортных исследований и исследований типа случай — контроль, в которых оценивалась распространенность различных генотипов *M. tuberculosis*, изолированных от больных в изучаемых регионах. Исключались публикации, в которых не было четкого описания изучаемой популяции, места и времени забора клинического материала.

Поиск проводился на глубину 12 лет по базе данных Russian Science Citation Index с использованием ключевых слов: tuberculosis, генотип, Beijing, LAM, распространенность. Дополнительно проводился поиск в PubMed, Google.Scholar и ручной поиск по библиографическим спискам из найденных обзорных статей. Дата последнего поиска — 10 января 2018 г.

Извлечение данных и определения

Найденные в базах данных записи оценивались на соответствие теме обзора по названию и абстракту независимо двумя авторами. После исключения дублирований статей, признанных пригодными, были получены полнотекстовые публикации, которые более детально изучались независимо двумя авторами на предмет соответствия теме обзора, и, в случае положительного решения, из них извлекались данные. Для извлечения данных из публикаций использовалась форма, содержащая следующие сведения: авторы, дата публикации, изучаемая популяция (территория), дата забора материала, дизайн, размер выборки, количество штаммов *M. tuberculosis* изучаемых генотипов. В случае, если в одной публикации представлялись результаты, полученные в разных популяциях, такие результаты учитывались раздельно.

Статистический анализ

Основные результаты исследований представлены в виде долей, поэтому данные были подверг-

нуты арксинус-трансформации, которая признана наиболее надёжной для улучшения их статистических свойств [16]. Для обобщения результатов исследований использовалась модель случайных эффектов (метод Der Simonian & Laird) в приложении Open meta-analyst [17]. Для каждого мета-анализа вычислялся критерий Хиггинса — Томпсона (I^2), при величине которого свыше 75% гетерогенность результатов исследований считалась высокой [18]. Был запланирован и проведен анализ распространенности генотипов Beijing и LAM в подгруппах (федеральные округа РФ и страны ближнего зарубежья). Подгруппы федеральных округов РФ (Дальневосточный, Уральский, Северо-Западный, Центральный, Сибирский, Приволжский) составляли исследования, проведённые с участием населения регионов, входящих в состав соответствующего федерального округа РФ. Для стран СНГ и ближнего зарубежья были запланированы три подгруппы: Среднеазиатская, Закавказская и Европейская.

Не исключена значительная вероятность публикационного смещения ввиду относительно небольшого количества опубликованных данных по изучаемым регионам.

Результаты и обсуждение

Из 121 найденной в базах данных записи 83 были исключены (не соответствовали теме обзора), из оставшихся 38 публикаций были исключены 10 (из-за отсутствия необходимой информации). Таким образом, в мета-анализ были включены 28 публикаций, характеристики которых представлены в таблице.

В общей сложности было исследовано 5627 штаммов *M. tuberculosis*, изолированных от больных активным туберкулезом, проживающих в 18 субъектах РФ, странах СНГ — Беларуси, Казахстане, Кыргызстане, Туркменистане, Узбекистане, Украине и ближнего зарубежья — Грузии и Эстонии.

В изученной популяции *M. tuberculosis* в большинстве географических регионов преобладали 2 генотипа — Beijing ($n = 3263$) и LAM ($n = 601$).

Обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3–62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5–14,1%) соответственно (рис. 1, 2).

Таблица

Характеристика исследований, включенных в систематический обзор и мета-анализ

Авторы	Период		Территория сбора материала	Подгруппа	Количество обследованных пациентов	Генотип Beijing	Генотип LAM	Методы генотипирования M.tuberculosis	Ссылка
	публикации	сбора материала от больных							
Российская Федерация									
Альварес Фигероа М.В. с соавт.	2017	2008–2009	г. Москва,	Центральный ФО	95	62	12	ПЦР, сполитипирование	[19]
Afanas'ev M.V. et al.	2011	2005–2006	г. Москва	Центральный ФО	115	76	18	24MIRU-VNTR, сполитипирование	[20]
Маничева О.А. с соавт.	2013	2005–2012	г. Санкт-Петербург	Северо-Западный ФО	108	57	22	ПЦР, сполитипирование	[21]
Вязовая А.А. с соавт.	2017	2013–2014	Республика Карелия	Северо-Западный ФО	78	43	8	ПЦР, сполитипирование, 12MIRU-VNTR	[22]
Вязовая А.А. с соавт.	2012	2008–2009	Псковская область	Северо-Западный ФО	90	40	19	ПЦР, сполитипирование, 12MIRU-VNTR	[23]
Вязовая А.А. с соавт.	2016	2015	Калининградская область	Северо-Западный ФО	93	61	11	ПЦР, сполитипирование	[24]
Вязовая А.А. с соавт.	2017	2010–2014	Ленинградская область	Северо-Западный Ф	68	51	7	Сполитипирование, 12MIRU-VNTR	[25]
Салина Т. Ю. с соавт.	2017	2015–2016	г. Саратов	Приволжский ФО	152	68	3	Сполито-биочип-типирование	[26]
Концевая И.С. с соавт.	2014	2008–2010	г. Самара	Приволжский ФО	1304	934	116	Сполитипирование, 9 и 17 MIRU-VNTR	[27]
Микова О.Е. с соавт.	2016	2010–2015	г. Пермь	Уральский ФО	64	59	2	24MIRU-VNTR	[28]
Умпелева Т.В. с соавт.	2016	2009–2011	Уральский ФО	Уральский ФО	256	161	30	Сполитипирование, 15MIRU-VNTR	[29]
Панов Г.В. с соавт.	2015	2012–2013	Свердловская область	Уральский ФО	264	180	24	Сполитипирование	[30]
Лац А.А. с соавт.	2013	2012	Республика Бурятия	Сибирский ФО	31	21	5	24MIRU-VNTR	[31]
Жданова С.Н. с соавт.	2014	2010–2012	Республика Бурятия	Сибирский ФО	283	188	37	12MIRU-VNTR	[32]
Зоркальцева Е.Ю. с соавт.	2014	2012–2013	Иркутская область	Сибирский ФО	233	159	16	12MIRU-VNTR	[33]
Дымова М.А.	2011	2006–2007	Новосибирская область	Сибирский ФО	106	45	17	15MIRU-VNTR	[34]
Пасечник О.А. с соавт.	2017	2017	Омская область	Сибирский ФО	120	77	14	ПЦР, сполитипирование	[35]

Окончание таблицы

Авторы	Период		Территория сбора материала	Подгруппа	Количество обследованных пациентов	Генотип Beijing	Генотип LAM	Методы генотипирования M.tuberculosis	Ссылка
	публикации	сбора материала от больных							
Отарков О.Б. с соавт. Дымова М.А. Винокурова М.К. с соавт.	2014	2010–2013	Республика Якутия (Саха)	Дальневосточный ФО	215	70	11	24MIRU-VNTR	[36]
	2011	2005	г. Владивосток	Дальневосточный ФО	104	48	13	15MIRU-VNTR	[34]
	2015	2010–2012	Республика Якутия (Саха)	Дальневосточный ФО	343	158	16	24MIRU-VNTR	[37]
Страны СНГ и ближнего зарубежья									
Rustovyi Yu.G. et al.	2014	2013	Украина, Луганская область	Европейская	85	54	7	ПЦР, сполитотипирование	[38]
Думова М.А. et al.	2011	2004	Украина, Харьковская область	Европейская	98	32	23	15MIRU-VNTR	[39]
Залудская О.М.	2013	2009–2011	Беларусь, г. Минск	Европейская	163	59	13	ПЦР, сполитотипирование	[40]
Василенко Н.В. с соавт.	2006	2004–2005	Беларусь, Витебская, Могилевская, Минская, Брестская, Гродненская области	Европейская	194	85	83	ПЦР, сполитотипирование	[41]
Vyazova A.A. et al.	2017	2014	Эстония	Европейская	92	37	12	ПЦР, сполитотипирование	[42]
Niemann S. et al.	2010	2006	Грузия	Закавказская	183	46	34	24MIRU-VNTR	[43]
Исакова Ж.Т. с соавт.	2014	2012	Кыргызстан	Среднеазиатская	103	61	9	ПЦР, сполитотипирование	[44]
Дымова М.А. с соавт.	2011	2004	Казахстан, г. Астана	Среднеазиатская	46	32	2	15MIRU-VNTR	[45]
Skiba Y. et al.	2015	2013	Казахстан	Среднеазиатская	159	109	17	24MIRU-VNTR сполитотипирование	[46]
Cox H. S. et al.	2005	2001–2003	Узбекистан, Туркменистан	Среднеазиатская	382	190	н/а	ПЦР, сполитотипирование	[13]

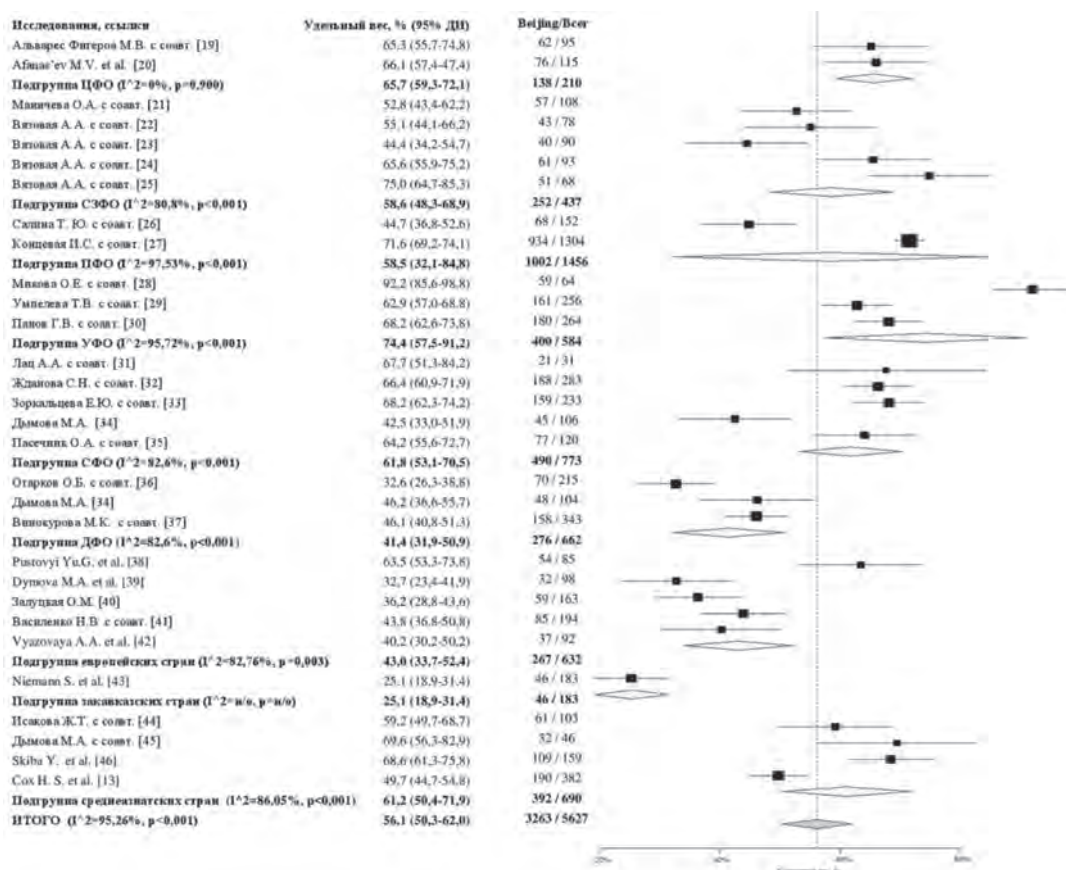


Рис. 1. Мета-анализ распространенности *M. tuberculosis* генотипа Beijing на территории РФ и стран ближнего зарубежья

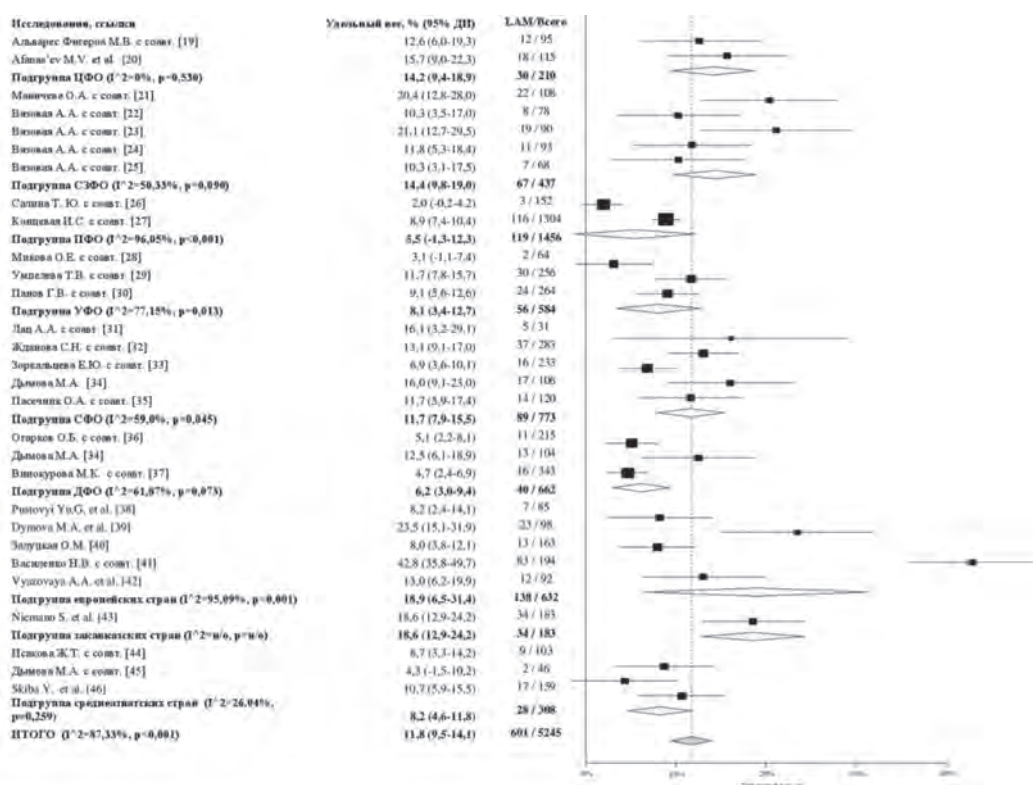


Рис. 2. Мета-анализ распространенности *M. tuberculosis* генотипа LAM на территории РФ и стран ближнего зарубежья

Анализ в подгруппах

Подгруппа Центрального федерального округа (ЦФО) была представлена двумя исследованиями [19, 20], обобщённая распространённость генотипа Beijing в ЦФО составляла 65,7% (95% ДИ 59,3 – 72,1) и генотипа LAM – 14,2% (95% ДИ 9,4 – 18,9).

В подгруппе Северо-Западного федерального округа (СЗФО), представленной пятью исследованиями [21 – 25], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 58,6% (95% ДИ 48,3 – 68,9) с гетерогенностью $I^2 = 80,8\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 14,4% (95% ДИ 9,8 – 19,0) с гетерогенностью $I^2 = 50,3\%$ ($p = 0,09$).

В подгруппе Приволжского федерального округа (ПФО), представленной двумя исследованиями [26 – 27], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 58,5% (95% ДИ 32,1 – 84,8) с гетерогенностью $I^2 = 97,53\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 5,5% (95% ДИ 1,3 – 12,3) с гетерогенностью $I^2 = 96,0\%$ ($p < 0,001$).

В подгруппе Уральского федерального округа (УФО), представленной тремя исследованиями [28 – 30], обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 74,4% (95% ДИ 57,5 – 91,2) с гетерогенностью $I^2 = 95,7\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 8,1% (95% ДИ 3,4 – 12,7) с гетерогенностью 77,15% ($p = 0,013$).

В подгруппе Сибирского федерального округа (СФО), представленной пятью исследованиями [31 – 35], обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM составляла 61,8% (95% ДИ 53,1 – 70,5) с гетерогенностью $I^2 = 82,6\%$ ($p < 0,001$) и 11,7% (95% ДИ 7,9 – 15,5) с гетерогенностью $I^2 = 59,0\%$ ($p = 0,045$) соответственно.

В подгруппе Дальневосточного федерального округа (ДФО), представленной тремя исследованиями [34, 36, 37], обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM составляла 41,4% (95% ДИ 31,9 – 50,9) и 6,2% (95% ДИ 3,0 – 9,4) соответственно с гетерогенностью $I^2 = 82,7\%$ ($p = 0,003$) и $I^2 = 61,8\%$ ($p = 0,073$).

Европейскую подгруппу стран СНГ и ближнего зарубежья составило пять исследований [38 – 42]. Обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 43,0% (95% ДИ 33,7 – 52,4%) с гетерогенностью $I^2 = 83,1\%$ ($p = 0,000$) и генотипа LAM 18,9% (95% ДИ 6,5–31,4) с гетерогенностью $I^2 = 95,0\%$ ($p = 0,000$).

Закавказскую подгруппу стран ближнего зарубежья составило единственное исследование в Грузии [43], что исключило проведение в ней мета-анализа.

Среднеазиатскую подгруппу стран СНГ составили четыре исследования [13, 44 – 46]. Обобщённая распространённость генотипа Beijing составляла 62,1% (95% ДИ 50,4 – 71,9) с гетерогенностью

$I^2 = 86,0\%$ ($p < 0,001$) и генотипа LAM 8,2% (95% ДИ 4,6 – 11,8) с гетерогенностью $I^2 = 26,0\%$ ($p = 0,259$).

Данный систематический обзор был направлен на обобщение существующих сведений о распространённости основных генотипов *M. tuberculosis* в Российской Федерации, странах СНГ и ближнего зарубежья.

В обзоре были рассмотрены 28 релевантных публикаций, описывающих молекулярно-генетические особенности циркулирующей популяции *M. tuberculosis* в различных регионах России и стран ближнего зарубежья с использованием различного набора методов генотипирования. Обобщённая распространённость генотипов Beijing и LAM на территории России и стран ближнего зарубежья составила 56,1% (95% ДИ 50,3 – 62,0) и 11,8% (95% ДИ 9,5 – 14,1) соответственно. Полученная обобщённая оценка характеризовалась высокой гетерогенностью ($I^2 = 95,2\%$, $p = 0,000$) в отношении генотипа Beijing и 87,3% ($p = 0,000$) в отношении генотипа LAM, связанной, в частности, с различными подходами к формированию исследуемых выборок больных туберкулезом, в которые входили впервые выявленные случаи, рецидивы, больные с резистентными формами туберкулеза, случаи туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией.

Эпидемиологические проявления туберкулеза во многом зависят от наличия значительного биогеографического разнообразия возбудителя. Генотипические линии комплекса *M. tuberculosis* возникли в течение последних нескольких тысяч лет в результате совместной адаптации с организмом человека [47]. Штаммы *M. tuberculosis* генотипа Beijing стали эндемичными в Восточной Азии, Южной Африке и Северной Евразии [5, 14, 46]. Опубликованные данные систематического обзора, посвященного изучению распространённости генотипа Beijing в мировой популяции [4], свидетельствуют об активной циркуляции указанного генотипа в мире, обобщённая распространённость которого составляла 33,2% (95% ДИ 31,4 – 35,2). Самая высокая распространённость наблюдалась в странах Азии – 44,7% (95% ДИ 35,9 – 49,8), Европы – 27,9% (95% ДИ 25,6 – 30,1), Африки – 12,5% (95% ДИ 8,9 – 16,2). Наименьшая распространённость генотипа Beijing обнаружена в Америке – 8,9% (6,9 – 10,9). Кроме того, 81,3% штаммов были ассоциированы с множественной лекарственной устойчивостью.

Распространение отдельных клонов генотипа Beijing, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью по всей Центральной Азии и России, происходило одновременно с изменением системы общественного здравоохранения в бывшем Советском Союзе [13]. В нашем исследовании, проведенном на территории России и ближнего зарубежья, обобщённая распростра-

ненность генотипа Beijing превышала не только мировую распространенность, но и распространенность в наиболее эндемичном азиатском регионе. По данным официальной статистики, в Российской Федерации в 2016 г. распространенность туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя составляла 25,8 на 100 тысяч населения, в том числе в Дальневосточном федеральном округе — 51,8 на 100 тысяч населения, в Сибирском — 46,0 на 100 тысяч населения, в Уральском — 33,0, Приволжском — 25,9, Северо-Западном — 16,4, в Центральном федеральном округе — 11,5 на 100 тысяч населения [48].

На территории Северной и Южной Америки в общей сложности 80,8% циркулирующих штаммов принадлежат Евро-Американской линии, среди которой более 30% занимает генотип LAM, имеющий в своей структуре более 11 сублиний [49]. В нашем исследовании обобщенная распространенность генотипа LAM составляла 11,8% с преобладанием сублинии LAM-RUS. В иберо-американском и карибском регионах обнаружена высокая распространенность сублинии LAM RD-Rio [15].

Полученные нами данные могут представлять определенный интерес в системе эпидемиологического надзора за туберкулезной инфекцией в аспекте мониторинга за циркуляцией генотипов *M. tuberculosis*, а также прогнозирования динамики заболеваемости населения, совершенствования профилактических мероприятий, оценки их эффективности и качества.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-04-00367.

Литература

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. — Режим доступа: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. Ссылка активна на 20.03.2018г.
2. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 843–9.
3. Ramazanzadeh R, Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mycobacteriol.* 2014; 3 : 41-5.
4. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. *Tuberculosis*. 2015; 95(Suppl 1): S167–76.
5. Musser JM, Amin A, Ramaswamy S. Negligible genetic diversity of *mycobacterium tuberculosis* host immune system protein targets: evidence of limited selective pressure. *Genetics*. 2000; 155:7–16.
6. Sola C, Filliol I, Legrand E, et al. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. *Infect. Genet. Evol.* 2003 Jul;3(2):125-33.
7. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. *Mycobacterium tuberculosis* Latin American-Mediterranean Family and Its Sublineages in the Light of Robust Evolutionary Markers. *Journal of Bacteriology*. 2014;196(10):1833-41.
8. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, et al. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Bioinformatics*. 2002; 18: 235–43.
9. Mokrousov I. Molecular structure of *Mycobacterium tuberculosis* population in Russia and its interaction with neighboring countries. *Int.J. Mycobacteriol.* 2015; 4 (Suppl.1) :56-7.
10. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2006;103(8): 2869-73.
11. Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. *J. Clin Microbiol.* 1995;33 (12):3234–38.
12. Cox HS, Kubica T, Doshetov D, et al. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. *Respiratory Research*. 2005; 6(1):134.
13. Devi KR, Bhutia R, Bhowmick S, et al. Genetic Diversity of *Mycobacterium tuberculosis* Isolates from Assam, India: Dominance of Beijing Family and Discovery of Two New Clades Related to CAS1_Delhi and EAI Family Based on Spoligotyping and MIRU-VNTR Typing. *PLoS ONE*. 2015; 10 (12): e0145860.
14. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2016; 99:133–43.
15. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, et al. Meta-analysis of prevalence. *J. Epidemiol. Community Health*. 2013; 67 (11): 974-8.
16. Brodley CE, Lau J, Schmid CH. Open meta-analyst. http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open_meta_analyst_win8.zip.
17. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. *British Medical Journal*. 2003;327:557-60.
18. Альварес Фигероа, М.В. Изучение популяции *Mycobacterium tuberculosis* complex, циркулирующей на территории московского мегаполиса / М.В. Альварес Фигероа [и др.] // Молекулярная диагностика 2017: сб.труд. Т.1.-М.: 2017.- С. 501-502.
19. Afanas'ev MV, Ikryannikova LN, Il'ina EN, et al. Molecular typing of *Mycobacterium tuberculosis* circulated in Moscow, Russian Federation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011; 30:181–91.
20. Маничева, О.А.. Клиническая значимость комплексной характеристики возбудителя туберкулеза / О.А. Маничева [и др.] // Медицинский альянс. — 2013. — № 2. — С. 29–35.
21. Вязовая, А.А. Характеристика популяции *Mycobacterium tuberculosis* в Республике Карелия / А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 8. — С. 48–53.
22. Вязовая, А.А. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих в Псковской области / А.А. Вязовая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2012. — № 6. — С. 35–39.
23. Вязовая, А.А. Структура популяции *Mycobacterium tuberculosis* на территории Калининградской области / А.А. Вязовая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2016. — № 3, Т. 6. — С. 16.
24. Вязовая, А.А. Характеристика штаммов *Mycobacterium tuberculosis* (по материалам 15-летнего наблюдения в Ленинградской области) / А.А. Вязовая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2017. — № 1, Т. 7. — С. 34–40.
25. Салина, Т.Ю. Распространенность, региональные особенности генетической структуры и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза семейства

Naarlem среди больных туберкулезом Саратовской области / Т. Ю. Салина, Т. И. Морозова // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 5, Т. 95. — С. 60-64.

27. Концевая, И.С. Распространенность генетических групп *Mycobacterium tuberculosis* по районам Самарской области / И.С. Концевая [и др.] // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. — 2014. — Т. 16, № 1. — С. 317—320.

28. Микова, О.Е. Высокая распространенность генотипа B0/W148 *Mycobacterium tuberculosis* у больных ВИЧ-инфекцией, сочетанной с туберкулезом, в Пермском крае и Иркутской области / О.Е. Микова [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2016. — № 5, Т. 1. — С. 142—145.

29. Умпелева, Т.В. Генетические особенности возбудителя туберкулеза в Уральском федеральном округе России / Т.В. Умпелева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2016. — № 8, Т. 94. — С. 60—65.

30. Панов, Г.В. Генетический полиморфизм изолятов *Mycobacterium tuberculosis*, выделенных от ранее не леченных больных туберкулезом легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией / Г.В. Панов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 6. — С. 111—112.

31. Лац, А.А. Исследование филогенетических взаимоотношений основных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* по 24 локусам MIRU-VNTR / А.А. Лац [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2013. — № 2, ч. 2. — С. 144—147.

32. Жданова, С.Н. Выявление убиквитарных и эндемичных генотипов *Mycobacterium tuberculosis* на территории Республики Бурятия / С.Н. Жданова [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. — 2014. — № 2. — С. 12—16.

33. Зоркальцева, Е.Ю. Генетическая характеристика и лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией в Иркутской области / Е.Ю. Зоркальцева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 6. — С. 42—45.

34. Дымова, М.А. Выявление генетического разнообразия *Mycobacterium tuberculosis* на территории стран СНГ: автореф. дис. ... канд. биол. наук / М.А. Дымова. — Новосибирск, 2011. — 20 с.

35. Пасечник, О.А. Популяционная структура *Mycobacterium tuberculosis* в Омской области / О.А. Пасечник [и др.] // VI Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров с международным участием (23—25 октября 2017 г., Санкт-Петербург) [Электронный ресурс] : тезисы докладов / под ред. П.К. Яблонского. — СПб., 2017. — С. 173—175.

36. Огарков, О.Б. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика штаммов *M. tuberculosis* семейства S в Саха (Якутия) / О.Б. Огарков [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2014. — Т. 129, № 6. — С. 109—111.

37. Винокурова, М.К. Основные генотипы *M. tuberculosis*, циркулирующие в Республике Саха (Якутия) / М.К. Винокурова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 6. — С. 38—39.

38. Pustovyi YG, Baranova VV, Manohina OY. Results of spoligotyping in the study of *Mycobacterium tuberculosis* genotypes circulating in Lugansk region. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2014; 9 (1):89—6.

39. Dumova MA, Liashenko OO, Poteiko PI, et al. Genetic variation of *Mycobacterium tuberculosis* circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine. BMC Infect Dis. 2011; 11:77.

40. Залуцкая, О.М. Молекулярная характеристика штаммов *M. Tuberculosis* в г. Минске / О.М. Залуцкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2013. — № 11, Т. 90. — С. 47—51.

41. Василенко, Н.В. Споліготи́пирование лекарственно-устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, циркулирующих на территории Беларуси / Н.В. Василенко [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2006. — № 4. — С. 70—74.

42. Vyazovaya AA, Levina K, K tt M, et al. Molecular characterization of *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates from TB patients in Estonia. 38 Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 25th—28th June 2017 ibenik, Croatia, Scientific Program including Abstracts. P.74.

43. Niemann S, Diel R, Khechinashvili G, et al. *Mycobacterium tuberculosis* Beijing Lineage Favors the Spread of Multi-drug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia. Journal of clinical microbiology. 2010; 10:3544—50.

44. Исакова, Ж.Т. Генетическая структура и лекарственная устойчивость популяции *Mycobacterium tuberculosis* в гражданском секторе Кыргызской Республики / Ж.Т. Исакова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — Т. 91, № 3. — С. 54—58.

45. Дымова, М.А. Молекулярно-генетическая характеристика изолятов *M. tuberculosis* у больных туберкулезом легких г. Астана / М.А. Дымова [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. — 2011. — Т. 31, № 1. — С. 107—112.

46. Skiba Y, Mokrousov I, Ismagulova G, et al. Molecular snapshot of *Mycobacterium tuberculosis* population in Kazakhstan: a country-wide study. Tuberculosis. 2015; 95(5):538-46.

47. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. Nat. Genet. 2015; 47 (3): 242—9.

48. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России. — Режим доступа: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>. Ссылка активна на 08.08.2018г.

49. Reynaud Y, Millet J, Rastogi N. Genetic Structuration, Demography and Evolutionary History of *Mycobacterium tuberculosis* LAM9 Sublineage in the Americas as Two Distinct Subpopulations Revealed by Bayesian Analyses. PLoS ONE. 2015; 10 (10) : e0140911.

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2017. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ [cited 2018 March 20].

2. Gandhi NR, Nunn P, Dheda K, et al. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a threat to global control of tuberculosis. Lancet. 2010; 375:1830—43.

3. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, et al. Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. Emerg. Infect. Dis. 2002; 8: 843—9.

4. Ramazanadeh R, Sayhemiri K. Prevalence of Beijing family in *Mycobacterium tuberculosis* in world population: Systematic Review and Meta-Analysis. Int. J. Mycobacteriol. 2014; 3 : 41-5.

5. Mokrousov I. *Mycobacterium tuberculosis* phylogeography in the context of human migration and pathogen's pathobiology: Insights from Beijing and Ural families. Tuberculosis. 2015; 95(Suppl 1): S167—76.

6. Musser JM, Amin A, Ramaswamy S. Negligible genetic diversity of *mycobacterium tuberculosis* host immune system protein targets: evidence of limited selective pressure. Genetics. 2000; 155:7—16.

7. Sola C, Filliol I, Legrand E, et al. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics. Infect. Genet. Evol. 2003 Jul;3(2):125-33.

8. Mokrousov I, Vyazovaya A, Narvskaya O. Mycobacterium tuberculosis Latin American-Mediterranean Family and Its Sublineages in the Light of Robust Evolutionary Markers. Journal of Bacteriology. 2014;196(10):1833-41.
9. Sebban M, Mokrousov I, Rastogi N, et al. A data-mining approach to spacer oligonucleotide typing of Mycobacterium tuberculosis. Bioinformatics. 2002; 18: 235 – 43.
10. Mokrousov I. Molecular structure of Mycobacterium tuberculosis population in Russia and its interaction with neighboring countries. Int.J. Mycobacteriol. 2015; 4 (Suppl.1) :56-7.
11. Gagneux S, DeRiemer K, Van T, et al. Variable host-pathogen compatibility in *Mycobacterium tuberculosis*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2006;103(8): 2869-73.
12. Van Soolingen D, Qian L, de Haas PE, et al. Predominance of a single genotype of *Mycobacterium tuberculosis* in countries of east Asia. J. Clin Microbiol. 1995;33 (12):3234 – 38.
13. Cox HS, Kubica T, Doshetov D, et al. The Beijing genotype and drug resistant tuberculosis in the Aral Sea region of Central Asia. Respiratory Research. 2005; 6(1):134.
14. Devi KR, Bhutia R, Bhowmick S, et al. Genetic Diversity of Mycobacterium tuberculosis Isolates from Assam, India: Dominance of Beijing Family and Discovery of Two New Clades Related to CAS1_Delhi and EAI Family Based on Spoligotyping and MIRU-VNTR Typing. PLoS ONE. 2015; 10 (12): e0145860.
15. Mokrousov I, Vyazovaya A, Iwamoto T, et al. Latin-American-Mediterranean lineage of *Mycobacterium tuberculosis*: Human traces across pathogen's phylogeography. Mol. Phylogenet. Evol. 2016; 99:133 – 43.
16. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, et al. Meta-analysis of prevalence. J. Epidemiol. Community Health. 2013; 67 (11): 974-8.
17. Brodley CE, Lau J, Schmid CH. Open meta-analyst. http://www.cebm.brown.edu/openmeta/downloads/open_meta_analyst_win8.zip.
18. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analysis. British Medical Journal. 2003;327:557-60.
19. Alvarez Figueroa MV, Ludanii RI, Vyazovaya AA, et al. Izucheniye populyatsii Mycobacterium tuberculosis complex, tsirkuliruyushchey na territorii moskovskogo megapolisa. [Study of the population of Mycobacterium tuberculosis complex, circulating on the territory of the Moscow metropolis]. In Molekulyarnaya diagnostika 2017 [Molecular diagnostics 2017]. Vol.1. Moscow; 2017.P. 501-2 (In Russian).
20. Afanas'ev MV, Ikryannikova LN, Il'ina EN, et al. Molecular typing of Mycobacterium tuberculosis circulated in Moscow, Russian Federation. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2011; 30:181 – 91.
21. Manicheva OA, Zhuravlev V.Yu, Barnaulov AO, et al. Meditsinskiy al'yans. 2013; 2:29-5 (In Russian).
22. Vyazovaya AA, Solov'yeva NS, Sunchalina TV, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 8:48-3 (In Russian).
23. Vyazovaya AA, Mokrousov IV, Otten TF, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2012; 6: 35-9 (In Russian).
24. Vyazovaya AA, Solov'yeva NS, Akhmedova GM, et al. Infektsiya i immunitet. 2016; 6 (3):16(In Russian).
25. Vyazovaya AA, Vetrov VV, Lyalina LV, et al. Infektsiya i immunitet. 2017; 1 (7):34-40 (In Russian).
26. Salina TY, Morozova TI. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2017; 5(95): 60-64 (In Russian).
27. Kontsevaya IS, Nikolayevskiy VV, Sadykhova AV, et al. Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk. 2014; 16 (1):317-20 (In Russian).
28. Mikova OE, Zhdanova SN, Sergevnnin VI, et al. Byulleten' VSNTS SO RAMN. 2016; 5 (1):142-5 (In Russian).
29. Umpeleva TV. Vyazovaya AA, Yeremeyeva NI, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2016; 8(94):60-5 (In Russian).
30. Panov GV, Tsvetkov AI, Larionova YY, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015;6:111-2 (In Russian).
31. Lats AA, Ogarkov OB, Zhdanova SN, et al. Byulleten' VSNTS SO RAMN. 2013;2 (2):144-7 (In Russian).
32. Zhdanova SN, Ogarkov OB, Lats AA, et al. Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya. 2014; 2: 12-6 (In Russian).
33. Zorkal'tseva YY, Ograkov OB, Zhdanova SN, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 6:42-5 (In Russian).
34. Dymova M.A. Vyyavleniye geneticheskogo raznoobraziya Mycobacterium tuberculosis na territorii stran SNG [Identification of the genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis on the territory of the CIS countries] [authors abstract]. Novosibirsk (Russia), 2011. 20p. (In Russian).
35. Pasechnik OA, Vyazovaya AA, Vitriv SV, et al. Populyatsionnaya struktura Mycobacterium tuberculosis v Omskoy oblasti [Population structure of Mycobacterium tuberculosis in the Omsk region]. In: VI Kongress Natsional'noy assotsiatsii ftiziatrov s mezhdunarodnym uchastiyem [VI Congress of the National Association of Phthisiatrists with International Participation], St. Petersburg (Russia): 2017, P.173-175. (In Russian).
36. Ogarkov OB, Zhdanova SN, Mokrousov IV, et al. Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk). 2014; 129 (6): 109-11 (In Russian).
37. Vinokurova MK, Yevdokimova NY, Alekseyeva GI, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015; 6:38-9 (In Russian).
38. Pustovyi YG, Baranova VV, Manohina OY. Results of spoligotyping in the study of Mycobacterium tuberculosis genotypes circulating in Lugansk region. Загальна патологія та патологічна фізіологія. 2014; 9 (1):89 – 6.
39. Dymova MA, Liashenko OO, Poteiko PI, et al. Genetic variation of Mycobacterium tuberculosis circulating in Kharkiv Oblast, Ukraine. BMC Infect Dis. 2011; 11:77.
40. Zalutskaya OM, Viykander M, Skryagina YM, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2013; 11 (90): 47-51 (In Russian).
41. Vasilenko NV, Vyazovaya AA, Mokrousov IV, et al. Immunopatologiya, allergologiya, infektologiya. 2006 ;4: 70-4. (In Russian).
42. Vyazovaya AA, Levina K, K tt M, et al. Molecular characterization of Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from TB patients in Estonia. 38 Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology, 25th – 28th June 2017 ibenik, Croatia, Scientific Program including Abstracts. P.74.
43. Niemann S, Diel R, Khechinashvili G, et al. Mycobacterium tuberculosis Beijing Lineage Favors the Spread of Multi-drug-Resistant Tuberculosis in the Republic of Georgia. Journal of clinical microbiology. 2010; 10:3544 – 50.
44. Isakova ZT, Mokrousov IV, Rastogi N, et al. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2014; 91 (3): 54-8. (In Russian).
45. Dymova MA, Kushugulova AR, Rakhimova SY, et al. Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal. 2011; 31(1): 107-12. (In Russian).
46. Skiba Y, Mokrousov I, Ismagulova G, et al. Molecular snapshot of Mycobacterium tuberculosis population in Kazakhstan: a country-wide study. Tuberculosis. 2015; 95(5):538-46.
47. Merker M, Blin C, Mona S, et al. Evolutionary history and global spread of the Mycobacterium tuberculosis Beijing lineage. Nat. Genet. 2015; 47 (3): 242 – 9.
48. Nechaeva O.B. The epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Available from: <http://mednet.ru/images/stories/files/CMT/2016tb.pdf>. [cited 2018 August 08].
49. Reynaud Y, Millet J, Rastogi N. Genetic Structuration, Demography and Evolutionary History of *Mycobacterium tuberculosis* LAM9 Sublineage in the Americas as Two Distinct Subpopulations Revealed by Bayesian Analyses. PLoS ONE. 2015; 10 (10) : e0140911.

Авторский коллектив:

Пасечник Оксана Александровна — доцент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: opasechnik@mail.ru

Блох Алексей Игоревич — ассистент кафедры эпидемиологии Омского государственного медицинского университета; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: spy_spirit@mail.ru

Вязовая Анна Александровна — старший научный сотрудник лаборатории молекулярной эпидемиологии и эволюционной генетики Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)233-21-49, e-mail: annavyazovaya@pasteurorg.ru

Стасенко Владимир Леонидович — заведующий кафедрой эпидемиологии Омского государственного медицинского университета; д.м.н., профессор; тел.: 8(3812)650-654, e-mail: vlstasenko@yandex.ru

ВЫБОР ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Е.В. Эсауленко¹, К.А. Захаров¹, И.С. Аликиан², А.А. Сухорук¹, Т.А. Стасишкис²,
А.Ю. Ковеленов²

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

²Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями,
Санкт-Петербург, Россия

Selecting the management of patients with chronic hepatitis B after the completion of the long-term antiviral therapy

E.V. Esaulenko¹, K.A. Zakharov¹, I.S. Alikian², A.A. Sukhoruk¹, T.A. Stasishkis², A.U. Kovelenev²

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

²Center for the prevention and control of AIDS and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: провести анализ результатов клинко-лабораторного мониторинга у больных хроническим гепатитом В после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием нуклеозидных аналогов с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Материалы и методы: проведено ретроспективно-проспективное наблюдение за 106 пациентами с диагнозом хронический гепатит В HBeAg-негативный на фоне противовирусной терапии с использованием нуклеозидных аналогов. Средняя продолжительность терапии составила $190,1 \pm 77,7$ недель. Со второго по пятый год терапия была прекращена 29 пациентам, которые наблюдались от 6 месяцев до 6 лет. В ходе мониторинга проводилось определение активности aminotransferases, уровень ДНК вируса гепатита В и эластометрия печени. Развитие рецидива после отмены терапии подразумевало наличие вирусной нагрузки при уровне ДНК вируса гепатита В более 2000 МЕ/мл в плазме крови пациента и/или повышение активности АлАТ более референсных значений.

Результаты. В 86,2% случаев при определении ДНК вируса гепатита В через 6 месяцев после отмены терапии уровень вирусной нагрузки варьировал от $4,0 \times 10^2$ МЕ/мл до $2,87 \times 10^2$ МЕ/мл. В дальнейшем медиана вирусной нагрузки в различные сроки наблюдения были не более $2,5 \times 10^3$ МЕ/мл. У 62,1% пациентов количество ДНК ВГВ было более 2000 МЕ/мл, что позволило диагностировать у них рецидив. В 13,8% случаев клинический рецидив не был диагностирован при длительности наблюдения от 6 месяцев до 2 лет. В продолжении проведения противовирусной терапии не нуждаются 37,9%, в остальных случаях необходимо рассмотреть возможность предоставления противовирусных препаратов.

Заключение: после отмены противовирусной терапии должно проводиться диспансерное наблюдение с периодическим клинко-лабораторным и инструментальным обследованием с целью своевременного выявления рецидива заболевания и его прогрессирования для решения вопроса о необходимости продолжения противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит В, прекращение терапии, нуклеозидные аналоги, рецидив.

Abstract

Study aims: The study purpose was to analyze the results of the clinical and laboratory monitoring of HBeAg-negative chronic hepatitis B patients after discontinuation of long-term nucleosides analogues antiviral therapy in order to determine further management.

Materials and methods: A retrospective-prospective investigation was performed in 106 patients with diagnosis of HBeAg-negative chronic hepatitis B during the course of antiviral therapy using nucleosides analogues. Average treatment duration was $190,1 \pm 77,7$ weeks. The therapy was discontinued for 29 patients in the period of time from two to five years of the treatment, they were followed up from 6 months to 6 years. The activity of aminotransferases, the levels of HBV DNA were evaluated, the liver elastometry was performed during the patients monitoring. The relapse of disease after the treatment discontinuation was considered when the viral load exceeded 2.0×10^3 IU/ml and/or alanine aminotransferase levels were above the reference values.

Results: The viral load varied from $4,0 \times 10^2$ IU/ml to $2,87 \times 10^2$ IU/ml at 86,2% cases after the 6 months of discontinuation of the treatment. However median levels of viral load were not higher than $2,5 \times 10^3$ IU/ml at different timepoints of observation. The VL was higher than $2,0 \times 10^3$ IU/ml in 62,1% patients and it matched to relapse criterion. Clinical relapse was not revealed in 13,8% cases at observational period from 6 months to 2 years. The second course of antiviral therapy was not required for 37,9% patients, at the same time it was necessary to consider it for the rest ones.

Conclusion: Regular medical checkups with periodical clinical, laboratory and instrumental examinations after antiviral treatment discontinuation are required for timely detection of relapse and decision regarding the next course of antiviral therapy.

Key words: Chronic hepatitis B, stopping therapy, treatment discontinuation, nucleosides analogues, relapse.

Введение

В настоящее время считается абсолютно доказанным, что вирус гепатита В (ВГВ) при длительной персистенции в организме инфицированного может приводить к развитию цирроза печени, его осложнений и гепатоцеллюлярной карциноме [1 – 5]. Согласно опубликованным результатам эпидемиологических и клинических исследований, основным фактором, определяющим скорость прогрессирования патологического процесса в печени и исход хронического гепатита В (ХГВ) является уровень вирусной нагрузки, в том числе и у HBeAg-негативных пациентов, которые в настоящее время преобладают на территории Российской Федерации (РФ) [2, 6].

Благодаря прогрессу в разработке и внедрению в клиническую практику новых терапевтических препаратов, относящихся к группе нуклеозидных аналогов (НА), появилась возможность контроля естественного течения хронической ВГВ-инфекции путем подавления репликации вируса до неопределяемого уровня, что привело к снижению не только заболеваемости, но и смертности, связанной с данной инфекцией [7, 8].

Несмотря на все преимущества [9 – 11], к одному из наиболее значимых недостатков терапии с использованием НА относят неопределенность оптимальной длительности курса у HBeAg-негативных пациентов. В соответствии с рекомендациями Европейской (EASL) и Американской (AASLD) ассоциаций по изучению печени рекомендуется продолжать терапию до достижения клиренса HBsAg с наличием сероконверсии или без нее или пожизненно [12, 13]. Однако в рекомендациях Азиатско-Тихоокеанской ассоциации по изучению печени (APASL) рассматривается возможность остановки терапии после двух лет лечения при условии трехкратного неопределяемого уровня дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) ВГВ при проведении исследований с интервалом в 6 месяцев [14].

К сожалению, в реальной клинической практике проведение долгосрочной противовирусной терапии (ПВТ) не всегда удается по различным причинам, как объективным, так и субъективным. В настоящее время доступ к противовирусным препаратам в ряде стран ограничен, а приверженность пациентов с увеличением длительности терапии снижается. Кроме того, длительное использование НА может привести к еще одной проблеме — развитию мутаций ВГВ и, как следствие, лекарственной резистентности с последующим вирусологическим прорывом и развитием острой печеночной недостаточности [15].

В настоящее время недостаточно данных о дальнейшем течении заболевания после прекращения

терапии при длительном использовании НА у пациентов с ХГВ HBeAg-негативным, в частности о частоте развития рецидивов и необходимости продолжения ПВТ [16, 17].

Именно поэтому в последние несколько лет фокус исследований клиницистов различных стран сместился с изучения эффективности и безопасности НА на определение оптимальной длительности терапии, а также на поиск достоверных предикторов, которые смогут прогнозировать течение заболевания после прекращения терапии [18, 19].

Цель исследования — провести анализ результатов клинико-лабораторного мониторинга у больных ХГВ после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием НА с целью определения дальнейшей тактики ведения.

Задачи исследования

1. Выявить частоту и сроки развития рецидива после отмены долгосрочной противовирусной терапии с использованием НА.
2. Охарактеризовать клинико-лабораторные проявления при рецидиве заболевания.
3. Разработать алгоритм дальнейшего ведения пациентов с рецидивом ХГВ, включая показания для продолжения противовирусной терапии.

Материалы и методы

Для определения частоты и сроков развития рецидива после прекращения терапии и его клинико-лабораторной характеристики было проведено ретроспективно-проспективное динамическое наблюдение 106 пациентов (69 мужчин и 37 женщин) в возрасте от 18 до 70 лет, длительно получавших ПВТ. Диагноз ХГВ был установлен анамнестически и подтвержден наличием в крови маркеров ВГВ и фиброза ткани печени.

Терапия была инициирована HBsAg-позитивным HBeAg-негативным пациентам преимущественно трудоспособного возраста, мужского пола, с наличием фиброза печени (F2–4 по METAVIR), инфицированным ВГВ генотипа D с вирусной нагрузкой (ВН) более 2000 МЕ/мл, с нормальной или умеренно повышенной цитолитической активностью (табл. 1).

Для лечения пациентов использовались препараты из группы нуклеозидных аналогов:

- энтекавир (Бараклюд®, производство Бристол-Майерс Сквибб Компани, США) назначали по 0,5 мг один раз в сутки внутрь натощак;
- телбивудин (Себиво®, производство Новартис Фарма АГ, Швейцария) назначали по 600 мг один раз в сутки внутрь независимо от приема пищи.

Средняя длительность ПВТ составила $190,1 \pm 77,7$ недель. Мониторинг за эффективнос-

Таблица 1

Общая характеристика пациентов на старте ПВТ

Критерий		Значение
Средний возраст, лет		41,9±12,8
Гендерная структура, %	Мужчины	65,1
	Женщины	34,9
Степень фиброза (по METAVIR), %	0	20,4
	1	36,2
	2	22,2
	3	13,6
	4	7,6
Медиана уровня общего билирубина, мкмоль/л (Ме (25/75%))		13,3 (10,8 / 23,2)
Медиана активности АлАТ, МЕ/л (Ме (25/75%))		40,5 (27,1 / 70,4)
Медиана активности АсАТ, МЕ/л (Ме (25/75%))		34,6 (25,2 / 54,0)
Частота выявления HBsAg, %		100,0
Частота выявления HBeAg, %		0,0
Медиана вирусной нагрузки, МЕ/мл (Ме (25/75%))		2,5×10 ⁴ (2,2×10 ³ / 4,2×10 ⁵)
Генотипы ВГВ, %	A	24,4
	D	68,9
	Не типифицируется	6,7

тью терапии осуществлялся с использованием биохимических показателей крови и молекулярно-биологических маркеров ВГВ в сроки 12 недель (W), 24W, 36W, 52W в первый год наблюдения, затем один раз в год.

Последующая средняя длительность наблюдения после ее прекращения была равна 22,9±10,3 месяцам. После прекращения ПВТ первое клинико-биохимическое и вирусологическое обследование пациентам проводили через 6 месяцев, а затем один раз в год.

Оценку наличия и выраженности цитолитического синдрома проводили путем определения активности в крови ферментов: аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ). Кроме того, определяли протромбиновый индекс (ПТИ), активности гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) и щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего билирубина (О. билирубин). Биохимические анализы выполнены на автоматическом биохимическом анализаторе Architect c8000 (Abbot Laboratories, США).

Качественное выявление наличия ДНК ВГВ в плазме крови, а также ее количественное определение (уровень ВН) проводили методами обратной транскрипции и ПЦР в режиме реального времени (тест-система «РеалБест ДНК ВГВ», ЗАО «Вектор-Бест», Россия). Определение генотипа ВГВ выполняли с помощью тест-системы «АмплиСенс HBV-генотип-FL» (производство ЦНИИЭ, Россия).

Определение степени выраженности фиброза печени (F) по шкале METAVIR проводили в амбулаторных условиях с использованием неинвазивного метода — транзитная непрякая ультразвуковая эластометрия печени (аппарат FibroScan, Франция) — на старте ПВТ, при ее завершении, а также через 2 — 3 года наблюдения.

В рамках статистического анализа проведена оценка типа распределения количественных признаков, которое выполняли с помощью теста Колмогорова — Смирнова. Использованы методы описательной статистики: в выборках с нормальным распределением высчитывали среднее значение показателей (M), определяли стандартное отклонение (SD), в остальных случаях вычисляли медиану и интерквартильные интервалы (Ме; 25/75). Значимость различий (p) между выборками оценивали с помощью тестов Манна — Уитни (для независимых выборок) или Уилкоксона (для зависимых выборок). Различия считали достоверными при достигнутом $p \leq 0,05$. При оценке статистической погрешности использовали «точный» интервал Клоппера — Пирсона (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

В отсутствие фармакологических средств, обладающих возможностью приводить к элиминации ВГВ, основной задачей терапии ХГВ по-прежнему является стойкое подавление репликации вируса [9, 12]. В РФ активное использование НА было на-

часто более 10 лет назад после регистрации и разрешения к применению первых препаратов из данной фармакологической группы. Следовательно, в настоящее время стало возможным оценить не только эффективность длительной ПВТ, но и клиническое течение заболевания после ее прекращения.

Длительность нашего наблюдения в период ПВТ колебалась от 52 до 416 W. Первоначально терапия была инициирована 106 пациентам, но с течением времени их число постепенно снижалось в связи с прекращением ПВТ по разным причинам — от объективных до субъективных (отсутствие бесплатного доступа к препаратам, личные причины или нежелание пациента принимать препараты). К окончанию второго года терапии препараты принимали 67% пациентов, третьего — 57%, четвертого — 44,4%, пятого — 38%.

Для оценки отдаленных результатов ПВТ были проанализированы результаты лабораторно-инструментального обследования 29 пациентов из завершивших лечение.

Длительность ПВТ пациентов анализируемой группы составила в среднем $190,1 \pm 77,7$ W.

Средняя длительность наблюдения после завершения терапии — $22,9 \pm 10,3$ месяца (рис. 1).

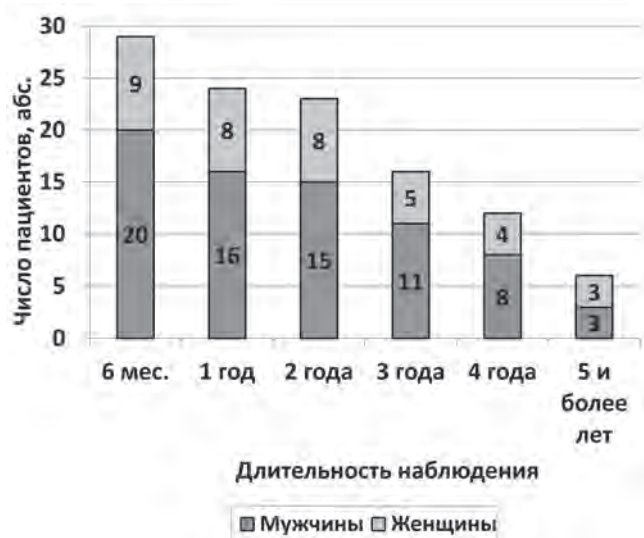


Рис. 1. Длительность наблюдения после завершения ПВТ, число пациентов и их распределение по полу

На старте ПВТ уровень ВН составил $3,39 \times 10^6 \pm 5,2 \times 10^5$ МЕ/мл. На момент окончания терапии у всех пациентов был неопределяемый уровень ВН при наличии HBsAg, что подтверждает факт о незначительной доле лиц с клиренсом поверхностного антигена в результате длительной ПВТ [7, 18]. Активность АЛАТ, снизившись до референсных значений к 12 W терапии, в дальнейшем не превышала нормальных значений, включая показатели на момент ее окончания.

При решении вопроса о развитии рецидива большинство исследователей, описывающих клиническое течение заболевания после прекращения ПВТ, ориентировались на наличие в плазме крови ДНК ВГВ, активность АЛАТ и различные временные параметры. Первоначально в различных исследованиях не учитывался уровень ВН, а термин «рецидив» и его диагностические критерии отсутствовали. В настоящее время в литературе встречается термин «клинический рецидив», в понятие которого входит молекулярно-биологический (уровень ВН) и биохимический критерии (активность АЛАТ) [20, 21].

Следует отметить, что клинический рецидив может быть частичным, одним из которых является «вирусологический». Развитие вирусологического рецидива после отмены ПВТ подразумевает наличие ВН при уровне ДНК ВГВ более 2000 МЕ/мл в плазме крови пациента [22, 23]. Из всех наблюдаемых нами пациентов только у четырех (13,8%) ВН оставалась на неопределяемом уровне, но сроки их наблюдения были относительно короткими — от 6 мес. до 2 лет.

У остальных при определении ДНК ВГВ через 6 мес. после отмены терапии уровень ВН варьировал от $4,0 \times 10^2$ МЕ/мл до $2,87 \times 10^7$ МЕ/мл. При обследовании через 2 года медиана ВН составила $2,2 \times 10^3$ МЕ/мл, через 4 — $1,8 \times 10^3$ МЕ/мл, через 6 лет — $2,4 \times 10^3$ МЕ/мл.

За весь период наблюдения у семи пациентов (24,1%) уровень ВН не превышал $2,0 \times 10^3$ МЕ/мл (среднее значение — $955,4 \pm 500,1$ МЕ/мл), что не соответствовало критериям развития «вирусологического рецидива».

У 18 пациентов (62,1%) через 6 месяцев наблюдения ВН превысила $2,0 \times 10^4$ МЕ/мл и оставалась на высоком уровне весь период наблюдения.

Под клиническим рецидивом подразумевается выделение, кроме вирусологического рецидива, биохимического, для которого характерно повышение активности АЛАТ более 1N, 1,5N или 2N [20, 21].

Развитие вирусологического рецидива заболевания сопровождалось незначительными изменениями в биохимическом анализе крови. Через 6 месяцев наблюдения у 34,5% пациентов активность АсАТ превышала нормальные значения ($69,8 \pm 25,5$ МЕ/л).

Шестилетний динамический мониторинг показателей биохимического анализа крови не выявил выраженных отклонений от референсных значений (табл. 2).

Цитолитическая активность (активность АЛАТ и АсАТ), а также маркеры синдрома холестаза (активность ЩФ и ГГТП) весь период наблюдения находились в пределах референсных значений. Только в единичных случаях отмечалось транзи-

Таблица 2

Динамика изменения показателей биохимического анализа крови

Показатель	Средние значения показателей, М±SD					
	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет	6 лет
АсАТ, МЕ/л (N 11 – 40)	30,2±10,5	21,3±6,7	24,8±7,7	24,9 ±6,3	27,8±4,1	31,8±11,9
АлАТ, МЕ/л (N 11 – 40)	32,3±19,6	21,1±6,9	28,1±10,9	29,8 ±9,8	30,5± 11,7	36,2**±20,4
О. билирубин, мкмоль/л (N 3,4 – 20,5)	27,1±13,9	19,7±16,3	15,6 ± 4,1	13,9* ±5,1	15,3 ±4,9	19,2 ±5,8
ГГТП, МЕ/л (N 9 – 64)	19,0±8,9	15,5±2,4	23,5±12,8	33,3±11,7	25,4±8,7	21,3±9,4
ЩФ, МЕ/л (N 40 – 150)	109,4±75,9	98,9±33,8	75,1±25,7	54,9±13,9	80,5±20,0	110,7***±21,2

* p = 0,05 при сравнении с уровнем общего билирубина через 1 год после отмены ПВТ;

** p = 0,01 при сравнении с активностью АлАТ через 2 года после отмены ПВТ;

*** p = 0,004 при сравнении с активностью ЩФ через 4 года после отмены ПВТ.

торное повышение цитолитической активности не более 1,5N. Вместе с тем, обращает на себя внимание статистически достоверное повышение активности АлАТ и ЩФ через 6 лет после отмены ПВТ, что может свидетельствовать об активации некро-воспалительного процесса в печени.

Определение степени выраженности фибротических изменений в печени на старте ПВТ и при ее завершении было выполнено 26 пациентам, через 2 – 3 года после завершения ПВТ – 22 пациентам. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза на различных этапах лечения и наблюдения представлено на рисунке 2.

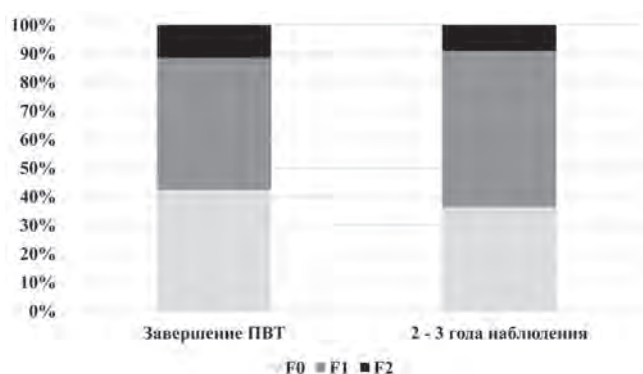


Рис. 2. Распределение пациентов по степени выраженности фиброза печени

Установлено, что к завершению курса ПВТ удельный вес пациентов с F2 снизился с 19,2% до 11,5%, однако эта разница не была статистически достоверной. Через 2 – 3 года после завершения ПВТ у большинства обследованных (91,7%; 95% ДИ: 73,0% – 98,9%) фибротические изменения в ткани

печени отсутствовали или были минимальными. Несмотря на то, что F2 был диагностирован только в 2 случаях, обращает на себя внимание тенденция к увеличению доли пациентов с F1 и уменьшению с F0 (с 46,2% до 52,4% и с 42,3% до 38,1% соответственно).

Таким образом, можно сделать вывод, что у значительной части пациентов в течение нескольких лет после завершения ПВТ развивается рецидив заболевания, требующий проведения терапии. Вместе с тем, данных о вирусологических, биохимических и гистологических последствиях рецидива ХГВ HBeAg-негативного, скорости его прогрессирования в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному недостаточно, что обуславливает дальнейшее проведение исследований в данной области [24].

Заключение

В настоящее время в международных и российских клинических рекомендациях представлена информация о том, когда необходимо начинать ПВТ при ХГВ. Однако нет четкого понимания относительно того, когда прекращать лечение, особенно у пациентов, которые отвечают на терапию. Необходим дальнейший поиск предикторов, позволяющих выявить пациентов, которым можно остановить терапию.

Хорошо известно, что после остановки приема противовирусных препаратов у пациентов может развиваться клинический рецидив, и тогда перед врачом встанет вопрос о необходимости продолжения курса терапии. Пациенты с ХГВ HBeAg-негативным после остановки длительной ПВТ с использованием НА развивают рецидив в первые 6 месяцев в большинстве случаев – 62,1%. У данной категории необходимо рассмотреть вопрос о необходимости

назначения противовирусных средств. В случае незначительного повышения активности АлАТ при наличии низкой вирусной нагрузки (уровень ДНК ВГВ менее 2000 МЕ/мл) пациенты все еще могут наблюдаться без возобновления лечения — 24,1%. В 13,8% случаев клинический рецидив у пациентов может не развиваться в течение длительного времени. Следовательно, не нуждаются в продолжении терапии 37,9% пациентов.

Возможный алгоритм тактики ведения пациентов, завершивших ПВТ, представлен на рисунке 3.

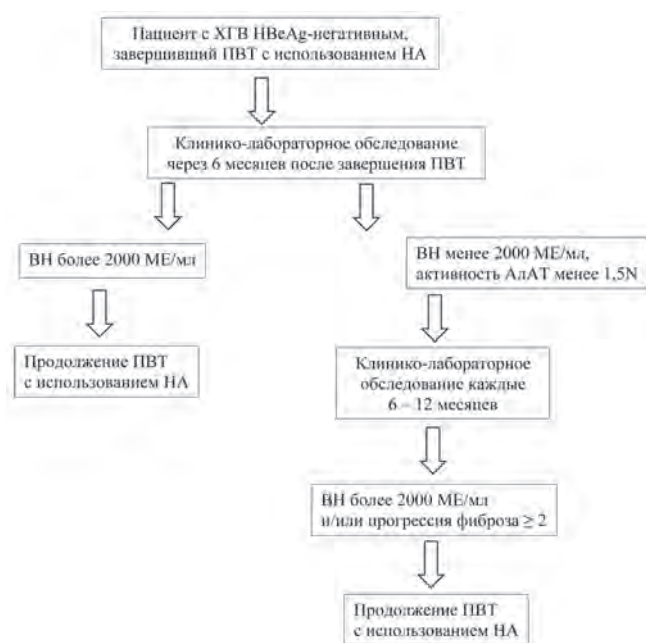


Рис. 3. Алгоритм тактики ведения пациентов, завершивших ПВТ

Литература

- ВОЗ. Информационный бюллетень, 2017 [Internet]. Женева: Всемирная Организация здравоохранения [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/>
- Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006; 295 (1): 65-73.
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142 (6): 1264-73.
- Новак К.Е. Клинико-морфологическая характеристика субкомпенсированного и декомпенсированного цирроза печени вирусной этиологии / К.Е. Новак // *Ж. Педиатр*. — 2011. — Т. 2, № 2 — С. 47–50.
- Новак К.Е. Постмортальная морфологическая характеристика печени больных хроническими вирусными гепатитами с клиническими признаками цирроза / К.Е. Новак [и др.] // *Российский медицинский журнал*. — 2011. — № 2. — С. 8–11.
- Эсауленко Е.В. Вирусная нагрузка при хроническом гепатите В: корреляции с лабораторно-морфологическими показателями / Е.В. Эсауленко [и др.] // *Ж. Инфектологии*. — 2012. — Т. 4, № 2 — С. 67–72.
- Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. *Liver Int*. 2016; 36:1755-64.
- Vigano M, Mangia G, Lampertico P. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? *Liver International*. 2014; 34:120-6.
- WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection (2015) [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>
- Эсауленко Е.В. Эффективность противовирусной терапии аналогами нуклеозидов при хроническом гепатите В / Е.В. Эсауленко [и др.] // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
- Эсауленко Е.В. Эффективность препарата энтекавир в терапии хронического гепатита В / Е.В. Эсауленко [и др.] // *Ж. Инфектологии*. — 2009. — Т. 1, № 4. — С. 72–75.
- European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67:370-98.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2016; 63:261-83.
- Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. *Hepatol Int*. 2016; 10:1-98.
- Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. *Gastroenterology*. 2009; 137:1593-1608.
- Berg T, Simon KG, Mauss S et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients — FINITE study. *J Hepatol*. 2017; 67(5): 918-24.
- Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. *Liver Int*. 2018; 38, Suppl 1:115-21.
- Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. *Liver Int*. 2013; 33:580-85.
- Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41:867–76.
- Paik YH, Kim JK, Kim do Y, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. *J Korean Med Sci*. 2010; 25:882-7.
- Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic active hepatitis B in Taiwan. *Antivir Ther*. 2006; 11:947-52.
- Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. *Hepatology*. 2013; 58:1888-96.
- Kim YJ, Kim K, Hwang SH, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. *Clin Mol Hepatol*. 2013; 19:300-4.
- Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2010; 51:422-30.

References

1. WHO. Fact Sheets, 2017 [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/ru/> (in Russian)
2. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA. 2006; 295 (1): 65-73.
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. J. Gastroenterology, 2012;142 (6):1264-73.
4. Novak K.E. Pediatr.2011;2 (2): 47-50. (in Russian).
5. Novak K.E. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2011;2: 8-11 (in Russian).
6. Esaulenko E.V. Zh. Infektologii. 2012;4(2): 67-72 (in Russian).
7. Su TH, Hu TH, Chen CY, et al. Four-year entecavir therapy reduces hepatocellular carcinoma, cirrhotic events and mortality in chronic hepatitis B patients. Liver Int. 2016; 36:1755-64.
8. Vigano M, Mangia G, Lampertico P. HBeAg-negative chronic hepatitis B: why do I treat my patients with nucleos(t)ide analogues? Liver International. 2014; 34:120-6.
9. WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection (2015) [Internet]. Geneva: World Health Organization [cited 2017, Oct 30]. Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>
10. Esaulenko E.V. Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii.2011;5: 21-5 (in Russian).
11. Esaulenko E.V. Zh. Infektologii.2009;1(4): 72-5 (in Russian).
12. European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017; 67:370-98.
13. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology. 2016; 63:261-83.
14. Sarin SK, Kumar M, Lau GK, et al. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: A 2015 update. Hepatol Int. 2016; 10:1-98.
15. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology. 2009; 137 :1593-608.
16. Berg T, Simon KG, Mauss S et al. Long-term response after stopping tenofovir disoproxil fumarate in non-cirrhotic HBeAg-negative patients — FINITE study. J Hepatol. 2017; 67(5): 918-24.
17. Subic M, Zoulim F. How to improve access to therapy in hepatitis B patients. Liver Int. 2018; 38 Suppl 1:115-21.
18. Boglione L, D'Avolio A, Cariti G, et al. Kinetics and prediction of HBsAg loss during therapy with analogues in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg negative and genotype D. Liver Int. 2013; 33:580-5.
19. Chi H, Hansen BE, Yim C, et al. Reduced risk of relapse after long-term nucleos(t)ide analogue consolidation therapy for chronic hepatitis B. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 41:867-76.
20. Paik YH, Kim JK, Kim do Y, et al. Clinical efficacy of a 24-months course of lamivudine therapy in patients with HBeAg negative chronic hepatitis B: a long-term prospective study. J Korean Med Sci. 2010; 25:882-7.
21. Chien RN, Liaw YF. Short-term lamivudine therapy in HBeAg negative chronic active hepatitis B in Taiwan. Antivir Ther. 2006; 11:947-52.
22. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients. Hepatology. 2013; 58:1888-96.
23. Kim YJ, Kim K, Hwang SH, et al. Durability after discontinuation of nucleos(t)ide therapy in chronic HBeAg negative hepatitis patients. Clin Mol Hepatol. 2013; 19:300-4.
24. Chang TT, Lai CL, Kew Yoon S, et al. Entecavir treatment for up to 5 years in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. Hepatology. 2010; 51:422-30.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-324-30-50, e-mail: eve-gpmu@mail.ru

Захаров Константин Анатольевич — аспирант кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; тел.: +7-921-950-29-91, e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

Аликян Ирина Саркисовна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

Сухорук Анастасия Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-975-31-75, e-mail: amaranta1981@mail.ru

Сташишук Татьяна Алексеевна — врач-инфекционист Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

Ковеленов Алексей Юрьевич — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, д.м.н.; тел.: +7-911-927-65-69, e-mail: lenoblspid@lenoblspid.ru

АНАЛИЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ В СТАЦИОНАРАХ Г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГА В 2014–2015 ГГ.

Ю.М. Гомон^{1,2}, А.А. Курылев², А.С. Колбин^{2,3}, М.А. Проскурин³, И.Г. Иванов^{1,3},
С.В. Сидоренко^{4,5}, М.А. Арепьева³, А.В. Соколов⁶

¹ Больница Святого Великомученика Георгия, Санкт-Петербург, Россия

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

³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

⁶ Медицинский информационно-аналитический центр Комитета по здравоохранению, Санкт-Петербург, Россия

Analysis of consumption of antibacterial drugs for systemic use in hospitals of Saint Petersburg in 2014–2015

Yu.M. Gomon^{1,2}, A.A. Kurylev², A.S. Kolbin^{2,3}, M.A. Proskurin³, I.G. Ivanov^{1,3}, S.V. Sidorenko^{4,5}, M.A. Arepieva³,
A.V. Sokolov⁶

¹ The Hospital of St. George the Great Martyr, Saint-Petersburg, Russia

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

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Pediatric Science and Clinical Center of Infection Disease, Saint-Petersburg, Russia

⁵ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

⁶ Medical Information and Analytic Center of Committee on Health, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Актуальность. Избыточное назначение антимикробных препаратов (АМП), а также низкая приверженность мерам инфекционного контроля являются ведущими факторами развития бактериальной резистентности. Несмотря на наличие многочисленных руководств по ведению пациентов с инфекциями различной локализации, им не соответствует до 50 % назначений АМП.

Цель. Оценка структуры и динамики потребления антимикробных препаратов (АМП) для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014–2015 гг.

Материалы и методы. Из базы данных IMS Health была отобрана информация касательно закупок АМП для системного применения (код АТХ J01) в стационарах г. Санкт-Петербурга в 2014–2015 гг. Количество закупленных АМП (г) переведено в количество средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose, DDDh) по каждому международному непатентованному наименованию АМП.

Результаты. Уровень потребления АМП в 2014 г. составил 83,3 DDDh/100 койко-дней, в 2015 г. этот показатель составил 50,5 DDDh/100 койко-дней. 70 % в структуре потребления АМП для системного применения при оказании специализированной стационарной медицинской помощи составили 3 группы АМП: фторхинолоны, цефалоспорины и полусинтетические пенициллины. В 2015 г. в сравнении с предыдущим годом на

Abstract

Introduction. The overuse of antimicrobial agents, and poor adherence to infection control measures are leading factors in the development of bacterial resistance. Despite the existence of numerous guidelines for the management of patients with different sites of infections up to 50 % of assignments of antimicrobial agents does not follow them.

Aim. The aim of the study is to evaluate the structure and dynamics of the consumption of antimicrobial agents for systemic use in the multidisciplinary hospitals of St. Petersburg in 2014–2015.

Materials and methods. From the database of IMS Health were selected information regarding the supply of antimicrobial agents for systemic use (ATC code J01) in hospitals of St. Petersburg in 2014–2015. The Number of purchased antimicrobial drugs (g) is translated into a number of Defined Daily Dose (DDDh) for each international non-proprietary name.

Results. The level of consumption of AMP in 2014 was 83,3 DDDh/100 bed-days. In 2015, this figure amounted to 50,5 DDDh/100 bed-days. 70 % of consumption of antimicrobial drug for systemic use in multidisciplinary hospitals amounted to 3 groups: fluoroquinolones, cephalosporins and semisynthetic penicillins. In 2015, in comparison with the previous year absolute value of fluoroquinolones decreased by 58 % in favor of cephalosporins (+15 %) while reducing the total number of DDDs used system antimicrobial agents (-40,5 %), which is probably connected with the introduction into clinical practice of Russian clinical guidelines for

58 % от абсолютных значений уменьшилось потребление фторхинолонов в пользу цефалоспоринов (+15 %) при уменьшении общего количества DDDs используемых системных АМП (-40,5 %), что, возможно, связано с внедрением в клиническую практику российских клинических рекомендаций по лечению инфекций различных локализаций и периоперационной антибиотикопрофилактике. Имел место рост количества закупаемых карбапенемов и макролидов (+21 и +7 % соответственно) и значимое уменьшение абсолютного количества закупаемых аминогликозидов (61 %) при значимом сокращении потребления дорогостоящих препаратов резерва: тигециклина, полимиксина, даптомицина, цефоперазона/сульбактама.

Выводы. Уровень и структура потребления АМП соответствуют общемировым данным. Внедрение программ контроля за проведением антибактериальной терапии — важный фактор, влияющий на объемы и структуру потребления АМП.

Ключевые слова: антимикробные препараты, подерживающие суточные дозы, структура потребления.

Введение

Избыточное назначение антимикробных препаратов (АМП), а также низкая приверженность мерам инфекционного контроля являются ведущими факторами развития бактериальной резистентности [1]. Распространенность и виды антибиотикорезистентности во многом зависят от характера и объемов потребления АМП в целом и отдельных групп в частности [2]. При этом рост бактериальной резистентности приводит не только к использованию более дорогостоящих АМП, удлинению сроков госпитализации, потребности в повторных оперативных вмешательствах, но и к повышению смертности, в том числе ввиду ограниченности терапевтических возможностей, а также низкой доступности АМП резерва [1, 3]. Несмотря на наличие многочисленных руководств по ведению пациентов с инфекциями различной локализации, им не соответствует до 50% назначений АМП [4, 5].

Цель исследования — оценить структуру и динамику потребления антимикробных препаратов для системного применения при оказании специализированной стационарной медицинской помощи в многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга в 2014 — 2015 гг.

Материалы и методы

Из базы данных IMS Health [6] была отобрана информация об объеме государственных закупок АМП для системного применения (код АТХ J01) при оказании специализированной медицинской помощи в многопрофильных стационарах

the treatment of infections of various localizations and the perioperative antibiotic prophylaxis. There was growth in the number of purchased carbapenems and macrolides (+21 and +7 % respectively) and significant decrease in the absolute number of purchased aminoglycosides (61 %), with significant reduction in the consumption of expensive drugs: tigecycline, polymyxin, daptomycin, cefoperazone/sulbactam.

Conclusion. The level and structure of consumption of antimicrobial agents corresponds to global data. The implementation of monitoring of antimicrobial therapy is an important factor influencing the volume and structure of consumption of antibacterial drugs.

Key words: antimicrobial drugs, defined daily doses, structure of consumption.

г. Санкт-Петербурга (СПб) в 2014 — 2015 гг. [7]. Произведен перерасчет количества закупленных АМП в количество средних поддерживающих суточных доз (Defined Daily Dose, DDDh) по каждому международному непатентованному наименованию лекарственного средства [8].

Существующая система анализа использования ЛС предполагает следующие варианты расчета DDD: DDD — средняя поддерживающая суточная доза ЛС по результатам мониторинга врачебных назначений Всемирной организацией здравоохранения по всему миру; DDDs — данные по конкретному учреждению, выраженные в количестве дневных доз за год; и DDDh — DDDs нормированные на 100 к/д или 1000 амбулаторных посещений. Система DDD является нормирующей мерой сравнения потребления лекарственных средств. Формула для расчета DDDs [8]:

$$\text{Доза в форме выпуска (г)} = \frac{\text{дозировка (мг)} \times \text{количество (таб., мл)}}{1000};$$

$$\text{Общее потребление ЛС (г)} = \frac{\text{Доза в форме выпуска (г)} \times \text{количество форм выпуска}}{1000};$$

$$\text{Количество потребленных DDD (DDDh)} = \frac{\text{Общее потребление ЛС (г)}}{\text{DDD (г)}}$$

Расчет потребления DDD в расчете на 100 койко-дней, проведенных пациентами в условиях многопрофильных соматических стационаров в Санкт-Петербурге в 2014 г. [9], расчет произведен по формуле:

$$\text{Количество потребленных DDD (DDDh)} = \frac{\text{Количество койко-дней}}{\text{DDDh}} \times 100$$

Результаты и обсуждение

Расчет DDDs АМП при оказании специализированной стационарной медицинской помощи в Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг. показал, что имело место уменьшение общего количества DDDs системных антибактериальных препаратов с 5 468 807 до 3 251 406 DDDs (-40,5%). Данные по структуре потребления АМП для системного применения в 2014–2015 гг. представлены на рисунках 1 и 2.



Рис. 1. Структура потребления АМП для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014 г.

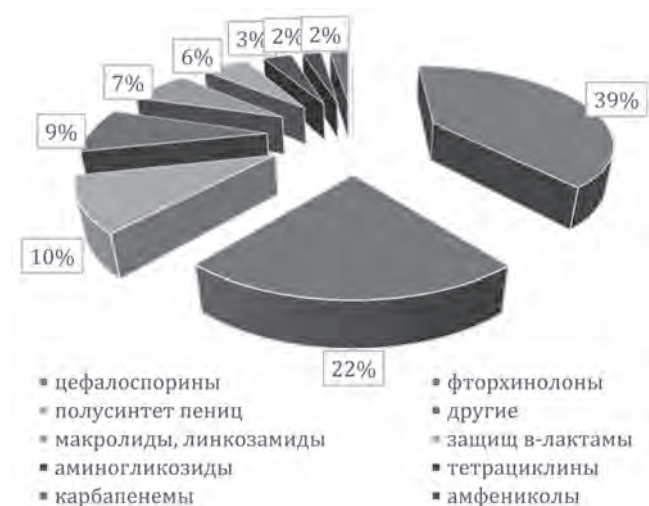


Рис. 2. Структура потребления АМП для системного применения в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2015 г.

Как видно из данных, представленных на рисунках 1 и 2, лидирующее место (более 70%) в структуре потребления АМП для системного применения при оказании специализированной стационарной медицинской помощи в СПб занимают 3 группы: фторхинолоны, цефалоспорины и полусинтетические пенициллины. В 2014 г. 31% (1 700 621 DDDs) составляли фторхинолоны, 21% — полусинтетические пенициллины (1 140 395 DDDs), 20% — цефалоспорины (1 087 173 DDDs). В 2015 г. структура несколько изменилась: 39% составили цефалоспорины (1 277 899 DDDs), 22% — фторхинолоны (702 480 DDDs), 10% — полусинтетические пенициллины (336 293 DDDs).

Динамика потребления АМП для системного применения на этапе оказания специализированной стационарной помощи в СПб в 2014–2015 гг. представлена на рисунке 3.

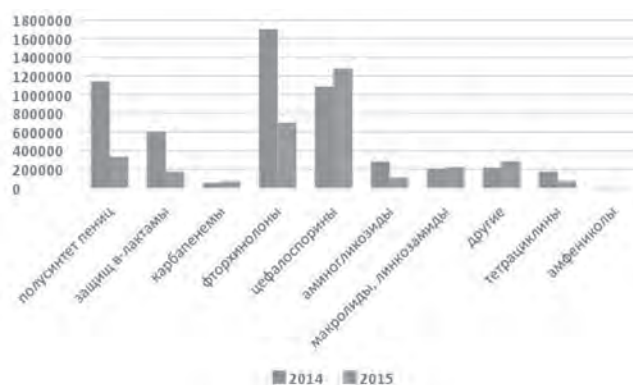


Рис. 3. Динамика потребления антибактериальных препаратов для системного потребления в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014–2015 гг.

Как видно из данных, представленных на рисунке 3, в 2015 г. в сравнении с предыдущим годом на 58% от абсолютных значений уменьшилось потребление фторхинолонов (с 1 700 621 до 702 480 DDDs) в пользу цефалоспоринов (с 1 087 173 до 1 277 899 DDDs, +15%). Имел место рост количества закупаемых карбапенемов и макролидов (21 и 7% соответственно) и значимое уменьшение абсолютных количеств закупаемых аминогликозидов (61%). В структуре потребления цефалоспоринов доминировали цефалоспорины 3 поколения (3/4 общего количества цефалоспоринов). Структура потребления цефалоспоринов в 2014 и 2015 гг. представлена на рисунках 4 и 5.

В структуре потребления цефалоспоринов в течение 2014–2015 гг. лидерами оставались цефтриаксон, цефазолин и цефотаксим. Динамика потребления наиболее часто закупаемых цефалоспоринов представлена в таблице 1.



Рис. 4. Структура потребления цефалоспоринов в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2014 г.



Рис. 5. Структура потребления цефалоспоринов в стационарной сети г. Санкт-Петербурга в 2015 г.

Как видно из данных, представленных в таблице 1, несмотря на практически 40% снижение общего потребления системных АМП при оказании стационарной медицинской помощи, количество используемого цефалоспоринона 1 поколения цефазолина остается практически неизменным, а для цефалоспоринов 3 поколения цефтриаксона и цефотаксима имеется прирост потребления (17,0 и 14,6% соответственно). Динамика потребления наиболее часто закупаемых фторхинолонов представлена в таблице 2.

Динамика потребления цефалоспоринов на стационарном этапе оказания медицинской помощи в г. Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг.

МНН	DDDs (2014 г.)	DDDs (2015 г.)	Динамика
Цефтриаксон	560 377	676 852	+ 17%
Цефазолин	248 536	245 624	-1%
цефотаксим	227 885	266 815	+ 14,6%

МНН — международное непатентованное наименование; DDDs — количество средних поддерживающих суточных доз.

Как видно из данных, представленных в таблице 2, имело место значимое снижение уровня потребления ципрофлоксацина и офлоксацина (54 и 86% соответственно) и рост потребления респираторного фторхинолона — левофлоксацина на 12,7%. Динамика потребления полусинтетических пенициллинов представлена в таблице 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, в период 2014–2015 гг. произошло значимое изменение структуры потребления полусинтетических пенициллинов на стационарном этапе оказания медицинской помощи: практически полностью отказались от применения бензилпенициллинов, в половину сократилось применение оксациллина и ампициллина, при этом вдвое увеличилось применение амоксициллина. Динамика потребления препаратов резерва представлена в таблице 4.

Как видно из данных, представленных в таблице 4, в период 2014–2015 гг. в стационарах г. Санкт-Петербурга значимо сократилось потребление тигециклина, полимиксина, даптомицина, цефоперазона/сульбактама, в то же время увеличились закупки фосфомицина, линезолида и карбапенемов.

В 2014 г. в Санкт-Петербурге, согласно данным Медицинского информационно-аналитического центра, пациентами старше 18 лет проведено 6 564 061 койко-день [9]. Учитывая количество DDDs за указанный период, уровень потребления АМП составил 83,3 DDDh/100 койко-дней. В 2015 г. этот показатель составил 50,5 DDDh/100 койко-дней.

Структура потребления АМП в разных странах во многом зависит от клинических протоколов ведения пациентов, законодательных ограничений рекламы, маркетинговых стратегий и т.д. В исследовании T.P.Van Boesckel et al. [2], проанализировавшем динамику потребления АМП в 71 стране мира в период 2000–2010 гг., отмечена общемировая тенденция роста потребления АМП в целом на 35% [2]. Тем не менее, необходимо отметить, что в данном исследовании при оценке глобального потребления АМП расчет потребления осуществлялся, исходя из стандартных доз (таблетка, капсула, ампула), а не DDDs. Так как структура потребления за 10-летний период изменилась, су-

Таблица 1

Таблица 2

Динамика потребления фторхинолонов на стационарном этапе оказания медицинской помощи в г. Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг.

МНН	DDDs (2014 г.)	DDDs (2015 г.)	Динамика
Ципрофлоксацин	944 443	430 277	-54%
Левифлоксацин	80 021	91 709	12,70%
Офлоксацин	640 480	90 367	-86%

МНН — международное непатентованное наименование; DDDs — количество средних поддерживающих суточных доз.

Таблица 3

Динамика потребления полусинтетических пенициллинов на стационарном этапе оказания медицинской помощи в г. Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг.

МНН	DDDs (2014 г.)	DDDs (2015 г.)	Динамика
Амоксициллин	98 410	214 515	54%
Ампициллин	132 455	63 458	-52%
Оксациллин	7 233	3 830	-47%
Бензилпенициллин	902 297	54 490	-94%

МНН — международное непатентованное наименование; DDDs — количество средних поддерживающих суточных доз.

Таблица 4

Структура потребления препаратов резерва на стационарном этапе оказания медицинской помощи в г. Санкт-Петербурге в 2014–2015 гг.

МНН	DDDs (2014 г.)	DDDs (2015 г.)	Динамика
Тигециклин	12 980	5 440	-58%
Ванкомицин	36 030	34 882	-3%
Фосфомицин	1 630	9 930	83%
Линезолид	537	11 940	95%
Полимиксин	3 233	2 468	-23%
Даптомицин	2 208	823	-63,00%
Цефоперазон/сульбактам	25 035	19 416	-22%
Карбапенемы	55 106	69 902	21%

МНН — международное непатентованное наименование; DDDs — количество средних поддерживающих суточных доз.

доть об истинной динамике потребления АМП не представляется возможным. В то же время исследователи отметили общемировую тенденцию к росту потребления гликопептидов, карбапенемов, полимиксинов и монобактамов, что обусловлено в том числе и ростом доли MRSA, полирезистентных штаммов *Acinetobacter* и инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими штаммами бактерий рода *Enterobacteriaceae*, при росте потребления цефалоспоринов и фторхинолонов только в странах БРИКС (Бразилия, Россия, Индия, Китай, Южно-Африканская Республика) [2].

В исследовании J.B. Naug et al. при проведении анализа структуры продаж АМП в Норвегии были

продемонстрированы независимые факторы, влияющие на большую интенсивность потребления АМП в стационарах: потребление было больше там, где было больше сестринского персонала, отмечалась большая доля коротких (<2 дней) и пролонгированных (>10 дней) госпитализаций, в структуре нозологий преобладали пациенты с инфекционной, а также хирургической патологией. При этом потребление АМП широкого спектра действия строго коррелировало с долей коротких и пролонгированных госпитализаций. Также была показана значимая вариабельность в потреблении АМП между стационарами (30 – 50% для всех групп АМП; 60 – 70% для АМП широкого спектра действия) [10].

Анализ закупок АМП для системного применения в стационарах Санкт-Петербурга в 2014–2015 гг. показал, что имеет место уменьшение общего потребления системных АМП на 40% на фоне роста потребления цефалоспоринов 3 поколения, что объясняется относительно низкой стоимостью АМП этой группы. Кроме того, имеет место уменьшение количества закупаемых АМП резерва, несмотря на рост доли полирезистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний [11]. Наиболее вероятным объяснением сложившейся ситуации может служить, с одной стороны, внедрение в клиническую практику российских национальных рекомендаций «Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России», с другой — оплата медикаментов пациентами за наличный расчет, что подтверждается данными Всемирной организации здравоохранения, согласно которым в странах со средним и низким уровнем дохода доля расходов пациентов на лекарственные препараты может достигать 63% [12, 13].

Расчет DDDh за 2014 г. показал, что на 100 койко-дней стационарной помощи потребляется 83,3 DDDh АМП, что соответствует общемировым данным по потреблению АМП. Так, в Китае в 2010 г. при назначении АМП 68,9% госпитализированных пациентов, 37% из которых получали комбинированную терапию, расчетное среднее количество DDDh АМП на 100 койко-дней составило 80,1 [14]. При расчете динамики общего потребления АМП на 100 койко-дней было показано, что в 2014–2015 гг. имело место сокращение DDDh с 83,3 до 50,5 DDDh/100 койко-дней. При этом важно отметить, что в 2015 г. в Санкт-Петербурге произошли значимые структурные изменения в системе стационарной медицинской помощи, касающиеся реструктуризации и оптимизации коечного фонда взрослых стационарных учреждений городского подчинения: в результате проведенной работы в городских стационарах было сокращено 1022 круглосуточных койки, в том числе 349 специализированных (65 туберкулезных, 242 психиатрических и 42 наркологических) и 673 общесоматических. Одновременно в целях дальнейшего развития стационар-замещающих технологий при оказании специализированной медицинской помощи осуществлялась замена коек круглосуточного пребывания на койки дневного пребывания. В 2015 г. в городских учреждениях здравоохранения стационарного типа взрослой сети было развернуто 234 койки дневного пребывания [9]. Тем не менее, несмотря на общее сокращение коечной мощности, имело место увеличение показателя работы койки с 342 дней в 2014 г. до 348 дней в 2015 г., что не повлияло значимо на общее количество койко-дней во взрослой стационарной сети (-2%, -124 392 койко-дня в 2015 г. в сравнении с 2014 г.)

[9]. Таким образом, вероятно, сокращение потребления АМП в 2015 г. было обусловлено совокупностью факторов: внедрением мероприятий, направленных на контроль за распространением нозокомиальных инфекций, внедрением протоколов ведения инфекций различной локализации, частичным покрытием расходов на приобретение АМП самими пациентами, а также мероприятиями по реорганизации стационарной сети г. Санкт-Петербурга.

Важно отметить, что для госпитализированных пациентов DDDs не всегда соответствуют рекомендуемым и реально назначаемым дневным дозам, что приводит к неправильной интерпретации результатов исследований, изучающих потребление АМП в стационарах [15, 16]. В исследовании J.B. Haug и Å. Reikvam показано, что использование DDDs и ha-DDDs (стационарных DDDs, hospital-adjusted DDDs) может значимо влиять на результаты фармакоэпидемиологических исследований [17]. Так, перерасчет DDDs в ha-DDDs изменил данные о потреблении АМП с 67,1 DDDs/100 койко-дней до 49,3 haDDDs/100 койко-дней (-26,4%). Наиболее значимыми изменения были для пенициллинов: 31,1 DDDs/100 койко-дней против 13,4 haDDDs/100 койко-дней (-56,8%). Для АМП широкого спектра действия значения составляли 17,3 и 15,5 (-10,4%) соответственно. Таким образом, учет реально применяемых доз препаратов в стационарах (haDDDs) влияет на общую оценку структуры потребления АМП.

Важным фактором ограничения потребления АМП является организация в стационарах системы рационального использования лекарств [18, 19]. Существуют многочисленные данные, доказавшие их эффективность в отношении уменьшения доли резистентных штаммов, следствием чего становится улучшение исходов лечения инфекционных заболеваний, а также уменьшение затрат системы здравоохранения на лечение инфекций, вызванных полирезистентными штаммами [18–23]. Система включает формулярные ограничения, проспективный аудит историй болезни, проведение образовательных программ, внедрение системы локального наблюдения за антибиотикорезистентностью и т.д. [18]. Внедрение доктрины применения АМП на государственном уровне в Китае в 2010–2014 гг. в виде внедрения законодательного ограничения безрецептурного отпуска АМП в аптечной сети, мониторинга антибиотикорезистентности, дополнительного обучения специалистов системы здравоохранения по рациональному использованию АМП, внедрение протоколов ведения больных с контролем их исполнения привело к более чем двукратному снижению потребления АМП в стационарной сети (с 76,6 DDDh/100 койко-дней до 35,9 DDD/100 койко-дней ($p < 0,001$), а на амбулаторном этапе — с

25,7 до 14,9 DDDh/1000 дней лечения ($p < 0,001$) [24]. Кроме того, имело место значимое снижение стоимости случая госпитализации (с \$1396,2 до \$1382,2; $p = 0,041$), затрат на лекарственную терапию (с \$606,7 до \$541,8; $p < 0,001$), затрат на антибактериальную терапию (с \$203,7 до \$95,4; — 53%; $p < 0,001$) и на антибактериальную терапию АМП резерва (с \$51,3 до \$6,9; — 87%; $p < 0,001$) для госпитализированных пациентов; для амбулаторных пациентов затраты на терапию снизились с \$51,7 до \$39,1 ($p < 0,001$), на антибактериальную терапию — с \$18,3 до \$6,7 (-63%; $p < 0,001$), на антибактериальные препараты резерва — с \$2,9 до \$1,1 (-62%; $p < 0,001$) [24].

Более того, внедрение ограничительных мероприятий привело к уменьшению сроков госпитализации (с 6,41 до 5,27 дней; $p < 0,001$) и длительности периоперационной антибиотикопрофилактики (с 3,97 до 0,96 дней; $p < 0,001$), что особенно актуально, если учесть, что, согласно данным по Санкт-Петербургу, до 80% случаев периоперационной антибиотикопрофилактики по длительности достигают 11 суток [5, 24].

Ограничение исследования

Доступные сведения о закупках АМП стационарами Санкт-Петербурга, представленные в базе данных IMS-Health, не позволяют выделить долю препаратов, приходящуюся на педиатрические стационары, что ограничивает расчеты, так как система установленных дневных доз разработана только для взрослых пациентов весом более 70 кг [7]. Тем не менее, при проведении расчетов DDDh из общего количества койко-дней, проведенных пациентами в условиях круглосуточных стационаров в 2014–2015 гг., сведения о педиатрических стационарах исключены.

То же касается пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии: поскольку DDD АМП для их терапии также исключить не представляется возможным, они учтены в общем потреблении АМП на стационарном этапе.

Выводы

1. Соблюдение основных принципов проведения антибактериальной терапии, а также клинических рекомендаций по лечению инфекций различных локализаций и периоперационной антибиотикопрофилактике позволяет сократить объемы потребляемых АМП, а также изменить структуру их потребления.

2. Следствием роста доли полирезистентных штаммов в структуре возбудителей инфекций различной локализации является увеличение потребления АМП резерва (карбапенемов, ванкомицина), что приводит к увеличению прямых медицинских затрат.

3. Учет реально назначаемых дневных доз при расчете потребления АМП на стационарном этапе позволит более корректно оценить структуру и объем их потребления.

4. Оценка динамики потребления АМП не только на этапе оказания госпитальной помощи, но и на амбулаторном этапе позволит более точно прогнозировать локальную динамику бактериальной резистентности.

Рекомендации

Внедрение программ контроля за проведением антибактериальной терапии — одна из возможностей сокращения потребления АМП как на амбулаторном, так и на стационарном этапе.

Меры ограничительного характера за отпуском АМП в розничной сети вместе с контролем за их исполнением позволят снизить риски необоснованного проведения антибактериальной терапии, а вместе с ними и риски инфекций, вызванных полирезистентной флорой.

Литература

1. Goldmann D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234 — 40.
2. Van Boeckel T.P., et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742 — 50.
3. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patients outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care cost. *Clinical infectious disease*. 2006;42:S82-9.
4. John J.F., Jr, Fishman N.O. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 471 — 85.
5. Сидоренко, С.В. Фармакоэпидемиологическое исследование использования антибактериальных средств в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга / С.В. Сидоренко, А.С. Колбин, С.А. Шляпников // Антибиотики и химиотерапия. — 2017. — № 62. — С. 17 — 22.
6. База IMS Health. URL: <http://www.ims-retail.ru/> (дата посещения 10.04.2018)
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2018. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата посещения 10.04.2018)
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. URL: <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf> (дата посещения 10.04.2018)
9. Итоги работы в сфере здравоохранения Санкт-Петербурга в 2015 году и основные задачи на 2016 год. — СПб.: СПб ГБУЗ МИАЦ, 2016. — 358 с.
10. Haug J.B., Berild D., Walberg M., et al. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: analysis of national surveillance results. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2014;3(1):40-50.
11. Лобзин, Ю.А. Клинические рекомендации по оптимизации антибактериальной терапии в медицинских учреждениях Санкт-Петербурга / Ю.А. Лобзин [и др.]. — СПб.: ООО «БМН», 2017. — 36 с.

12. Стратегия и тактика применения антимикробных препаратов в стационарах России. Национальные клинические рекомендации / под ред. В.С. Савельева, Б.П. Гельфанда, С.В. Яковлева. — М. 2012. — URL: http://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17552-strategiya_i_taktika_primeneniya_antimikrobnih_sredstv_v_lechebnyh_uchrezhdeniyah_rossii_rossijskie_nacionalnye_rekomendacii_2012_http_sia-r_ru.pdf (дата посещения 10.04.2018)
13. World Health Organization. Development of Country Profiles and monitoring of the pharmaceutical situation in countries: Pharmaceutical Sector Country Profiles Data and Reports. URL: http://www.who.int/medicines/areas/coordination/coordination_assessment/en/index1.html (дата посещения 10.04.2018)
14. Wang G.F., Chou K.C. Metallo-beta-lactamases: structural features, antibiotic recognition, inhibition, and inhibitor design. *Curr Top Med Chem.* 2013; 13: 1242-1253.
15. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:163-8.
16. Kuster S.P., Ruef C., Ledergerber B., et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008;36:549-59.
17. Haug J.B., Reikvam . WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2940-7.
18. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E.Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159 — 177.
19. Козлов, Р.С. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков / Р.С. Козлов, А.В. Голуб // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2011. — № 3(4). — С. 322—334.
20. Allegranzi B., Luzzati R., Luzzani A., et al. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance in intensive care unit-acquired infections. *J Hosp Infect* 2002; 52: 136 — 140.
21. Ansari F., Gray K., Nathwani D., et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 842 — 848.
22. Bantar C., Sartori B., Vesco E., et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost savings, and bacterial resistance. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 180 — 186.
23. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?ua=1 (дата посещения 10.04.2018)
24. Bao L., Peng R., Wang Y., et al. Significant Reduction of Antibiotic Consumption and Patients' Costs after an Action Plan in China, 2010–2014. *PLoS ONE* 2015;10(3): e0118868. doi:10.1371/journal.pone.0118868.
3. Cosgrove S.E. The relationship between antimicrobial resistance and patients outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care cost. *Clinical infectious disease.* 2006; 42: S82-9.
4. John J.F., Jr, Fishman N.O. Programmatic role of the infectious diseases physician in controlling antimicrobial costs in the hospital. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 471 — 85.
5. Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Shlyapnikov S.A. Pharmacoeconomics study of antimicrobial drug consumption in multidisciplinary hospitals of St.Petersburg. *Antibiotics and chemotherapy* 2017; 62: 17-22.
6. IMS Health data base. URL: <http://www.ims-retail.ru/> (date of last access 10.04.2018)
7. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD index 2018. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (date of last access 10.04.2018)
8. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. URL: <https://www.whocc.no/filearchive/publications/guidelines.pdf> (date of last access 10.04.2018)
9. Results of work in the field of health care in St. Petersburg in 2015 and the main objectives for 2016. Spb.: Spb GBUZ MIAC. 2016. 358p.
10. Haug J.B., Berild D., Walberg M., et al. Hospital- and patient-related factors associated with differences in hospital antibiotic use: analysis of national surveillance results. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2014;3(1):40-50.
11. Lobzin Y.A., Sidorenko S.V., Kolbin A.S., Gomom Y.M. Practice guideline for antimicrobial treatment optimization in health institutions of St.Petersburg. *BMN.* 2017. 36p.
12. Strategy and tactics of antimicrobial use in Russian hospitals. National guidelines. Under the editorship Savelyev V.S., Gelfand B.R., Yakovlev S.V. 2012. URL: http://www.volgmed.ru/uploads/files/2013-3/17552-strategiya_i_taktika_primeneniya_antimikrobnih_sredstv_v_lechebnyh_uchrezhdeniyah_rossii_rossijskie_nacionalnye_rekomendacii_2012_http_sia-r_ru.pdf (date of last access 10.04.2018)
13. World Health Organization. Development of Country Profiles and monitoring of the pharmaceutical situation in countries: Pharmaceutical Sector Country Profiles Data and Reports. URL: http://www.who.int/medicines/areas/coordination/coordination_assessment/en/index1.html (date of last access 10.04.2018)
14. Wang G.F., Chou K.C. Metallo-beta-lactamases: structural features, antibiotic recognition, inhibition, and inhibitor design. *Curr Top Med Chem.* 2013; 13: 1242-1253.
15. Berrington A. Antimicrobial prescribing in hospitals: be careful what you measure. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:163-8.
16. Kuster S.P., Ruef C., Ledergerber B., et al. Quantitative antibiotic use in hospitals: comparison of measurements, literature review, and recommendations for a standard of reporting. *Infection.* 2008;36:549-59.
17. Haug J.B., Reikvam . WHO defined daily doses versus hospital-adjusted defined daily doses: impact on results of antibiotic use surveillance. *J Antimicrob Chemother.* 2013;68(12):2940-7.
18. Dellit T.H., Owens R.C., McGowan J.E.Jr., et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 159 — 177.
19. Kozlov R.S., Golub A.V. The strategy of using antimicrobials as an attempt of antibiotic Renaissance. *Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy* 2011; 3(4): 322-334.
20. Allegranzi B., Luzzati R., Luzzani A., et al. Impact of antibiotic changes in empirical therapy on antimicrobial resistance

References

1. Goldmann D.A., Weinstein R.A., Wenzel R.P., et al. Strategies to prevent and control the emergence and spread of antimicrobial-resistant microorganisms in hospitals. A challenge to hospital leadership. *JAMA* 1996; 275: 234 — 40.
2. Van Boeckel T.P., et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis national pharmaceuticals sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 742 — 50.

tance in intensive care unit-acquired infections. J Hosp Infect 2002; 52: 136 – 140.

21. Ansari F., Gray K., Nathwani D., et al. Outcomes of an intervention to improve hospital antibiotic prescribing: interrupted time series with segmented regression analysis. J Antimicrob Chemother 2003; 52: 842 – 848.

22. Bantar C., Sartori B., Vesco E., et al. A hospitalwide intervention program to optimize the quality of antibiotic use: impact on prescribing practice, antibiotic consumption, cost

savings, and bacterial resistance. Clin Infect Dis 2003; 37: 180 – 186.

23. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66860/1/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?ua=1 (date of last access 10.04.2018)

24. Bao L., Peng R., Wang Y., et al. Significant Reduction of Antibiotic Consumption and Patients' Costs after an Action Plan in China, 2010–2014. PLoS ONE 2015;10(3): e0118868. doi:10.1371/journal.pone.0118868.

Авторский коллектив:

Гомон Юлия Михайловна — врач — клинический фармаколог Больницы Святого Великомученика Георгия, ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: +7-911-960-62-68, e-mail: gomondm@yandex.ru

Курылев Алексей Александрович — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-446-66-41, e-mail: alexey-kurilev@yandex.ru

Колбин Алексей Сергеевич — заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, профессор кафедры фармакологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; д.м.н., профессор; тел.: +7-921-759-04-49, e-mail: alex.kolbin@mail.ru

Проскурин Максим Александрович — ассистент кафедры процессов управления факультета прикладной математики Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: +7-910-491-14-38, e-mail: proskurin.m@gmail.com

Иванов Игорь Григорьевич — заместитель главного врача Больницы Святого Великомученика Георгия, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: 8(812)511-96-00, e-mail: b4@zdrav.spb.ru

Сидоренко Сергей Владимирович — заведующий отделом молекулярной микробиологии и эпидемиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор кафедры медицинской микробиологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, главный внештатный микробиолог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга; тел.: +7-963-316-08-08, e-mail: sidorserg@yandex.ru;

Арепьева Мария Александровна — аспирант кафедры процессов управления факультета прикладной математики Санкт-Петербургского государственного университета; тел.: +7-921-635-35-30, e-mail: arepeva.maria@gmail.com

Соколов Александр Витальевич — заместитель директора Медицинского информационно-аналитического центра Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга; тел.: 8(812) 576-22-22, e-mail: mail@spbmias.ru

ЗНАЧЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ДИАГНОСТИКЕ И ИЗУЧЕНИИ ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИЙ. ТКАНЕВАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

В.А. Цинзерлинг

Городской центр инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

The importance of morphological investigations in diagnostics and study of infections. Tissue microbiology

V.A. Zinserling

Cities' Center of Infectious Pathology at Clinical Infectious Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В работе на основании многолетнего личного опыта автора в сопоставлении с литературными сведениями приводятся данные о значении прижизненных и посмертных морфологических исследований в диагностике и изучении патогенеза вирусных, бактериальных, микотических, микоплазменных инфекций, в том числе гриппа, ВИЧ, туберкулёза. Обсуждаются клинико-морфологические формы инфекционных заболеваний и вопросы терминологии. Перечисляются наиболее трудные и неясные вопросы, требующие дальнейшего комплексного изучения, обязательно включающего морфологические исследования. Обосновывается целесообразность использования нового термина «тканевая микробиология».

Ключевые слова: вирусные, бактериальные, микотические инфекции, патологическая анатомия, диагностика, патогенез, терминология

Abstract

The paper is based upon personal experience of the author compared with literary data includes information related to significance of life-time and postmortem morphological investigations in diagnostics and study of pathogenesis of viral, bacterial, fungal and mycoplasma infections including influenza, HIV, tuberculosis. Different clinical and pathological forms and some questions of terminology are discussed. Most difficult and unclear questions requiring further complex investigation including morphology are listed. Age given the bases to introduce new term "tissue microbiology".

Key words: viral, bacterial, fungal infections, pathology, diagnostics, pathogenesis, terminology.

Инфекционную патологию в настоящее время признают одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2016 г. в качестве 10 самых частых причин смерти рассматривают ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, хронические обструктивные болезни легких, пневмонии, болезнь Альцгеймера и другие деменции, раки органов дыхания, сахарный диабет, аварии на дорогах, кишечные инфекции и туберкулёз. В числе важнейших причин смерти, претендующих на лидерство в мировом масштабе, кроме того, входят ВИЧ-инфекция и малярия [1]. С учетом широко обсуждаемой связи с биологическими возбудителями многих неконтагиозных заболеваний, в том числе наиболее распространенных, инфекции продолжают играть важнейшую роль в патологии человека.

В настоящее время одной из самых перспективных проблем в физиологии и патологии человека признается состояние его микробиома [2].

Несмотря на большое внимание, которое ВОЗ, национальные органы управления здравоохранением и средства массовой информации уделяют заболеваемости и смертности от инфекций, нельзя не отметить, что приводимые даже в официальных источниках статистические данные имеют лишь относительную достоверность. По экспертным оценкам, в России происходит от 30 до 50 млн случаев инфекционных заболеваний, экономический ущерб от которых в настоящее время не подсчитан [3]. С учётом уже приведенных данных, мы уверены, что истинное значение инфекций в России значительно больше. Это, безусловно, связано с целым комплексом факторов, среди которых

важное значение имеет непроведение во многих случаях полноценных патолого-анатомических вскрытий или недоучёт их данных.

Необходимо отметить, что, несмотря на значительное число современных исследований, посвященных отдельным аспектам, прежде всего молекулярной биологии ряда патогенов, эпидемиологии, диагностике и лечению наиболее актуальных инфекционных болезней, отдельные стороны остаются в тени. Это в первую очередь относится к вопросам патоморфологии [4]. В литературе не приводится полной морфологической характеристики ни одной из вновь открытых инфекций. Отдавая должное существующим подходам к диагностике, нельзя не обратить внимание на два обстоятельства: 1) в части наблюдений при многих заболеваниях, безусловно, инфекционной природы, все использованные тесты оказываются отрицательными; 2) при одновременном использовании многих методов диагностики их результаты практически никогда полностью не совпадают. Можно предполагать, что в ряде случаев мы имеем дело с ещё не известными патогенами, в других — с малоизученными формами возбудителей и их тканевыми ингибиторами. Во многих случаях имеет значение несовершенство использованных методов, неоптимальные сроки и объекты исследования. Представляется, что всё это свидетельствует о сохранении целого ряда неразрешенных вопросов патогенеза и диагностики инфекционных заболеваний.

Начиная с глубокой древности, медики различных цивилизаций описывали макроскопические изменения при заболеваниях, инфекционная природа которых была установлена в дальнейшем — туберкулёза, хронических вирусных гепатитов в цирротической стадии, пневмоний. В период великих микробиологических открытий конца XIX в., совпавший с широким внедрением в практику микроскопических исследований, инфекционная тематика стала основной для большинства патологов мира. В дальнейшем в силу многочисленных объективных и субъективных причин интерес к патоморфологии инфекционных процессов к середине XX в. снизился, и ею продолжали заниматься лишь немногие исследователи, прежде всего представители ленинградской/петербургской школы (В.Д. и А.В. Цинзерлинги) [4].

Очевидно, что плодотворное изучение с диагностикой инфекционной патологии должно быть комплексным и обязательно включать анализ происходящих структурных изменений. Обобщая многолетний опыт изучения патоморфологии инфекций в нашей научной школе патологоанатомов, представляется целесообразным сформулировать следующие требования к морфологическому изучению инфекционного процесса на аутопсийном

и биопсийном материалах: 1) выявление возбудителей и их компонентов в тканях; 2) широкое сопоставление морфологических данных с клиническими и лабораторными; 3) дифференцированная оценка изменений, вызванных отдельными возбудителями; 4) оценка особенностей тканевых реакций при различной этиологии и форме инфекционного процесса; 5) максимально широкое использование нозологических экспериментальных моделей инфекций с целью уточнения пато- и морфогенеза и оценки эффективности терапии; 6) изучение ассоциативных взаимодействий различных возбудителей между собой и с макроорганизмом в ходе инфекционного процесса; 7) изучение особенностей проявления инфекционных процессов в разных органах и тканях макроорганизма; 8) Определение непосредственных причин смерти при инфекциях. Перечисленные принципы хорошо известны многим специалистам, но их редко обобщали [5].

Любой инфекционный процесс можно трактовать как взаимодействие между макро- и микроорганизмами. Общее количество микроорганизмов, одновременно находящихся в разных взаимоотношениях с организмом хозяина, может быть весьма значительным. Важно отметить, что все они должны закономерно взаимодействовать между собой. Кроме того, следует отметить, что и макро-, и микроорганизмы находятся под влиянием факторов внешней среды.

В настоящее время принято различать несколько форм инфекционного процесса: острую инфекцию, хроническую инфекцию, латентную инфекцию, носительство, медленную нейроинфекцию. В настоящее время нами предложен еще один вариант инфекционного процесса — «завуалированная инфекция» [6]. Краткая их клинико-морфологическая характеристика представлена в таблице.

Комментируя эту общепринятую классификацию, уместно остановиться на нескольких положениях. Разграничение острой и хронической инфекций не всегда базируется на известной из анамнеза длительности заболевания. Степень выраженности клинических проявлений обычно коррелирует с активностью воспалительного процесса, но нередко встречаются и исключения. При ряде заболеваний с характерной хронизацией (вирусные гепатиты В и С и др.) целесообразно выделение и подострых форм. Клиническое разделение хронической и латентной инфекций иногда в определенной степени условно, поскольку оно во многом базируется на таком субъективном критерии, как жалобы пациента. В случаях проведения прижизненных морфологических исследований, очень часто «носительство» того или иного возбудителя (или его антигена) приходится относить к «латентной инфекции». Наши представления об

Таблица

Клинико-морфологическая характеристика основных форм инфекционного процесса

Форма инфекции	Клинические проявления	Характер структурных изменений	Исходы	Примечание
Острая	Выражены	Острое воспаление	Смерть, выздоровление, хронизация	
Хроническая	Выражены	Хроническое воспаление	Смерть, выздоровление, стабилизация	Выздоровление при многих заболеваниях невозможно или сомнительно
Латентная	Отсутствуют	Хроническое воспаление	Переход в хроническую или выздоровление	Проявления хронического воспаления обычно умеренные
Носительство	Отсутствуют	Отсутствуют	Переход в манифестное заболевание или санация	
Медленная (нейроинфекция)	Выражены	Только альтеративные изменения	Смерть	

исходах латентных инфекций и носительства во многом умозрительны из-за недостатка фактических материалов.

При определении понятия «инфекционная болезнь» следует помнить о возможности её протекания в субклинической форме.

Диагностика различных форм инфекционных болезней базируется прежде всего на результатах разнообразных микробиологических и молекулярно-биологических методов, а также клинко-лабораторных и эпидемиологических данных. Во многих типичных («студенческих») случаях они совпадают, но в клинической практике нередки и исключения. Причины нетипичных проявлений инфекций нуждаются в специальном комплексном изучении. Ярким и исключительно важным примером такого рода является оккультный вирусный гепатит В, протекающий без появления в крови HBsAg. Наши клинко-морфологические сопоставления показали частоту и исключительную важность этого феномена при достаточно характерной морфологической картине [7].

К настоящему времени достаточно успешно изучены закономерности инфекционного процесса, особенно его начальных этапов при многих заболеваниях, что позволяет сформулировать представления о его основных звеньях при остром течении: 1) занесение патогена через «входные ворота» в область возможного начала инфекционного процесса — в подавляющем большинстве случаев слизистые оболочки органов дыхательной системы, кишечника, половых и мочевыделительных путей; 2) адгезия возбудителя на поверхности чувствительных клеток; 3) размножение патогена (внутри- или внеклеточно); 4) местные повреждения и воспалительная реакция; 5) распростра-

нение (диссеминация) возбудителя (в некоторых редких случаях может отсутствовать) [8]

Необходимо специально отметить, что перечисленные общие закономерности могут довольно значительно варьировать в зависимости от возбудителя и клинической ситуации. Наши сведения о последовательности событий при хронических, латентных, медленных инфекциях и носительстве фрагментарны и не подлежат обобщению. Следует только отметить, что условием развития хронической инфекции является персистенция возбудителя, которая может быть связана как с особенностями биологического агента, так и с дефектами общей и/или местной резистентности макроорганизма [4].

В настоящее время изучение патогенеза инфекционных процессов чаще всего проводится *in vitro* на культурах клеток. Использование самых современных технологий позволяет получить ценнейшую информацию о взаимодействии микроорганизмов с различными клеточными популяциями. Вместе с тем, не все исследователи отдают отчет, что даже первичное взаимодействие патогена с клетками хозяина *in vivo* может быть иным, а предвосхитить развитие патологического процесса в условиях целостного организма при цитологических исследованиях невозможно. Весьма ценными являются и относительно редкие сейчас экспериментальные работы с моделированием инфекций у лабораторных животных, которые в настоящее время чаще используются для оценки эффективности новых противомикробных препаратов. Анализируя результаты экспериментальных исследований в области инфектологии, всегда следует оценивать сходство и различия между патологическим процессом у животного и у челове-

ка. К сожалению, многие заболевания у животных вообще не удается воспроизвести, а клинико-морфологические особенности ряда экспериментальных инфекций могут быть очень значимыми.

Не всегда просто решается вопрос о входных воротах для возбудителя. Так, недостаточно изучена безусловно существующая возможность попадания возбудителя непосредственно из слизистой оболочки носа в ЦНС, мало сведений о лимфолигворных коммуникациях в области шейного отдела позвоночника [6], неясны механизмы внутриутробного инфицирования плода на ранних сроках беременности. Приходится констатировать, что во многих наблюдениях входные ворота и пути инфицирования остаются нерасшифрованными.

Важнейшую проблему инфекционной патологии составляет аутоинфекция, которой были посвящены многочисленные исследования. Факт закономерного развития зачастую тяжелого и жизнеугрожающего воспалительного процесса, связанного с собственной микробиотой организма, бесспорен. Самым ярким примером является развитие разлитого перитонита при перфорации кишечника, например при брюшном тифе или деструктивном аппендиците. Очевидно, что даже не обладающая какими-либо особыми свойствами микробиота толстого кишечника, попадая в другие органы и пространства, особенно в больших количествах, способна вызвать гнойное воспаление. Вместе с тем, в других ситуациях широко бытующие представления об отсутствии значения, какой именно представитель «банальной» микрофлоры занял несвойственную ему нишу, не являются бесспорными. Ярким примером такого рода является восходящий пиелонефрит. Основываясь на полиморфизме бактерий, высеваемых при этом заболевании из мочи, при преобладании нетипируемой (при рутинных исследованиях) кишечной палочки, её и принято рассматривать как ведущего возбудителя этой аутоинфекции. Серьезные уточнения в сложившиеся представления вносят данные, что при пиелонефрите ведущую роль играют штаммы *E. coli* с тропностью к уротелию, а частое сочетание бактериальной микробиоты с хламидиями, микоплазмами, вирусами имеет важнейшее патогенетическое значение.

Многие люди являются носителями дрожжеподобных грибов рода *Candida* (прежде всего *C. albicans*) на слизистых оболочках верхних отделов дыхательных путей. При иммунодефицитах может возникать кандидоз пищевода и других отделов ЖКТ, а также (в настоящее время редко) кандидоз легких.

Широко и обоснованно говорится и о том, что и любые представители микробиоты верхних дыхательных путей при попадании в респираторные отделы легких способны вызвать пневмонию.

Вместе с тем, по крайней мере, в отношении пневмококка, известно, что развитию одной из наиболее тяжелых форм заболевания (крупозной пневмонии) предшествует колонизация (носительство) слизистой оболочки глотки высоковирулентными штаммами *Streptococcus pneumoniae* [9].

Очевидно также, что во многих случаях за аутоинфекцию принимается активация латентной инфекции и инициация воспалительного процесса при носительстве, как, например, имеет место при актиномикозе. Все сказанное свидетельствует о том, что проблема аутоинфекции далека от разрешения.

С эпидемиологической точки зрения, источником инфекции может быть человек (больной или носитель), животное, предметы окружающей среды. Важнейшее значение при этом имеет устойчивость возбудителя во внешней среде и его способность к распространению. Ряд инфекций (трансмиссивные) требуют переносчика. Отметим, что в некоторых случаях, даже при эпидемическом подъеме заболеваемости, как это было в начале 1990-х гг. с дизентерией, установить точно пути циркуляции микроорганизмов оказывается невозможным. Заражающая доза для разных возбудителей может колебаться весьма существенно. Следует также помнить, что, кроме вида микроорганизма, исключительно важное значение имеет также и его потенция к экспрессии факторов патогенности. Кроме термина «патогенность» (болезнетворность), в настоящее время принято использовать термины «вирулентность» (как мера патогенности), «токсигенность» и «инвазивность». Патогенность в первую очередь определяется генами, входящими в состав мобильных клеточных элементов (плазмиды, транспозоны) и может существенно колебаться в пределах вида. Разные свойства штаммов одного и того же возбудителя приводят к существенным вариантам поражений, что особенно отчетливо может проявиться при экспериментальных исследованиях. Наиболее показателен в этом отношении пример синегнойной палочки [9].

Важнейшим условием начала инфекционного процесса является непосредственный контакт возбудителя с чувствительными клетками. В организме имеется много различных механизмов предотвращения такого контакта: гликановая или протеогликановая слизь, мерцательные движения ресничек, кислая среда желудка и др. Адгезию возбудителей в настоящее время связывают исключительно с лиганд-рецепторными взаимодействиями, что позволяет говорить о врожденных чувствительности или резистентности (конституциональном иммунитете) к определенным возбудителям. В настоящее время в этой связи проводятся интересные работы, связанные с изучением разных типов toll-like рецепторов. С этими обсто-

ятельствами можно связать отрадный факт, что в качестве возбудителей (даже потенциальных) заболеваний человека может выступать сравнительно небольшая часть известных микроорганизмов. Хотя используемый возбудителями рецепторный аппарат клетки хозяина и связан с консервативным видовым генотипом, известны не до конца понятые вариации восприимчивости пациентов в различном возрасте, в условиях смешанной инфекции и т.п.

Следующим обязательным этапом острого инфекционного процесса (в отличие от других форм) является размножение возбудителя. Оно может происходить внеклеточно (на поверхности клеток) или внутриклеточно. В последнем случае ему предшествует попадание микроорганизма внутрь клетки или в субэпителиальное пространство. Следует также отметить, что некоторые микроорганизмы, в частности микоплазмы и некоторые другие, способны как к вне-, так и к внутриклеточному размножению. Некоторые микроорганизмы со сложными циклами развития (некоторые простейшие, грибы, хламидии) имеют как вне-, так и внутриклеточные формы.

Важнейшей задачей патоморфологического исследования является выявление возбудителей непосредственно в тканях и сравнение полученных данных с результатами разнообразных микробиологических и молекулярно-биологических исследований. Наибольший опыт в этом отношении имеется в диагностике бактериальных процессов при сравнении результатов гистобактериоскопического исследования (при окраске парафиновых срезов, окрашенных азуром или по Граму в различных модификациях) с высевами при бактериологическом исследовании [9]. Следует, однако, отметить, что и при таких сопоставлениях не всегда просто учесть изменения формы и размеров возбудителей по сравнению с их «эталонным» видом, демонстрируемым на искусственных питательных средах, что связано как с особенностями микроокружения, так и с воздействием антибиотиков и других лекарственных препаратов. Большое разочарование испытывают патоморфологи, когда они не могут при бесспорном туберкулезе вообще обнаружить кислотоустойчивые палочки при окраске по Цилю — Нильсену или их число оказывается очень небольшим. Нашими исследованиями самого последнего времени было показано, что, по крайней мере, при длительно леченном фиброзно-кавернозном туберкулезе микобактерии, по данным окраски по Цилю — Нильсену, люминесцентной микроскопии при окраске аурамино-родамином и ИГХ-исследования, располагаются исключительно внеклеточно и зачастую имеют кокковидную или иную неправильную форму [10]. Очевидно, что данные факты не только име-

ют прикладное значение для морфологической дифференциальной диагностики туберкулеза, но и обосновывают необходимость пересмотра некоторых фундаментальных положений патогенеза туберкулеза, базирующихся на постулате, что основной локализацией микобактерий является внутриклеточная. Не всегда возможно объяснить и тот факт, что микроорганизм (бактерия или гриб) лабораторными методами определяется, а обнаружить его при микроскопическом исследовании оказывается невозможным. Можно только предполагать, что это может быть связано с небольшим их количеством. Во всяком случае в большинстве случаев можно говорить, что этиологическую роль в развитии патологических процессов играют только микроорганизмы, определяемые и при микроскопическом исследовании.

Размножающийся возбудитель приводит чаще всего к местному повреждению отдельных клеток или ткани в целом, вначале обратимых (адаптивных), а затем и необратимых (некротических), граница между которыми может быть определена только условно. В качестве повреждающих факторов могут выступать различные токсины, факторы агрессии и/или патогенности. В настоящее время показано, что гибель многих клеток в зоне становления инфекционного процесса связана с апоптозом. Существенное значение для повреждения даже при острых инфекционных процессах могут иметь различные аутоиммунные факторы (цитотоксические лимфоциты, аутоантитела, иммунные комплексы). Роль этих факторов возрастает при хронических инфекциях. Эффект некоторых внутриклеточных возбудителей может заключаться и в изменении пролиферативной активности жизнеспособной клетки, что проявляется либо в их разрастаниях, либо в появлении гигантских многоядерных клеток, например при парамиксовирусных инфекциях, с инкорпорацией в геном клетки хозяина фрагментов вирусных нуклеиновых кислот связывают онкогенез при многих опухолях. Появление гигантских многоядерных клеток было впервые установлено нами при гриппе А H1N1 у умерших в 2016 г. [11]. Нет сомнений, что это связано с пока не идентифицированными мутациями вируса.

С размножением возбудителя связана местная воспалительная реакция. Механизмы ее индукции изучают уже на протяжении длительного времени. В отечественной литературе до сих пор сохраняется представление о подразделении воспаления на специфическое и неспецифическое (банальное) [12]. Термин «специфическое воспаление» впервые был введен О. Lubarsch в учебнике под редакцией Л. Aschoff (1909), при этом там не постулировалась исключительная диагностическая значимость гранулематозов, с которыми он был

соотнесен, и ничего не говорилось о банальном воспалении [13]. Следует отметить, что ни в одном современном зарубежном руководстве по патологии термин «специфическое воспаление» более не фигурирует. В настоящее время в отечественной морфологической литературе и практике под ним понимают право патологоанатома на возможность самостоятельной постановки диагноза «туберкулёз». Вместе с тем, эта ошибочная точка зрения противоречит всем современным мировым и отечественным подходам к диагностике этого заболевания (требующим обязательного обнаружения возбудителя), хотя, безусловно, во многих случаях структурные изменения при туберкулёзе являются весьма характерными (но не специфичными). В настоящее время очевидно, что на различные возбудители макроорганизм отвечает неравнозначно, и варианты местных воспалительных реакций во многом отражают клинические и морфологические особенности различных инфекционных процессов. Среди патогенетических вариантов воспаления при инфекциях иногда выделяют так называемое воспаление на иммунной основе [12]. Этот тезис А.И. Струкова в настоящее время также нуждается в ревизии, так как при формировании самого обычного гнойного воспаления участвуют Th17-лимфоциты, и речь, следовательно, идёт об иммунноопосредованном ответе. Следует отметить, что в воспалительной реакции можно проследить как защитный, так и патологический компоненты одновременно, границу между ними провести можно только условно. С воспалительным процессом тесным образом связан и иммунный ответ. Поскольку важнейший участник воспаления — макрофаг, презентующий антиген на начальных этапах иммунного ответа, то резкое противопоставление воспаления и иммунной реакции при инфекционных процессах невозможно. Многие бактерии и грибы обладают способностью к хемотаксису и индуцируют развитие гнойного воспаления. В большинстве органов и тканей массивные скопления нейтрофильных лейкоцитов имеют как защитную, так и повреждающую роль. Значительная часть некротических изменений при гнойном воспалении обусловлена высвобождением протеолитических ферментов из лизосом гибнущих полиморфноядерных гранулоцитов. За гематоэнцефалическим барьером в силу ещё не до конца понятых причин бактерицидные свойства нейтрофильных лейкоцитов, начиная с конца первых суток, перестают проявляться, что приводит к сохранению большого числа жизнеспособных микроорганизмов при гнойном менингите с высоким нейтрофильным плеоцитозом [6]. Существенные особенности защитных реакций и воспаления имеют место также в плаценте [14] и, вероятно, в других органах и тканях.

Для подавляющего большинства острых инфекционных процессов вслед за размножением возбудителя следует его диссеминация. Принципиально можно выделить три основных пути — по протяжению, гематогенный, лимфогенный. Кроме того, при нейроинфекциях возможно распространение возбудителей по периферическим нервам и ликворным путям. Следует отметить, что ряд возбудителей распространяется по организму человека не в свободной форме, а использует в качестве «тройного коня» либо собственные клетки хозяина — чаще макрофаги (например, ВИЧ), либо другие более крупные эукариотные микроорганизмы (например, лямблии). Весьма важным является и установление механизма прохождения микроорганизма через стенку сосуда. Принципиально можно представить себе три варианта: транзит, прохождение через межклеточные пространства, разрушение эндотелиальной выстилки [15]. Несмотря на интенсивные исследования, которые в настоящее время проводятся в отношении многих инфекций, остается ещё очень значительное количество как общих, так и частных вопросов.

В период активного размножения и распространения возбудителей максимально выражены реакции со стороны макроорганизма, а также клинические проявления заболевания, основное значение для реализации которых имеют многочисленные цитокины, прежде всего фактор некроза опухоли, интерлейкин 1 и белки острой фазы. Значительную роль, кроме того, принято отводить общим нейрогуморальным реакциям (стрессу). Эти реакции во многом неспецифичны, что определяет сходство начальных клинических проявлений многих острых инфекций. В настоящее время резко выраженные проявления системной воспалительной реакции принято ассоциировать с сепсисом или септическим шоком. Выделение этих состояний исключительно важно в практике реаниматологов, но нуждается в более тщательном изучении этиологии, патогенеза и структурных особенностей.

В дальнейшем, в случае эффективности общих и местных защитных реакций, количество жизнеспособных возбудителей уменьшается, степень выраженности воспалительной реакции снижается, исчезают клинические признаки заболевания и после, как правило, неуточненной по продолжительности постклинической стадии болезни наступает несколько абстрактное полное выздоровление. При неблагоприятном течении болезни возможно наступление «прогнозируемого» или скоропостижного летального исхода. Нередким исходом острого инфекционного процесса является формирование хронической инфекции, которая может иметь как сравнительно благоприятное малосимптомное, так и прогрессирующее, приводящее

к смерти течение. Очевидно, что исходы инфекционного заболевания зависят от очень многих факторов: видовых и штаммовых свойств возбудителя, его количества, общей и местной резистентности макроорганизма, его наследственной предрасположенности. Во многих случаях достоверно определить причины того или иного исхода оказывается невозможным.

Длительное инфицирование организма хозяина микроорганизмом может приводить к изменению их свойств. Со стороны макроорганизма описываются как различные варианты приобретенного иммунодефицита, так и стимуляция иммунных реакций, в том числе при сенсibilизации — иммунопатологических (аллергических). Микроорганизмы могут как усиливать, так и ослаблять свою вирулентность, нередко изменяя и своё строение, в том числе определяемое при гистобактериоскопических исследованиях. Следует отметить, что этот вопрос остаётся малоизученным.

Как уже указывалось выше, тщательный анализ этиологии инфекционных процессов позволяет нередко выявить в организме больного человека одновременно нескольких биологических возбудителей, что во многих случаях позволяет говорить о смешанной инфекции. Этот факт был впервые серьёзно изучен в работах А.В. Цинзерлинга [4] и сохраняет свою актуальность и на сегодняшний день, особенно при терминальной стадии ВИЧ-инфекции, при которой число идентифицированных инфекционных процессов может достигать 10. Варианты взаимодействия различных возбудителей в составе смешанной инфекции: 1) активация инфекционных процессов, вызванных обоими (всеми) возбудителями; 2) преимущественная активация одного из инфекционных процессов; 3) проявление антагонизма между возбудителями — активация инфекционного процесса не происходит. Различными могут быть и пространственные взаимоотношения между микроорганизмами: 1) возбудители могут локализоваться в разных органах; 2) микробы могут находиться в одном органе, но иметь разные мишени; 3) патогены могут одновременно поражать одну и ту же клетку, непосредственно не вступая в контакт друг с другом; 4) возбудители могут соприкасаться своими внешними поверхностями: например, вирусы адгезировать на поверхности бактерий и микоплазм; 5) один микроорганизм находится в другом: например, вирусы в клетках грибов; 6) возбудители могут формировать общую биоплёнку. Необходимо отметить, что многие аспекты смешанных инфекций нуждаются в специальном изучении [15].

Важным вопросом инфекционной патологии является патоморфоз, под которым мы понимаем изменения в течении как отдельных заболеваний, так и их панорамы в целом. Если очевидное

резкое снижение заболеваемости и смертности от «управляемых инфекций» — таких как натуральная оспа, корь, полиомиелит не нуждается в специальных комментариях, то существенные колебания частоты других инфекций, как, например, дизентерия, менингококковая инфекция, эшерихиозы, остаются не вполне понятными. Мы можем также констатировать и безусловные изменения в клинко-морфологических проявлениях отдельных инфекционных болезней. Наиболее ярким примером является менингококковая инфекция, которая первоначально (XIX в. и первая половина XX в.) вызывала преимущественно цереброспинальный менингит, в то время как в последующем значительно возросла роль менингококцемии, которая в предшествующий период описывалась в качестве казуистических наблюдений [6]. С другой стороны, анализ большого числа аутопсийных наблюдений дифтерии у взрослых в первой половине 1990-х гг., показал, что принципиально новых клинко-морфологических вариантов течения заболевания по сравнению с классическими описаниями первой половины века не появилось [16]. Нельзя не отметить, что во многих случаях мы достоверно причин и механизмов патоморфоза не знаем.

В современной литературе широко обсуждаются и некоторые новые перспективные направления в изучении инфекционных процессов, прежде всего: анализ биопленок из различных бактериальных, микоплазменных, грибковых, протозойных микроорганизмов на поверхности слизистых оболочек в физиологических и патологических условиях; изучение особенностей морфологии и молекулярно-биологических характеристик тканевых форм микроорганизмов с учетом возраста пациента, его иммунного статуса, проводимого лечения, органной локализации поражения; уточнение возможной этиологической и/или патогенетической роли биологических возбудителей в возникновении и течении ряда распространенных неинфекционных заболеваний [15].

Дальнейшие исследования связаны с решением ряда вопросов. Во-первых, это самые очевидные проблемы, связанные с необходимостью уточнения многих аспектов патогенеза и диагностики отдельных заболеваний. У нас нет оснований считать полностью установленным патогенез какого-либо заболевания инфекционной природы. Во-вторых, это упорядочение терминологии. Очевидно, что многие исторически сложившиеся термины требуют более точных дефиниций. Наиболее очевидный пример связан с поражениями биологическими возбудителями головного мозга. Широко используемые термины: нейротоксикоз, энцефалическая реакция, энцефалит, церебрит и т.п. требуют упорядочения, особенно если иметь

в виду постулируемую в настоящее время роль микроорганизмов в развитии ряда нейродегенеративных заболеваний. Определенная путаница отмечается и при использовании терминов «пневмония», «альвеолит», «пневмонит», «генерализованная инфекция с поражением легких» [15].

Таким образом, приведенные факты, безусловно, свидетельствуют о необходимости развития нового направления в медицине, которое может быть условно обозначено как «тканевая микробиология», находящегося на стыке между микробиологией, молекулярной биологией и патоморфологией. Очевидно, что, несмотря на безусловные достижения современных исследований, выполняемых на клеточном уровне, они не в состоянии ответить на все актуальные вопросы, которые ставит медицинская практика. Среди подходов, перспективных для разрешения обсуждаемых проблем, важнейшее значение имеют и морфологические. Необходимо гармоничное сочетание традиционных, хорошо зарекомендовавших себя методов и новейших технологий, таких как иммуногистохимия, гибридизация *in situ*, ПЦР *in situ*, молекулярно-генетический анализ после лазерной микродиссекции, использование конфокальной микроскопии. Отрадно, что методические возможности тканевых исследований быстро совершенствуются. При этом, кроме соответствующего материального обеспечения, очень важен корректный выбор объектов исследования с постановкой адекватных задач. В условиях нашей страны важнейшее значение приобретает корректность использования современных методов. К сожалению, пока даже не ставится вопрос о необходимости сертификации лабораторий на проведение иммуногистохимических исследований инфекционного профиля. Очевидно, что «тканевая микробиология» может существенно содействовать прогрессу в самых различных областях медицины при решении как теоретических, так и сугубо практических задач. Решение как теоретических проблем, так и практических диагностических задач должно строиться на комплексном подходе.

Литература

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. VCHarris The intestinal Microbiome in Infectious Diseases: The Clinical Relevance of a Rapidly Emerging Field/ VCHarris, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga Open Forum Infect Dis 2017. Jul 8; 4(3): ofx144.doi:10.1093/ofid/ofx144.eCollection 2017 Summer
3. Брико, Н.И. Глобализация и распространение инфекционных заболеваний / Н.И. Брико, В.И. Покровский, Н.А. Малышев // Прикладная микробиология. — 2015. — Т. 2, № 1(4). — С. 20–28.
4. Цинзерлинг, В.А. Школа инфекционной патологии А.В. Цинзерлинга: достижения и перспективы / В.А. Цинзерлинг // «Архив патологии». — 2014. — Т. 76, № 1. — С. 3–9.
5. Цинзерлинг, В.А. Роль прижизненных и посмертных морфологических исследований в практике врача-инфекциониста / В.А. Цинзерлинг, Ю.В. Лобзин, В.Е. Карев // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 1. — С. 23–28.
6. Цинзерлинг, В.А. Инфекционные поражения нервной системы: вопросы этиологии, патогенеза и диагностики : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, М.Л. Чухловина. — 2-е изд., испр. доп. — СПб: ЭЛБИ-СПб, 2011. — 583 с.
7. Цинзерлинг, В.А. Клинико-морфологические сопоставления при остром гепатите В / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Архив патологии. — 2017. — Т. 79, № 6. — С. 8–13.
8. N.C. Engleberg Mechanisms of Microbial Disease./ N.C. Engleberg, V. Rita, T.S. Dermody Schaechter Fourth Edition Lippincott Williams&Wilkins, 2009, 762 p.
9. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции: патологическая анатомия и вопросы патогенеза : руководство / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — 2-е изд., доп. и испр. — СПб: Сотис, 2002. — 346 с.
10. Цинзерлинг, В.А. Информативность различных методов идентификации кислотоустойчивых микобактерий в зависимости от степени активности туберкулезного процесса / В.А. Цинзерлинг, М.М. Агапов, А.Н. Орлов // Архив патологии. — 2018. — Т. 80, № 3. — С. 40–45.
11. Цинзерлинг, В.А. Морфологические изменения клеток, обусловленные разными штаммами вирусов гриппа А / В.А. Цинзерлинг [и др.] // Клиническая и экспериментальная морфология. — 2018. — № 1 (25). — С. 4–11.
12. Патологическая анатомия : учебник в 2 т. / под. ред. ред. В.С. Паукова. - 2-е изд., доп. — М.: Геотар-Медиа, 2016.
13. O. Lubarsch Entzündung // Pathologische Anatomie/ Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte/ herausgegeben von L. Aschoff 2 Auflage Erster Band, Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1911, S490-554
14. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции: вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : руководство для врачей / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб: Элби СПб, 2002. — 351 с.
15. Лобзин, Ю.В. Инфекционные заболевания человека: некоторые нерешенные вопросы терминологии, диагностики и патоморфологии / Ю.В. Лобзин, В.А. Цинзерлинг // Вестник СПбМАПО. — 2009. — Т. 1, № 2. — С. 3–9.
16. Цинзерлинг, А.В. Поражения органов дыхания при дифтерии у взрослых / А.В. Цинзерлинг, С.Н. Кадырова, В.А. Цинзерлинг // Пульмонология. — 1996. — Т. 6, № 1. — С. 71–75.

References

1. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. VCHarris, BW Haak, M. Boele van Hensbroek, W.J.Wiersinga The intestinal Microbiome in Infectious Diseases: The Clinical Relevance of a Rapidly Emerging Field Open Forum Infect Dis 2017. Jul 8; 4(3): ofx144.doi:10.1093/ofid/ofx144.eCollection 2017 Summer
3. NI Briko, V.I. Pokrovski, N.A. Malyshev Globalisation and spreading of infectious diseases Prikladnaya mikrobiologiya, 2015,2, 1(4):20-28 [Rus]
4. VA Zinserling School of infectious pathology of A.V. Zinserling: achievements and perspectives Arkhiv patologii», 2014, 76, (1): 3-9 [Rus]
5. V.A. Zinserling, Yu.V. Lobzin, V.E. Karev Role of life-time and postmortem morphological studies in practice of infectionist's . Jurnal infektologii, 2012; 4 (1) :23-28 [Rus]

6. V.A. Zinserling, M.L. Chukhlovina Infectious lesions of nervous system: questions of etiology, pathogenesis and diagnostics Manual for doctors; 2011; 2 ed; Elbi-SPb, 583 p. [Rus]
7. V.A. Zinserling, E.V. Esaulenko, V.E. Karev et al. Clinico-morphological correlations in occult hepatitis B. *Arkhiv patologii*, 2017; 79, (6): 8-13 [Rus]
8. N.C. Engleberg, V. Rita, T.S. Dermody Schaechter "Mechanisms of Microbial Disease. 2009; Fourth Edition. Lippincott Williams&Wilkins, 762 p.
9. A.V. Zinserling, V.A. Zinserling Modern Infections : pathology and questions of pathogenesis. 2002. Manual. 2 ed., Sotis, 346 p. [Rus]
10. V.A. Zinserling, M.M. Agapov, A.N. Orlov The informative value of various methods for identifying acid-fast bacilli in relation to the degree of tuberculosis process activity, *Arkhiv patologii*, 2018; 80, (3): 40-45 [Rus]
11. V.A. Zinserling, A.A. Yakovlev, M.V. Vasil'eva et al. Morphological changes of cell's due to different strains of influenza A virus Clinical and experimental morphology 2018; №1 (25):4-11 [Rus]
12. *Patologicheskaya anatomiya: textbook in 2 vol/* Ed. V.S. Paukov- 2ed 2016, M.: Geotar-Media [Rus]
13. Lubarsch (1911) *Entzündung // Pathologische Anatomie/ Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte/* herausgegeben von L. Aschoff 2 Auflage Erster Band, Jena, Verlag von Gustav Fischer, 1911, S490-554
14. V.A. Zinserling, V.F. Melnikova Perinatal Infections: questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinico-morphological correlations. Manual for doctors. 2002; "ElbiSPb", 351 p.[Rus]
15. Yu.V. Lobzin, V.A. Zinserling Infectious diseases in human; several unsolved questions of terminology, diagnostics and pathomorphology *Vestnik SPbMAPO*, 2009;1, (2):3-9 [Rus]
16. A.V. Zinserling, S.N. Kadyrova, V.A. Zinserling Lesions of respiratory organs in diphtheria in adult *Pul'monologia*, 1996; 6 (1): 71-75 [Rus]

Автор:

Цинзерлинг Всеволод Александрович — заведующий научно-исследовательским отделом Городского центра инфекционной патологии на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, руководитель центра инфекционной патологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, e-mail: zinserling@yandex.ru

ФРИДРИХ БРАУЭЛЬ: ЖИЗНЬ И ИССЛЕДОВАНИЯ

М.В. Трушин

Казанский федеральный университет, Казань, Россия

Friedrich Brauell: life and research

M.V. Trushin

Kazan Federal University, Kazan, Russia

Резюме

Статья, написанная на основе данных из российских и европейских архивов, представляет собой наиболее полное жизнеописание известного деятеля российской медицинской и ветеринарной науки середины XIX в. Фридриха Брауэля, одного из первооткрывателей возбудителей сибирской язвы. В работе подробно описан период становления Ф. Брауэля как ученого — его образование, полученное в Германии, приезд в Российскую империю для службы, подтверждение полученной у себя на родине ученой степени. Подробно обсуждаются его первые шаги на поприще образования и науки в Казанском университете, описаны его усилия по созданию коллекции анатомических препаратов. Основная часть статьи посвящена его работе в Дерптском ветеринарном училище, где полностью раскрылся его талант крупного организатора научной и образовательной деятельности. Особое внимание уделено его исследованию проблемы сибирской язвы и чумы. Кроме того, в статье впервые затронуты вопросы его частной жизни и семьи. Таким образом, содержащийся в статье материал может быть полезен для ученых, занятых изучением истории медицины, инфекционных заболеваний и ветеринарии.

Ключевые слова: Фридрих Брауэль, медицина, инфекции, ветеринария, эпизоотии, сибирская язва, чума.

Abstract

The article, written on the basis of data from the Russian and European archives, is the most complete biography of the famous figure of the Russian medical and veterinary science of the middle of the XIX century Friedrich Brauell, one of the pioneers of anthrax research. The article describes in detail the period of formation of F. Brauell as a scientist — his education received in Germany, visit to the Russian Empire for service, confirmation of academic degree received at homeland. His first steps in the field of teaching and science at Kazan University are discussed in details, his efforts to create a collection of anatomical preparations are described. The main part of the article is devoted to his work in Derpat (Tartu) Veterinary School, where he fully revealed his talent as a major organizer of scientific and educational activities. Particular attention is paid to its study of the problem of anthrax and plague. In addition, the article deals with the issues of his personal life and family for the first time. Thus, the material contained in the article can be useful for scientists studying the history of medicine, infectious diseases and veterinary medicine.

Key words: Friedrich Brauell, medicine, veterinary medicine, infections, epizootics, anthrax, plague.

Первые 25 лет жизни Ф. Брауэля

Фридрих Август Брауэль (в русскоязычной литературе встречается, однако, и другой варианты написания его фамилии — Брауель, и имени — Фридерик, в особенности в дореволюционное время) родился в немецком городе Веймар 11 декабря 1807 г. Веймар в то время был крупным интеллектуальным центром, где жили и творили И.В. Гёте, Ф. Шиллер, И.Г. Гердер, К.М. Виланд, Ф. Лист и другие известные представители литературы и искусства Европы конца XVIII — начала XIX вв. Отец Фридриха (о матери не сохранилось никаких данных) — Иоганн Фридрих Брауэль (23 февраля 1777 г. — 15 марта 1828 г.) — служил в должности ветеринара Веймарского двора [1] (ему принадлежит авторство труда под названием «Versuch Aber die seit Mehrest» iahten in Deutschland unter den Pferden herrschende Epizootte und

Ober dieselbe Krankheit bei Schafen und bei dem Rindvieh" (Weimar, 1825) и занимался изучением вопросов эпизоотий среди крупного домашнего скота [1]. Близким другом его отца был известный ветеринар и врач Теобальд Ренер (4 июня 1779 г. — 25 февраля 1850 г.), сделавший себе карьеру на службе в России (сначала в качестве врача при московской полиции, а потом — руководителя кафедры ветеринарных наук в Московском университете). Долгое время Т. Ренер игнорировал приглашение приехать в Императорский Казанский университет для руководства кафедрой скотолечения, находя его не очень привлекательным с точки зрения доходности [2]. После разгрома французов в 1812 г. Т. Ренер в качестве полкового врача возвратился в Германию, а в 1816 г. занял кафедру анатомии в Йенском университете, где он и выступал в качестве учителя ветеринарии для

Ф. Брауэля — в личном деле Ф. Брауэля хранится рекомендательное письмо, подписанное Т. Ренером 7 февраля 1832 г. В нем говорится об обучении у Ренера в течение 1829 — 1831 г. В сентябре 1831 г. Ф. Брауэль заручается рекомендательными письмами от своих учителей [3]. 6 сентября он получает два свидетельства: от Дитриха Георга Кайзера, заместителя медицинского факультета Йенского университета, одного из первых европейских хирургов-офтальмологов, о прохождении курса общей патологии с самыми высокими оценками. В этот же день профессор факультета естественных наук и медицины Йонатан Карл Ценкер подписывает документ о прохождении Ф. Брауэлем курсов по общей ботанике и минералогии. 7 сентября Ф. Брауэль получает документ о прохождении курсов по естественной истории за подписью немецкого зоолога и ботаника, переводчика трудов Ж. Кювье — Фридриха Зигмунда Фойгта. И, наконец, 8 сентября в письме от Вильгельма Карла Фридриха Саккоу (работавшего сначала в области философии и истории античности, а потом получившего степень доктора медицины) сообщается о прохождении курса по написанию рецептов, и о прохождении курса химии у Иоганна Вольфганга Дёберейнера, одного из основателей каталитической химии. Вполне допустимо предположить, что данные рекомендательные письма потребовались Ф. Брауэлю для продолжения своего образования. Имеются сведения, что в 1832 — 1833 гг. Ф. Брауэль изучал ветеринарные науки в Берлинском ветеринарном училище. Письма от неких господ Шульца, Принца и Гарля, свидетельствующие об этом, датированы 1833 годом. После обучения там Ф. Брауэль, очевидно, поступил в Университет Эрлангена. В архивах этого университета (сейчас это Университет имени Фридриха-Александра в Эрлангене и Нюрнберге) не сохранились документы об обучении там Ф. Брауэля, за исключением упоминания о его нахождении там [4]. В автобиографии Ф. Брауэль отмечает, что 20 июня 1834 г. он удостоился степени доктора философии и изящных художеств [3]. Молодой Ф. Брауэль, 26 лет от роду, стоит на пороге построения своей дальнейшей карьеры.

Служба Ф. Брауэля в России

К сожалению, ничего не известно о жизни Ф. Брауэля в течение нескольких лет после получения докторской степени в Университете Эрлангена.

Бурное реформирование и развитие промышленности и науки в Российской империи, управляемой в то время императором Николаем I, очевидно, могло сыграть свою роль в решении Ф. Брауэля приехать в Россию. За день до своего 30-летия (10 декабря 1837 г.) он держит экзамен в Виленской медико-хирургической академии (основанной на базе медицинского факультета Император-

ского Виленского университета после его упразднения в 1832 г.) для подтверждения своих знаний в области ветеринарии и удостоивается степени ветеринарного лекаря 2 отделения (разряда) [3]. Академия представляла собой тогда крупное образовательное учреждение (свыше 500 студентов) и позволяла получать образование по медицине, ветеринарии и фармакологии [5]. 11 февраля 1838 г. Ф. Брауэль утвержден в этом звании Министром внутренних дел Блудовым [6] и назначен исправляющим должность адъюнкта Императорской Виленской медико-хирургической академии сроком на два года. В 1839 г. появилось новое положение об экзаменах, согласно которому, до достижения степени доктора медицины нужно было получить степень лекаря. По этой причине 2 сентября 1840 г. Ф. Брауэль выдержал экзамен по медицинским наукам и был удостоен степени лекаря первого отделения (разряда) [3]. Все это время он работает помощником профессора ветеринарной клиники наружных болезней. В переписке Департамента народного просвещения с начальством Виленской медико-хирургической академии отмечается, что Ф. Брауэль имеет весьма хорошие познания и большое усердие в работе. В личном деле отмечается, что в военных действиях не участвовал и к штрафам не привлекался, в отпусках не был, но и наградами пока не награждался. Семейное положение — холост [3]. 6 ноября 1841 г. по распоряжению министра народного просвещения графа С.С. Уварова Ф. Брауэль был утвержден на вакантную должность адъюнкта по кафедре ветеринарной науки Императорского Казанского университета с положенным по сей должности жалованием и квартирными деньгами. До этого назначения Ф. Брауэль провел какое-то время в Санкт-Петербурге для работы в учрежденном при Министерстве народного просвещения временном медицинском комитете. Министр С.С. Уваров повелевает управляющему Белорусским учебным округом статскому советнику Эваресту Андреевичу Груберу выделить Ф. Брауэлю 150 рублей серебром на переезд в Казань. Кроме того, министр требует от Совета Императорского Казанского университета и руководства медицинского факультета предоставить сведения о том, какой именно учебный курс предлагается читать Ф. Брауэлю. В документе Отделения врачебных наук Императорского Казанского университета отмечается, что по предписанию Совета от 19 декабря 1841 г. за № 108, что до прибытия Ф. Брауэля чтение лекций по ветеринарии возлагалось на профессора терапии Никанора Алексеевича Скандовского и адъюнкта Дмитриевского, за что им 14 марта 1842 г. было выдано 142 и 228 рублей серебром соответственно за работу сверх их прямых обязанностей [3].

Казанский период жизни Ф. Брауэля

В своем письме в адрес Врачебного отделения Императорского Казанского университета сам Ф. Брауэль пишет [7], что прибыл в Казань в 1841 г. — во второй его половине [1]. В документах отмечается, что 3 февраля 1842 г. он явился ректору Н.И. Лобачевскому [7]. Речь шла о том, какой раздел ветеринарной медицины будет преподавать Ф. Брауэль, сколько часов в неделю, какое время он будет посвящать чтению лекций. Первоначально было определено, что он должен проводить на кафедре по 1 часу в день.

Первое, что отмечает Ф. Брауэль по прибытии в Казань, — это недостаток учебных препаратов по причине отсутствия прозектора зоотомического кабинета. Вследствие этого он принимает решение взять на себя труд самостоятельно изготовить препараты для обучения студентов. На изготовление 65 препаратов в течение всего 1842 г. Ф. Брауэль затратил 138 рублей 50 копеек серебром своих денег [7]. Позднее Ф. Брауэль обращается к руководству Врачебного отделения с просьбой компенсировать потраченные средства, а также выплатить ему средства за труд прозектора. Лишь 9 октября 1843 г. экстраординарный профессор Александров, выступая в качестве эксперта по представленным препаратам, отмечает, что 138 руб. 50 коп. является весьма скромной ценой за препараты такого высокого качества. 12 октября того же года экстраординарный профессор Е. Аристов отмечает, что изготовленные Ф. Брауэлем препараты являются весьма полезными для зоотомических лекций, и ходатайствует перед руководством Отделения врачебной науки Императорского Казанского университета о выделении средств на оплату трудов. Но процесс выплаты затянулся — только 4 марта 1844 г. в Выписке из Протокола заседания Совета университета говорится о решении предоставить Ф. Брауэлю оплату за приготовление препаратов для Зоотомического кабинета до конца 1844 г. [7].

1 июня 1843 г. Ф. Брауэль получает звание старшего ветеринарного лекаря согласно результатам экзаменов, завершившихся 29 мая и проходивших в Императорской Санкт-Петербургской медико-хирургической академии Военного министерства, проведенных под Высочайшим покровительством Государя Николая Павловича, Императора и Самодержца Всероссийского. В подтверждение этого он получает Свидетельство под № 464 за подписью действительного статского советника и кавалера Шлегеля. Документ скреплен Ученым секретарем Эйнхвальдом [8]. На основании этого решения Правление университета принимает решение об увеличении с 15 августа 1843 г. на 50% жалования Ф. Брауэлю.

Достигнув определенных успехов по службе, Ф. Брауэль решает заняться обустройством своей личной жизни. Из-под его пера 15 сентября 1843 г. поступает прошение на имя ректора Н.И. Лобачевского дозволить ему вступить в брак с дочерью профессора Казанского университета химика К. Клауса [9]. В архивном деле [1] отмечается, что женат был он был на одной из трех дочерей — Эрнестине (так звали и его тещу). Выбор, по-видимому, был обусловлен еще и общим Евангелическо-лютеранским вероисповеданием. Ректор в своей резолюции отмечает, что не находит для этого препятствий. От этого брака родился сын Оскар (дата рождения нигде не приводится) [1]. Забегая вперед, хочется отметить, что у Ф. Брауэля были еще и дочери — Алида и Эмма. Из данных, представленных на странице 744 записей об Актах гражданского состояния за 1867 г. в городе Дерпте (сейчас — Тарту) [10], мы можем определить даты рождения его дочерей (из разницы в возрасте с Ф. Брауэлем) — получается, что Алида родилась в 1849 г., а Эмма — в 1850 г. Более того, на странице 176 личного дела [1] приводится точная дата рождения Алиды Брауэль — 30 мая 1849 г. Очень важно отметить, что в данном акте говорится о том, что Ф. Брауэль женат на Кларе Марии Рюдер и о том, что разница в возрасте между ними составляет 32 года (о судьбе первой супруги Эрнестины и сына Оскара ничего не известно). Действительно — Клара Мария родилась 9 марта 1840 г. в Лейпциге [11], а их свадьба состоялась 28 мая 1866 г., за два года до возвращения Ф. Брауэля в Германию. Общих детей у них не было. Умерла Клара Мария на следующий день после смерти Ф. Брауэля — 11 декабря 1882 г.

Но вернемся в Казань первой половины XIX в. Согласно документам [6], в 1844 г. речь шла о том, чтобы Ф. Брауэль начал подготовку для получения степени доктора медицины. Однако в своем обращении на имя ректора Н.И. Лобачевского он отмечает свою активную работу в качестве прозектора и отсутствие времени для подготовки к этому экзамену. Более того, Ф. Брауэль отмечает, что сдача такого экзамена будет излишней и бесполезной, т.к. он занимает кафедру ветеринарной, а не общей медицины. Возможно, у руководства университета имелись какие-то планы по назначению Ф. Брауэля на руководство другими кафедрами медицинского факультета. Ф. Брауэль, по-видимому, твердо решил не сворачивать с избранного пути. Посему на заседании факультета 22 сентября 1844 г. декан Лентов делает представление на переизбрание в указанной должности: Ф. Брауэль характеризуется им как усердный, достойный, полезный чиновник. Министр народного просвещения С.С. Уваров утверждает его в этой должности 25 января 1845 г. [12].

Относительно преподаваемых дисциплин можно отметить, что Ф. Брауэль читал свои лекции не только на русском, но и на немецком языке. Об этом мы знаем из обращения на имя ректора Н.И. Лобачевского неких господ-вольнослушателей Блума, Белани и Неандера от 30 октября 1844 г., изъявивших желание слушать лекции на немецком языке по зоотомии и зоофизиологии, специальной терапии и хирургии, и общих правилах ковки лошадей [13]. Ф. Брауэль пишет для этого прошение на имя ректора позволить ему читать лекции в аудитории анатомического театра и использованием препаратов зоотомического кабинета. Ректор дает свое разрешение.

Научная работа Ф. Брауэля идет параллельно чтению лекций. 14 марта 1846 г. ректор Н.И. Лобачевский обращается в адрес руководства медицинского факультета с просьбой рассмотреть сочинение Ф. Брауэля, написанное на латинском языке и посвященное влиянию осмиевой кислоты и осмисто-кислого калия на живые организмы [14]. Ректор просит высказать свои размышления по поводу сочинения, чтобы в случае необходимости автор мог исправить его «на пользу российской и европейской науки». 15 марта Совет факультета приступает к рецензированию работы под названием «*De Acidi Osmici in homines et animalia effectus commentatio physiologica*» [15]. Выбор исследуемого вещества был не случайным — его тесть К. Клаус активно работал с ним, о чем он упоминает в своей знаменитой статье «Химическое исследование остатков уральской платиновой руды» от 1844 г. [16]. На странице 144 К. Клаус называет Ф. Брауэля «товарищем своим» и говорит, что последний скоро представит ученому свету свою работу по действию осмиевой кислоты на животных — таким образом, статья Ф. Брауэля, представленная в Совет медицинского факультета для рассмотрения в 1846 г., явилась результатом двухлетних опытов. Интересно отметить, что данная научная работа явилась основанием для возведения Ф. Брауэля в звание экстраординарного профессора. Забегая вперед, хочется упомянуть, что опубликована она была в «Ученых записках» лишь в 1849 г. [15].

Рецензент (декан факультета — профессор Д.И. Протопопов) 25 мая 1846 г. отмечает [17], что Ф. Брауэль демонстрирует в своих опытах навыки работы с осмиевой кислотой, использует разных животных (млекопитающих, птиц, лягушек), а также применяет различные методы введения осмиевой кислоты — путем укола в вену, приложением к коже и через вдыхание ее паров. Отмечается, что целью работы было нахождение фармакологического средства, противодействующего осмиевой кислоте. В заключение отмечалось, что Ф. Брауэль заслуживает поощрения со стороны медицинского факультета за проведенное исследование и при-

суждения звания экстраординарного профессора по кафедре ветеринарии. 5 июня 1846 г. состоялось голосование среди членов Совета факультета, среди которых 15 выступили за, а 6 против присуждения нового звания [18]. 12 октября 1846 г. на имя министра народного просвещения поступает ходатайство от управляющего Казанским учебным округом с просьбой утвердить адъюнкта Ф. Брауэля в звании экстраординарного профессора [17], и 31 октября 1846 г. он утверждает Ф. Брауэля в этой должности [18].

В должности экстраординарного профессора Ф. Брауэль, как следует из расписания часов преподавания на 1847/1848 учебный год [19], читал лекции студентам 3 курса медицинского факультета. Так, в шестом полугодии по понедельникам и средам с 9 до 10, а также по пятницам с 10 до 11 были лекции по эпизоотическим болезням. По вторникам, четвергам и субботам с 9 до 10 до полудня — лекции по предмету «Ветеринарная полиция». Таким образом, учебная нагрузка Ф. Брауэля составляла 6 часов в неделю. Очень важно отметить, что преподавал Ф. Брауэль параллельно с другими известными российскими профессорами, таким как Е. Аристов (анатомия, патология, микрография), Н. Зинин (теоретическая химия), П. Вагнер (минералогия), П. Корнух-Троцкий (ботаника), Э. Эверсман (зоология), К. Клаус (общая химия), В. Берви (физиология здорового человека), Д. Протопопов (фармация), Г. Блосфельд (гигиена) [19]. Кроме того, в отчете адъюнкта В. Своева о состоянии Императорского Казанского университета за 1846/1847 учебный год отмечается, что Ф. Брауэль заведовал Зоотомическим кабинетом, имевшим на балансе 590 препаратов на общую сумму 1464 рубля 67 копеек. 27 февраля 1847 г. Ф. Брауэль был произведен в надворные советники (гражданский чин 7 класса, соответствующий чину подполковника в армии) на основании приказа Правительствующего Сената № 889 от 15 февраля того же года за подписью члена правления Петра Котельникова [1].

В документе № 5073 от 23 мая 1847 г. [20] на имя Управляющего Казанским учебным округом говорится о том, что министр народного просвещения С.С. Уваров просит «для некоторых совещаний по делу об учреждении Ветеринарного училища» приехать Ф. Брауэля в Санкт-Петербург сроком на один месяц, командировочные в размере 200 рублей оплатить за счет сумм государственного казначейства. 13 июня и отправляется в Санкт-Петербург, а 22 сентября в деле № 9028 за тот же год сообщается и выдаче денег на путевые издержки [20].

Служба Ф. Брауэля в Дерпте

В 1848 г. было учреждено Дерптское ветеринарное училище [21]. 3 мая того же года Ф. Брауэль был назначен туда профессором на кафедру анатомии,

в этой должности он прослужил более 20 лет. Прибыв в училище, он начинает заниматься его благоустройством. Ф. Брауэль представляет свой план по созданию зоотомического кабинета, который должен был иметь два отделения — нормальной и патологической анатомии. 1849 год был занят приобретением учебных препаратов, большая часть из которых прибыла из Виленской медико-хирургической академии (общим количеством чуть менее 1000). По просьбе Ф. Брауэля Казанский университет переслал ему 83 препарата. К сожалению, качество некоторых изготовленных в Вильно препаратов было плохим (первоначально Ф. Брауэль забраковал 128, впоследствии этот процесс продолжался). Кроме того, 2 препарата поступили из Московского университета. И, конечно же, он сам начинает заниматься их изготовлением, используя огромный аналогичный опыт работы в Казанском университете. После первоначального собрания препаратов Ф. Брауэль поднимает вопрос об увеличении площадей для образовательных целей: заниматься анатомированием и проводить занятия в одной комнате было практически невозможно. Но начало строительства пришлось только на 1857 г. (с окончанием в 1859 г. под названием *Theatrum Zootomicum*). Это было краснокирпичное двухэтажное здание с цокольным этажом, построенное по проекту архитектора К. Ратхауса [22]. Кстати, на сохранившуюся до сих пор вывеску (*Theatrum Zootomicum*) было потрачено 92 рубля. Все хлопоты — приобретение мебели (шкафов, столов на колесиках), препаратов, микроскопов, оборудование комнат — все лежало в основном на плечах Ф. Брауэля. После завершения комплектования Ф. Брауэль поднимает вопрос о расширении штата (на период открытия нового здания он состоял из 3 профессоров — Фридриха Унтербергерера, профессора Зесфена, самого Ф. Брауэля и двух адъюнктов, один из которых — Александр Унтербергер, брат Фридриха) [23].

Учебная нагрузка Ф. Брауэля в Дерпте была в полтора раза больше казанской и составляла 10 часов в неделю: он читает лекции по описательной и патологической анатомии, микроскопированию, физиологии и общей патологии. Просит начальство училища рассмотреть его прошение об увеличении до 18 часов нагрузки по данным дисциплинам, а также о разделении кафедры анатомии на две кафедры по роду занятий — одна для изучения анатомии, гистологии и физиологии, а другая — патологической анатомии и общей патологии. Касательно штатного расписания Ф. Брауэль выступает за увеличение количества профессоров и уменьшение числа адъюнктов. Общая средняя нагрузка воспитанников училища составляла тогда около 40 часов в неделю — по мнению Ф. Брауэля, она утомляла студентов и мешала сосредоточиться на освоении основных

дисциплин, прежде всего — анатомии. Сократить общую нагрузку он предлагал за счет уменьшения занятий по немецкому и французскому языкам [23]. Необходимо отметить, что Ф. Брауэлю сразу хотелось повысить статус училища и приблизить его к уровню университета — его преобразование в институт состоялось лишь в 1873 г., спустя 5 лет после ухода Ф. Брауэля оттуда.

Кроме преподавания, Ф. Брауэль активно занимался научными исследованиями — в первую очередь по анатомии копыта и роста его роговой стенки. В документе № 2389 от 23 декабря 1852 г. министр народного просвещения П.А. Ширинский-Шихматов благодарит коллежского советника Ф. Брауэля за написанный труд «Развитие копыта»: «*Das Wachsthum der Hufwand. Zum 50 jährigen Jubelfeste der Kaiserlichen Dorpater Universität, Dorpat 1852*» [1]. Как видно, Ф. Брауэль за это время поднялся на одну ступень в «Табели о рангах». В данном труде он полемизирует с западными ветеринарами и дает свое объяснение процесса роста. Он акцентирует свое внимание на трех моментах — образовании покровного слоя роговой стенки, связи между роговыми и кожными листками копыта, значении кожной стенки копыта для роста роговой стенки. Интересно отметить, что он указывал на важную роль нервной системы в этом процессе: его ученики А. Розенберг и К. Кундзинь продолжили его работы в последующем. Резорбционная активность желудка была единственным предметом изучения Ф. Брауэля в области физиологии. Одновременно с научной работой Ф. Брауэль продолжает заниматься организаторской деятельностью. Через отделение Таурогеннской, Рижской и Вержболовской таможен с 1851 по 1870 г. поступало оборудование из Европы (Франции, Австрии, Пруссии) для Дерптского ветеринарного училища (табл.).

13 апреля 1861 г. Совет Дерптского ветеринарного училища в письме министру народного просвещения ходатайствует о командировании Ф. Брауэля в два чумопрививальных заведения, одно из которых находится в Полтавской (в имении «Ея Императорского высочества, Великой княгини Елены Павловны»), а второе — в Херсонской губерниях (на хуторе Бондаревке) — для проведения исследований [23 стр. 4, 24 стр. 19]. Сопровождать Ф. Брауэля должен был казенно-коштный воспитанник училища Шимминг. Причиталось выделить «прогонных, суточных и квартирных» в размере 841 рубля 62 копеек [23, стр. 10], а кроме того на путевые издержки — 250 руб Ф. Брауэлю и 50 рублей его воспитаннику. Эти суммы — из Казначейства, кроме того, из экономических сумм училища — 305 рублей 94 коп. [23]. Таким образом, общий бюджет путешествия должен был составлять 1397 руб. 56 коп. — очень внушительная

Таблица

**Комплектование Дерптского ветеринарного училища оборудованием для исследований
(составлена по материалам источников [42, 43])**

Вид оборудования	Дата поступления	Таможенное отделение
Ящик EWS450 весом 8 фунтов 84 унции с оптическими инструментами	7 февраля 1851 г.	Таурогеннское
Оптические инструменты из Вены	13 февраля 1853 г.	Таурогеннское
Содержимое не указано	14 марта 1853 г.	Рижское
Посылка К.У.И. (содержимое не указано)	14 ноября 1856 г.	Таурогеннское
Микроскоп механика Крюсса	27 сентября 1863 г.	Вержболовское
Ящики с учебными пособиями из Франции, а также ящик со спектроскопом оптика Дюбоска, изготовленный им в Париже	2 января 1865 г.	Вержболовское
Спектроскоп и сахарометр оптика Дюбоска из Парижа	26 мая 1865 г.	Вержболовское
Микроскоп оптика Гартнака	21 мая 1866 г.	Вержболовское
Микроскоп оптика Гартнака	25 января 1868 г.	Вержболовское

сумма по тем временам. Расходы утверждал сам министр народного просвещения Е.П. Ковалевский [23, стр. 12].

23 июня 1861 г. профессору зоологии, физиологии и патологической анатомии, статскому советнику Ф. Брауэлю поступает письмо от попечителя Дерптского учебного округа с просьбой отправиться в командировку «в южный край России для произведения «патологическо-анатомических исследований чумы крупного рогатого скота для точнейшего определения свойств этой болезни» [24 стр. 17]. Для этого был утвержден Комитет «по улучшению ветеринарной части и о мерах по прекращению скотских падежей в Империи». Ф. Брауэль первым делом должен был посетить «чумопрививальные заведения», находящиеся в ведении ветеринаров К. Раупаха и Сергеева. Отмечается, что участие Ф. Брауэля, известного ученого, «будет иметь в научном отношении самое выгодное влияние на ветеринаров, производящих опыты по прививанию чумы» [24, стр. 18]. Отмечалось, что до приезда Ф. Брауэля ветеринару Сергееву нужно было приобрести достаточное количество скота, «заболевшего от заразы и от искусственного прививания чумы для исследования в различные эпохи болезни». В ответном письме на имя директора Дерптского ветеринарного училища Ф.С. Унтербергера руководитель чумопрививательного учреждения в Херсоне, сенатор, тайный советник Алексей Ираклиевич Левшин, писал о наличии у них специальных средств для этих целей и просил Унтербергера, чтобы тот попросил Ф. Брауэля обратить свое внимание на состояние его заведения о на опыты, производящиеся там. 23 октября 1861 г. Ф. Брауэль представил свой отчет об этой командировке [24, стр. 33–43], позднее он был опубликован в виде статьи [25].

Бактериологические исследования Ф. Брауэля

Особый интерес представляют исследования профессора Ф. Брауэля в области бактериологии. Однако прежде чем приступить к рассмотрению его работ, хочется сделать небольшое предисловие. Дело в том, что хотя инфекционные болезни сопровождали человечество с самых ранних этапов его существования, научные основы для их объяснения отсутствовали: не были известны специфические этиологические агенты. Большую опасность представляла сибирская язва, первые описания течения которой относятся к периоду до новой эры — упоминание о ней имеются в работах Вергилия [26] — по имеющимся описаниям можно заключить, что при осаде Трои была вспышка именно сибирской язвы. В средние века сибирская язва много раз давала о себе знать — достаточно упомянуть эпидемии 896, 992, 1375, 1376 гг. [27], затрагивающие как домашних, так и диких животных. Болезнетворное начало заболевания считалось порой мистическим: К. Линней называл его *Furia infernalis* (представитель класса *Chaos infusorium*) [28]. В дореволюционной России ежегодно сибирской язвой инфицировались свыше 10 тысяч человек [29, 30]. Еще в конце XVIII в. из Санкт-Петербурга снаряжались экспедиции (например, Степана Андреевского и Василия Жуковского) к наиболее активным очагам инфекции [31]: самозаражение С. Андреевского позволило опытным путем начать применять серу для лечения кожной формы заболевания, но этиологические аспекты болезни оставались туманными. Ф. Брауэль, таким образом, начинал свои исследования о первопричинах сибирской язвы при полном отсутствии какой-либо теоретической базы об инфекционных агентах.

В 1857 г. Ф. Брауэль опубликовал статью под названием «Versuche und Untersuchungen betref-

fen den Milzbrand des Menschen und der Thiere» в журнале «Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin» [32]. В ней он подробно описывает ход своей работы. Как следует из его описания [32], работы начались в 1856 г. В начале своей статьи Ф. Брауэль описывает случаи заражения с приведением их детального описания. Исследованию подвергались зараженные лошади и овцы, а также погибшие от контакта с ними люди (служитель зоотомического музея К. Шуппе, снимавший шкуры с трех умерших животных). Кроме того, Ф. Брауэль провел серию опытов по инфицированию здоровых животных, используя для этого кровь К. Шуппе. С его кровью инфекция была перенесена уже в здоровых животных (в частности, в овцу, которая заболела и умерла). Кровью этой овцы были инфицированы другие овцы и лошади, которые также умерли от сибирской язвы. Из полых и яремных вен была взята кровь для последующего ее микроскопирования. На стр. 140 своей статьи он пишет, что в крови умершего человека и животных можно было найти вибрионы — палочковидные образования находились среди клеток крови. Они были как неподвижны, так и подвижны — плавали с одного места на другое, извивались и мерцали. Ф. Брауэль обнаружил, что после добавления уксусной кислоты эти микробы переставали двигаться, но палочки при этом оставались интактными. Анализируя свои результаты, Ф. Брауэль приходит к выводу, что данный вид заразы может переходить не только между видами животных, но еще и от зараженного человека к животным. Однако плацента плода защищала его от заражения — в крови эмбриона погибшей лошади болезнетворное начало не было обнаружено. Селезенка, по его мнению, является местом сосредоточения палочковидных частиц. В среднем через 3 дня после смерти они становятся активными, их наличие Ф. Брауэль считает диагностическим критерием сибирской язвы (т.к. у здоровых людей и животных они отсутствуют) [32]. Очень важно отметить в отношении морфологии описанных палочек, что Ф. Брауэль обнаружил в них особые пузырьки — это было первое упоминание о спорах возбудителя сибирской язвы — оно, к сожалению, осталось без должного внимания на тот момент времени. Кроме того, Ф. Брауэль впервые отметил антагонистическую активность плесневых грибов в отношении обнаруженных им палочек, чье количество заметно уменьшалось по мере роста грибов в сосудах с кровью.

Данная работа продолжалась в течение нескольких лет. В 1858 г. была опубликована статья [33], в которой он сосредоточил свое внимание на восприимчивости к сибирской язве различных видов животных. Им было обнаружено, что, в отличие от коров, овец и лошадей, куры и собаки

устойчивы к заболеванию. В отношении исследования динамики развития инфекции Ф. Брауэль отмечает, что палочки обнаруживаются в крови за 8–10 ч до смерти инфицированного животного [33] — он отмечает, что по внешнему виду они похожи на палочки, обнаруживаемые уже у умерших животных.

Последняя работа Ф. Брауэля по сибирской язве вышла в 1866 г., она является обобщающей [34]. В ней он отстаивает свою позицию, что обнаруженные палочки являются специфическими инфекционными агентами для сибирской язвы. Ф. Брауэль активно полемизирует с Давеном в связи с его вышедшей статьей [35].

Подводя итог исследованиям Ф. Брауэля в вопросе изучения возбудителя сибирской язвы, можно отметить, что, конечно, он был не единственным — стоит упомянуть работы Деляфона [36], Поллендера [37], Давена [35], сравнительный анализ которых выходит за рамки цели данной статьи. Но, вне всякого сомнения, можно сказать, что Ф. Брауэль внес очень существенный вклад в развитие как российской, так и мировой микробиологии.

Возвращение Ф. Брауэля в Германию

Министр народного просвещения граф Д. Толстой в приказе от 17 февраля 1868 г. № 3, напечатанном в Сенатских ведомостях № 18 от 1 марта) увольняет статского советника Ф. Брауэля — профессора Дерптского ветеринарного училища «за выслугою срока». В этот год он возвращается в Германию [1], где продолжает свою преподавательскую и научную деятельность в Лейпцигском университете. К этому времени уже достаточно широко стала известна эволюционная теория Ч. Дарвина, и Ф. Брауэль сосредоточился на сравнительной анатомии половых органов барана, быка и прочих млекопитающих. Необходимо отметить, что значение сравнительной анатомии им было оценено еще при работе в Казанском университете. Кроме того, будучи в Германии, он опубликовал работы, посвященные строению когтей бурого медведя и половых органов северного оленя. Материал для изучения был доставлен из России, что свидетельствует о сохранении связей с российскими учеными [38].

О последних годах жизни Ф. Брауэля практически ничего не известно. Женившись на Кларе Марии Рюдер, Ф. Брауэль жил вместе с ней и со своими детьми, о судьбе которых после его кончины информация отсутствует (за небольшим исключением). Так, в документах, направленных в Императорскую Российскую миссию в Дрездене 16 июля 1883 г. отмечается, что дочь бывшего заслуженного профессора при Дерптском ветеринарном институте и умершего в Лейпциге Ф. Брауэля

уэля, круглая сирота Алида Брауэль (очевидно, младшая сестра Эмма к тому времени по какой-то причине уже умерла, точных данных на этот счет нет), находящаяся в больнице, обращается с просьбой выхлопотать жалование согласно статье 46 Устава о пенсиях III тома Свода законов 1876 г., т.к. она лишена средств к проживанию [1]. Из Миссии следует обращение к попечителю Дерптского учебного округа № 633 от 20 декабря 1883 г., в котором говорится, что девица Алида Брауэль, находясь в состоянии лишения и неизлечимой болезни, просит назначить ей пенсию. Из медицинского заключения врачебного отделения Лифляндского Губернского управления № 2068 от 27 октября 1883 г. следует, что Алида Брауэль «не способна к работам, сопряженным с физическим и умственным напряжением» и совершенно не в состоянии сама себе обеспечить проживание. К документу было приложено Свидетельство от Полицейского управления г. Лейпцига от 29 сентября 1883 г. о безукоризненном поведении девицы А. Брауэль, подтвержденное Российским Императорским консульством при Саксонском королевстве — документ № 147 от 11 октября 1883 г. [1]. Ввиду того, что болезненное состояние требует постоянных средств и ввиду заслуг покойного отца, просилось не отказать в назначении ей пенсии в размере одной четверти полученной ее покойным отцом пенсии (1680 рублей), то есть 420 рублей в год из Дерптского казначества. 20 февраля 1884 г. Алиде Брауэль распоряжением министра народного просвещения за заслуги ее отца и его 30-летнюю службу назначается эта пенсия — с момента подачи заявления. История с выдачей пенсии дочери Ф. Брауэля свидетельствует о заботе государства о семьях своих бывших служащих.

В заключение можно сказать, что западная литература уделяет достаточно мало внимания деятельности Ф. Брауэля [39–41]. Представленное здесь исследование позволяет заключить, что в течение всей жизни Ф. Брауэль был привержен своему любимому делу — изучению нормальной и патологической анатомии, бактериологии. Он проявил себя как выдающийся ученый, преподаватель, организатор. Ф. Брауэль внес существенный вклад в развитие ветеринарной медицины и микробиологии в Российской империи и, несомненно, заслуживает почетного места в ряду с другими величайшими анатомами и бактериологами XIX столетия.

Литература

1. «Brauell, Friedrich Friedrich's Sohn, Professor. Befindet sich ein Dokument aus dem Jahre 1924» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.483.
2. Булич Н. Из первых лет Казанского университета / Н. Булич // Казань, 1891.-Т.II.- С.32-36.
3. «Об утверждении русского лекаря 1-го отделения иностранного доктора Брауэля исправляющего должность адъюнкта по кафедре ветеринарной медицины» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Совет» Дело №2435.
4. Архив Friedrich-Alexander-Universit t Erlangen-N rnberg Eintrag:248(F); Akte:248.
5. «Виленская медицинско-хирургическая академия 1775-1842» // Литовский государственный исторический архив, Фонд 720, Описание 1, Дело №1915.
6. «Об утверждении Брауэля во званию адъюнкта ветеринарной медицины» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Ректор», Дело №528.
7. «О награждении господина адъюнкта Брауэля за изготовление для Зоологического кабинета препарата» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Медфак», Дело №404.
8. «О признании Конференции Императорской СПб Академией Наук исправляющего должность адъюнкта при Казанском университете лекаря Брауэля старшим ветеринарным лекарем» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Совет», Дело №2646.
9. «О выдаче Брауэлю свидетельства во вступление по брак» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Ректор» Дело №548.
10. <http://www.ra.ee/tartu1867/index.php/property/view?id=480>.
11. <http://gedbas.genealogy.net/person/show/1052415112>.
12. «Об утверждении исправляющего должность адъюнкта Брауэля в звании адъюнкта ветеринарной медицины» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Совет», Дело №2730.
13. «О желании господина адъюнкта Брауэля читать лекции сравнительной анатомии животных для вольных слушателей университета» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Ректор», Дело №584.
14. «О сочинении Брауэля» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 92, Описание 1, Дело №5866.
15. Брауэль Ф. De Acidi Osmici in homines et animalia effectu commentatio physiologica / Ф. Брауэль // Ученые записки Казанского университета.-1849.- Т.I.-С.61-177.
16. Клаус К. Химическое исследование остатков уральской платиновой руды / Клаус К. // Ученые записки Казанского университета.-1844.-Т.3.-С.15-200.
17. «О рецензировании сочинения господина адъюнкта Брауэля de Ani de Osmio и возведении его во звание экстраординарного профессора по кафедре ветеринарии» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Медфак», Дело №464.
18. «Об избрании адъюнкта Брауэля экстраординарным профессором» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Описание «Совет», Дело №2897.
19. «О распределении преподаваний в Казанском университете в 1847-48 годах» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 92, Описание 1, Дело №5968.
20. «О командировании Брауэля в Санкт-Петербург» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 92, Описание 1, Дело №5964.
21. Воронин Е.С. Развитие ветеринарного образования в России / Е.С. Воронин, А.В. Коробов, В.А. Чекан, И.С. Колесниченко // М.: МГАВМиБ им. К.И. Скрябина, 2000.
22. <http://info.raad.tartu.ee/muinsus.nsf/0/C508D2C-82CAC2BCA42256B22003366FD>.
23. «Briefwechsel mit dem Ministerium der Volksaufklärung, dem Direktor der Dorpater veterinärschule u.a. über die wissenschaftliche Reise des Professors Brauell nach Südrussland» // National Archives of Estonia, EAA.384.1.1025.

24. «Briefwechsel mit der Verwaltung des Dorpater Lehrbezirks, dem Komitee zur Verbesserung des Veterinärwesens und Einstellung der Rinderkrankheiten und anderen über die Reise des Professors Brauell nach Poltawa und Cherson zur Anstellung von pathologisch-anatomischen Untersuchungen nebst Reisebericht» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.444.

25 Brauell F. Neue Untersuchungen betreffend die pathologische Anatomie der Rinderpest / F. Brauell // Gläser, Dorpat.-1862.

26 Dirckx J.H. Virgil on anthrax / J.H. Dirckx // American Journal of Dermatopathology. -1981.-Vol. 3.-p.191-196.

27. Сорокина Т.С. Атлас истории медицины: Первобытное общество. Древний мир / Т.С. Сорокина // М.: Изд-во УДН, 1987. — 1168 с., ил.

28. Вайль В.С. С.Ф. Хотовицкий / В.С. Вайль // Л.: Медгиз, 1948. — 126 с.

29. "О разрешении доценту Сорокину преподавания студентам медицинского факультета практического курса «О растительных паразитах» // Национальный архив Республики Татарстан, Фонд 977, Опись «Совет», Дело №5670.

30. Колосов С.Г. (Ред.). Сибирская язва. М., Колос, 1976. - 288 с.

31. Синовац М.С. Сибирская язва: история изучения и современные проблемы. / М.С. Синовац // Казахстанский фармацевтический вестник — 2001. URL: http://pharmnews.kz/news/sibirskaia_jazva_istorija_izuchenija_i_sovremennye_problemy/2011-06-15-2215 Дата обращения: 17-05-2018.

32. Brauell F. Versuche und Untersuchungen betreffen den Milzbrand des Menschen und der Thiere // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1857, 11(2), P. 132-144

33. Brauell F. Weitere Mittheilungen über Milzbrand und Milzbrandblut // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1858, 14(5-6), P. 432-466

34. Brauell F. Zur Milzbrand-Frage // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1866, 36(2), P. 292-297.

35. Davaine K.J. Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de sang de rate. Res Vet Sci.-1863.-Vol.57.- P. 220-223.

36. Delafond H.-M.-O. Traité sur la maladie de sang des bêtes bovines, suivi de l'étude comparée de cette affection avec l'entérite suraiguë et la fièvre charbonneuse Labé, Paris, 1848.

37. Pollender F.A.A. Mikroskopische und mikrochemische Untersuchung des Milzbrandblutes, so wie über Wesen und Kur des Milzbrandes. Vierteljahrsschrift für gerichtliche und öffentliche Medicin. 1855.-Vol.8.-P.103—114.

38. Эрнитс Э. О тартусских ветеринарах и морфологах / Э. Эрнитс // Теоретические и практические вопросы ветеринарии, 1979. С. 123-129.

39. Schonherr W. History of veterinary public health in Europe in the 19th Century // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 1991.-Vol. 10(4).-P. 985-994.

40. Morens D.M. Characterizing a "New" Disease: Epizootic and Epidemic Anthrax, 1769—1780 // American Journal of Public Health 2003.-Vol 93.-P. 886-893.

41. Moussatché I. Friedrich august brauell, destacado mestre da veterinária // Rev. Bras. Med. Vet., 31(3), jul/set 2009 P.137.

42. «Briefwechsel mit dem Kurator des Dorpater Lehrbezirks, dem Professor Dr. Brauell und anderen über Anschaffung von Instrumenten, Gegenstände und Präparaten für die anatomische und pathologische Sammlung. Bericht über Bestand des zootomisch-physiologischen Kabinetts» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.277.

43. «Briefwechsel mit dem Verwaltung des Dorpater Lehrbezirks und dem Professor Brauell über die Prosektorwahl im Jahre 1860 und Bedingungen für das Amt eines Prosektors» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.400.

References

1. «Brauell, Friedrich Friedrich's Sohn, Professor. Befindet sich ein Dokument aus dem Jahre 1924» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.483.

2. Bulich N. Iz pervyh let Kazanskogo universiteta / N. Bulich // Kazan', 1891.-T.II.- S.32-36.

3. «Ob utverzhdanii russkogo lekarya 1-go otdeleniya inostrannogo doktora Brauelya ispravlyayushchego dolzhnost' ad"yunkta po kafedre veterinarnoj mediciny» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977 Opis' «Sovet» Delo №2435.

4. Arhiv Friedrich-Alexander-Universit t Erlangen-Nürnberg Eintrag:248(F); Akte:248.

5. «Vilenskaya medicinsko-hirurgicheskaya akademiya 1775-1842» // Litovskij gosudarstvennyj istoricheskij arhiv, Fond 720, Opis' 1, Delo №1915.

6. «Ob utverzhdanii Brauelya vo zvaniyu ad"yunkta veterinarnoj mediciny» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Rektor», Delo №528.

7. «O nagrazhdanii gospodina ad"yunkta Brauelya za izgotovlenie dlya Zoologicheskogo kabineta preparata» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Medfak», Delo №404.

8. «O priznanii Konferencii Imperatorskoj SPb Akademiej Nauk ispravlyayushchego dolzhnost' ad"yunkta pri Kazanskom universiteta lekarya Brauelya starshim veterinarnym lekaem» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Sovet», Delo №2646.

9. «O vydache Brauelyu svidetel'stva vo vstuplenie po brak» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977 Opis' «Rektor» Delo №548.

10. <http://www.ra.ee/tartu1867/index.php/property/view?id=480>.

11. <http://gedbas.genealogy.net/person/show/1052415112>.

12. «Ob utverzhdanii ispravlyayushchego dolzhnost' ad"yunkta Brauelya v zvani ad"yunkta veterinarnoj mediciny» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Sovet», Delo №2730.

13. «O zhelanii gospodina ad"yunkta Brauelya chitat' lekci sravnitel'noj anatomii zhivotnyh dlya vol'nyh slushatelej universiteta» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Rektor», Delo №584.

14. «O sochinenii Brauelya» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 92, Opis' 1, Delo №5866.

15. Brauel' F. De Acidi Osmici in homines et animalia effectus commentatio physiologica / F. Brauel' // Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta.-1849.- T.I.-S.61-177.

16. Klaus K. Himicheskoe issledovanie ostatkov ural'skoj platinovoj rudy» / Klaus K. // Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta.-1844. -T.3. -S.15-200.

17. «O recenzirovanii sochineniya gospodina ad"yunkta Brauelya de Ani de Osmio i vozvedenii ego vo zvanie ehkstraordinarnogo professora po kafedre veterinarii» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Medfak», Delo №464.

18. «Ob izbranii ad"yunkta Brauelya ehkstraordinarnym professorom» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' «Sovet», Delo №2897.

19. «O raspredelenii prepodavanij v Kazanskom universitete v 1847-48 godah» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 92, Opis' 1, Delo №5968.

20. «O komandirovanii Brauelya v Sankt-Peterburg» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 92, Opis' 1, Delo №5964.
21. Voronin E.S. Razvitie veterinarnogo obrazovaniya v Rossii / E.S. Voronin, A.V. Korobov, V.A. Chekan, I.S. Kolesnichenko // M.: MGAVMiB im. K.I. Skryabina, 2000.
22. <http://info.raad.tartu.ee/muinsus.nsf/0/C508D2C-82CAC2BCA42256B22003366FD>.
23. «Briefwechsel mit dem Ministerium der Volksaufklärung, dem Direktor der Dorpater veterinärschule u.a. über die wissenschaftliche Reise des Professors Brauell nach Südrussland» // National Archives of Estonia, EAA.384.1.1025.
24. «Briefwechsel mit der Verwaltung des Dorpater Lehrbezirks, dem Komitee zur Verbesserung des Veterinärwesens und Einstellung der Rinderkrankheiten und anderen über die Reise des Professors Brauell nach Poltawa und Cherson zur Anstellung von pathologisch-anatomischen Untersuchungen nebst Reisebericht» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.444.
25. Brauell F. *Neue Untersuchungen betreffend die pathologische Anatomie der Rinderpest* / F. Brauell // Gläser, Dorpat.-1862.
26. Dirckx J.H. Virgil on anthrax / J.H. Dirckx // American Journal of Dermatopathology.-1981.-Vol. 3.-p.191-196.27. Sorokina T.S. Atlas istorii mediciny: Pervobytnoe obshchestvo. Drevnij mir / T.S. Sorokina // M.: Izd-vo UDN, 1987. - 1168 s., il.
28. Vajl' V.S. S.F. Hotovickij / V.S. Vajl' // L.: Medgiz, 1948. — 126 s.
29. «O razreshenii docentu Sorokinu prepodavaniya studentam medicinskogo fakul'teta prakticheskogo kursa «O rastitel'nyh parazitah» // Nacional'nyj arhiv Respubliki Tatarstan, Fond 977, Opis' "Sovet", Delo №5670.
30. Kolesov S.G. (Red.). Sibirskaya yazva. M., Kolos, 1976.-288 s.
31. Sinovac M.S. Sibirskaya yazva: istoriya izucheniya i sovremennye problemy. / M.S. Sinovac // Kazhastanskij farmaceuticheskij vestnik — 2001. URL: http://pharmnews.kz/news/sibirskaja_jazva_istorija_izucheniya_i_sovremennye_problemy/2011-06-15-2215 Data obrashcheniya: 17-05-2018.
32. Brauell F. Versuche und Untersuchungen betreffen den Milzbrand des Menschen und der Thiere // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1857, 11(2), P. 132-144
33. Brauell F. Weitere Mittheilungen über Milzbrand und Milzbrandblut // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1858, 14(5-6), P. 432-466
34. Brauell F. Zur Milzbrand-Frage // Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin 1866, 36(2), P. 292-297.
35. Davaine K.J. Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom de sang de rate. Res Vet Sci.-1863.-Vol.57.- P. 220-223.
36. Delafond H.-M.-O. *Traité sur la maladie de sang des bêtes bovines, suivi de l'étude comparée de cette affection avec l'entérite suraiguë et la fièvre charbonneuse* Labé, Paris, 1848.
37. Pollender F.A.A. Mikroskopische und mikrochemische Untersuchung des Milzbrandblutes, so wie ber Wesen und Kur des Milzbrandes. Vierteljahrsschrift für gerichtliche und öffentliche Medicin. 1855.-Vol.8.-P.103 — 114.
38. EHrnits EH. O tartusskih veterinarah i morfologah / EH. EHrnits // Teoreticheskie i prakticheskie voprosy veterinarii, 1979. S. 123-129.
39. Schonherr W. History of veterinary public health in Europe in the 19th Century // Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz. 1991.-Vol. 10(4).-P. 985-994.
40. Morens D.M. Characterizing a "New" Disease: Epizootic and Epidemic Anthrax, 1769 — 1780 // American Journal of Public Health 2003.-Vol 93.-P. 886-893.
41. Moussatché I. Friedrich august brauell, destacado mestre da veterinária // Rev. Bras. Med. Vet., 31(3), jul/set 2009 P.137.
42. «Briefwechsel mit dem Kurator des Dorpater Lehrbezirks, dem Professor Dr. Brauell und anderen über Anschaffung von Instrumenten, Gegenstände und Präparaten für die anatomische und pathologische Sammlung. Bericht über Bestand des zootomisch-physiologischen Kabinetts» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.277.
43. «Briefwechsel mit dem Verwaltung des Dorpater Lehrbezirks und dem Professor Brauell über die Prosektorwahl im Jahre 1860 und Bedingungen für das Amt eines Prosektors» // National Archives of Estonia, EAA.404.1.400.

Автор:

Трушин Максим Викторович — доцент кафедры генетики института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета, к.б.н.; e-mail: mtrushin@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ БРЮШНОГО ТИФА В КАЛИНИНГРАДСКОЙ ОБЛАСТИ

Л.А. Перминова¹, И.Б. Иванов², Ю.А. Герасимов², Е.В. Захар²

¹ Балтийский федеральный университет им. Иммануила Канта, Калининград, Россия

² Инфекционная больница Калининградской области, Россия

Clinical case of typhoid fever in the Kaliningrad region

L.A. Perminova¹, I.B. Ivanov², Yu.A. Gerasimov², E.V. Zakhar²

¹ Baltic Federal University named after Immanuel Kant, Kaliningrad, Russia

² Infectious Hospital of the Kaliningrad Region, Russia

Резюме

В настоящее время на территории Российской Федерации брюшной тиф регистрируется в виде единичных sporadических случаев. Прежде всего это связано с завозными случаями при посещении россиянами неблагополучных по брюшному тифу зарубежных стран. Приведен клинический случай заболевания у жительницы г. Калининграда, вернувшейся из туристической поездки в Индию. Стертая картина заболевания требует настороженности врачей и знания основных клинических вариантов течения болезни. Изучение эпидемиологического анамнеза и следование нормативным документам позволили поставить правильный диагноз. Лечение проведено с положительным результатом.

Ключевые слова: брюшной тиф, клинический случай, диагностика.

Abstract

Currently, on the territory of the Russian Federation, typhoid fever is registered in the form of sporadic cases, primarily due to imported cases when Russians visit epidemiologically unfavorable for typhoid fever in foreign countries. A clinical case of a woman from Kaliningrad, who returned from a tourist trip to India, is given. The erased picture of the disease requires the doctors' alertness and knowledge of the main clinical variants of the disease course. The study of epidemics and the follow-up to normative documents made it possible to establish the correct diagnosis. The treatment was carried out with a positive result.

Key words: typhoid fever, clinical case, diagnosis.

Введение

В настоящее время брюшной тиф, как правило, встречается в странах с жарким климатом, низким уровнем санитарной культуры, высокой плотностью населения, отсутствием централизованного водоснабжения и канализации. Эндемичные по этому заболеванию страны Индийского субконтинента, Центральной и Юго-Восточной Азии и Африки служат источником распространения брюшного тифа на других территориях [1, 2]. В Российской Федерации брюшной тиф является редким sporadическим заболеванием. Так, по данным Роспотребнадзора, заболеваемость брюшным тифом в России за последние годы составляла от 0,1 до 0,01 на 100 тысяч населения [3].

На территории Калининградской области до 2012 г. регистрировались единичные случаи брюшного тифа среди населения (в 2011 г. — 4 случая), а с 2013 по 2016 г. не зарегистрировано ни одного случая [4].

Миграция населения внутри страны, трудовые мигранты из эпидемически неблагополучных регионов, а также активный туризм в страны с жар-

ким климатом способствует завозу брюшного тифа на территорию Российской Федерации. Редкость данного заболевания способствует снижению эпидемиологической настороженности в отношении него. Самостоятельный прием пациентами лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, способствует изменению клинической картины заболевания, появлению стертых и атипичных форм, что также затрудняет диагностику заболевания. Однако больной брюшным тифом или носитель может стать причиной вспышки заболевания среди местного населения [5, 6].

Клинический случай

Пациентка К., 1988 года рождения поступила в Инфекционную больницу Калининградской области 10.08.2017 г. по направлению участкового врача-терапевта с диагнозом «Лихорадка неуточненная». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, озноб, повышение температуры тела до 38,5–39,5°C. Из анамнеза известно, что с 10.07.17 по 22.07.17 г. находилась в туристической поездке в Индии. На следующий день после возвращения в г. Калининград с 23.07.17 г. у пациентки

отмечался жидкий стул, за медицинской помощью не обращалась, лечилась самостоятельно. Явления гастроэнтерита через несколько дней купировались. Через две недели после возвращения из Индии, с 5.08.17 г. стало отмечаться повышение температуры тела с ознобом до 38,5°C, нарастала слабость. Пациентка обратилась за медицинской помощью к участковому врачу, был назначен аугментин, на фоне приема антибактериального препарата состояние прогрессивно ухудшалось, нарастали симптомы интоксикации, отмечались боли в животе, температура повышалась до 39,5°C. В связи с тяжестью состояния и отсутствием положительной динамики была направлена на стационарное лечение.

Объективно при поступлении: состояние средней тяжести, правильного телосложения, пониженного питания, кожа и слизистые бледные, чистые, сыпи нет, язык обложен бело-желтым налетом, периферические лимфоузлы не увеличены, тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление — 100/70 мм рт.ст., пульс — 76 уд/мин. В легких хрипы не выслушиваются. Живот мягкий, доступен пальпации, симптомов раздражения брюшины нет. Печень пальпируется у края реберной дуги, селезенка пальпаторно не определяется. Менингеальные симптомы отрицательные. Мочеиспускание не нарушено, диспепсического и диарейного синдрома не отмечалось.

В общем анализе крови: гемоглобин — 117 г/л, эритроциты — $4,57 \times 10^{12}$ /л, тромбоциты — 226×10^9 /л, лейкоциты — $6,7 \times 10^9$ /л (палочко-ядерные — 3%, сегментоядерные — 58%, лимфоциты — 20%, моноциты — 18%, эозинофилы — 1%), СОЭ — 40 мм/ч.

В общем анализе мочи — белка нет, лейкоциты до 10 в поле зрения, удельный вес — 1,010, pH 6,5.

В биохимическом анализе крови: глюкоза — 5,03 ммоль/л (3,83–5,83 ммоль/л), билирубин общий — 6,9 ммоль/л (0–17 ммоль/л), мочевины — 3,1 ммоль/л (2,5–6,5 ммоль/л), креатинин — 73 ммоль/л (53–115 ммоль/л), АЛТ — 40,0 U/L (0–41 U/L), АСТ — 44,3 U/L (0–40 U/L).

Учитывая анамнез заболевания, эпидемиологический анамнез, было проведено комплексное специфическое обследование для выявления инфекционной причины лихорадочно-интоксикационного состояния.

Посев крови на стерильность трехкратно — роста микроорганизмов в аэробных и анаэробных условиях не получено.

Исследование крови (серологическое исследование на бруцеллез) реакция Хеддельсона — отрицательно; реакция Райта — отрицательно, антитела к возбудителю бруцеллеза: IgM — отрицательно; IgG — отрицательно.

Исследование крови методом ИФА на герпетическую инфекцию: антитела к вирусу Эпштейна — Барр — VCA Ig M — не обнаружены, EA — IgG — обнаружены, КП=2,3, антитела к цитомегаловирусу (ЦМВ) — Ig M — не обнаружены, JgG — 0,8 Е/мл (высокая avidность), антитела к вирусу простого герпеса (ВПГ 1,2) — Ig M — не обнаружены, IgG — 1/800 (высокая avidность. Антитела к *Toxoplasma gondii* — IgA не обнаружены; IgM не обнаружены; IgG не обнаружены.

Исследование крови на вирус клещевого энцефалита (ИФА) от 17.08: IgM — не обнаружены; IgG 1/80.

Исследование крови на Лайм-боррелиоз (ИФА): IgM — 1/100, IgG не обнаружены, антитела класса IgM к антигенам *Borrelia burgdorferi*: p411 — обнаружен; OspC — не обнаружены; DbpA — обнаружен; VlsE не обнаружен.

Исследование крови на ВИЧ: антитела к ВИЧ — 1, 2, антиген p24 ВИЧ — 1 не выявлены. Исследование крови на RW — антитела к *Treponema Pallidum* не выявлены.

Анализ крови на малярию — плазмодии малярии не обнаружены.

Анализ крови на гемокультуру — выделена *Salmonella typhi* (17.08), антибиотикограмма — чувствительность к гентамицину, цефотаксиму, ципрофлоксацину, цефазолину, левомицетину, устойчивость к фуразолидону и цефтриаксону.

Посев кала на патогенную и условно-патогенную кишечную флору (17.08) — возбудители дизентерии, сальмонеллез не выделены. Выделена *E.coli* O 151:K (17.08), антибиотикограмма: чувствительность к гентамицину, фуразолидону и левомицетину, устойчивость к цефотаксиму, ципрофлоксацину, цефазолину, цефтриаксону.

Серологическое исследование крови на брюшной тиф (реакция Видаль) от 15.08. — отрицательно с брюшнотифозными антигенами О, ОН, паратифозными антигенами А, В. В динамике отмечалось нарастание титра антител к брюшнотифозным антигенам: реакция Видаль (от 22.08) антигенами О — отрицательно; ОН — 1:1600. Реакция Видаль (от 05.09) с брюшнотифозным антигенами О 1:400, ОН 1:1600; с паратифозным антигенами: А — отрицательно, В — отрицательно.

Исследование мочи на тифы, паратифы (трехкратно) — сальмонеллы не выделены.

Рентгенография органов грудной клетки в прямой проекции — патологических изменений не выявлено.

Ультразвуковое исследование — диффузные изменения паренхимы печени, гепатомегалия незначительная за счет левой доли, селезенка не изменена, забрюшинные и подвздошные лимфатические узлы не сканируются, свободная жидкость в брюшной полости не определяется.

Бактериологическое исследование кала на тифы, паратифы в динамике (12.09) — возбудители дизентерии, сальмонеллез, патогенных эшерихиозов не выделены.

Таким образом, у пациентки с лихорадочно-интоксикационным синдромом, который развился после возвращения из туристической поездки в Индию, при лабораторной диагностике выделена гемокультура *Salmonella typhi*, в копрокультуре и уринокультуре брюшнотифозные бактерии не выделены, в динамике отмечено нарастание титра антител с брюшнотифозными антигенами О и ОН, на основании полученных результатов был выставлен диагноз: брюшной тиф, вызванный *Salmonella typhi*, средней степени тяжести. В клинической картине отсутствовали основные классические симптомы брюшного тифа (характерная розеолезная сыпь, гепатоспленомегалия, симптом Падалки), заболевание проявлялось упорным лихорадочно-интоксикационным синдромом и слабо выраженным болевым абдоминальным синдромом. Прием антибактериальных препаратов амбулаторно также мог оказать влияние на клиническую картину заболевания. Сразу после возвращения из поездки у пациентки отмечались явления энтероколита, что могло быть проявлением энтероинвазивной инфекции, вызванной *E. Coli* O151:K.

Пациентка в стационаре получала лечение: диета — стол № 4, строгий постельный режим, была проведена дезинтоксикационная терапия глюкозо-солевыми растворами, антибактериальная терапия (цефотаксим по 2,0 г 2 раза в день 14 дней, ципрофлоксацин по 0,5 г 2 раза в день 10 дней, метронидазол по 0,5 г 2 раза в день 10 дней) с учетом чувствительности к антибиотикам.

В течении первых трех дней пребывания в стационаре у пациентки сохранялось лихорадочное состояние, отмечалось повышение температуры до 39°C в вечернее и ночное время. С 4-го дня пребывания в стационаре состояние с положительной динамикой, перестала лихорадить, улучшилось самочувствие.

В контрольных анализах копро- и уринокультур брюшнотифозные бактерии не определялись.

Через 36 дней пребывания в стационаре пациентка выписана с улучшением под наблюдение врача кабинета инфекционных заболеваний по месту жительства.

Заключение

Активное развитие туризма, посещение россиянами неблагополучных по брюшному тифу за-

рубежных стран является риском возникновения завозных случаев брюшного тифа. Спорадический брюшной тиф нередко протекает атипично, что затрудняет его диагностику. Проявление настороженности врачей в отношении брюшного тифа, особенно при наличии эпидемиологического анамнеза, а также соблюдение основного правила ведения лихорадочных больных (обязательное взятие крови на гемокультуру у всех больных с лихорадкой неустановленного генеза продолжительностью свыше 3 дней) способствует своевременной диагностике и лечению заболевания.

Литература

1. Лобзин, Ю.В. Брюшной тиф: современное состояние проблемы / Ю.В. Лобзин [и др.] // Клиническая Микробиология и Антимикробная Химиотерапия — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 47 — 67.
2. Коваленко, А.Н. Брюшной тиф: опыт последнего десятилетия / А.Н. Коваленко [и др.] // Журнал инфектологии — 2009. — Т. I, № 2/3. — С. 69 — 72.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — 220 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Калининградской области в 2016 году: Государственный доклад. — К.: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Калининградской области, 2017. — 246 с.
5. Ахмедов, Д.Р. Брюшной тиф: клинико-лабораторные проявления, течение и исходы в современных условиях / Д.Р. Ахмедов [и др.] // Вестник ДГМА. — 2012. — № 1 (2). — С. 39 — 43.
6. Кафтырева, Л.А. Особенности брюшного тифа в Российской Федерации / Л.А. Кафтырева [и др.] // Дальневосточный Журнал Инфекционной Патологии. — 2012. — № 21. — С. 101 — 108.

References

1. Lobzin, YU.V. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Himioterapiya . 2005; 7.1: 47-67 (in Russian).
2. Kovalenko, A.N. ZHurnal infektologii /2009; 1.2/3:69-72 (in Russian).
3. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2016 godu: Gosudarstvennyj doklad . — M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka, 2017:220 (in Russian).
4. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Kaliningradskoj oblasti v 2016 godu: Gosudarstvennyj doklad.- K.: Upravlenie Federal'noj sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel' i blagopoluchiya cheloveka po Kaliningradskoj oblasti, 2017:246 (in Russian).
5. Ahmedov D.R. Vestnik DGMA.2012; 1(2):39-43 (in Russian).
6. Kaftyreva, L.A. Dal'nevostochnyj ZHurnal Infekcionnoj Patologii: 2012;

Авторский коллектив:

Перминова Людмила Анатольевна — доцент кафедры терапии Балтийского федерального университета имени Иммануила Канта, к.м.н.; тел.: 8(4012)46-15-30, e-mail: LPerminova@kantiana.ru, perminova72@mail.ru

Иванов Игорь Борисович — заместитель главного врача по медицинской части Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: 8(4012) 6-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

Герасимов Юрий Анатольевич — заведующий 1 инфекционным (боксированным) отделением Инфекционной больницы Калининградской области, врач-инфекционист; тел.: 8(4012)46-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

Захар Екатерина Васильевна — врач-инфекционист 1 инфекционного (боксированного) отделения Инфекционной больницы Калининградской области; тел.: 8(4012)46-12-94, e-mail: inf-bol@infomed39.ru

АКТИНОМИКОЗ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТКИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

М.А. Симоненко, П.А. Федотов, К.И. Моносова, Ю.В. Сазонова, Л.Б. Митрофанова, М.А. Карпенко

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Esophageal actinomycosis in recipient after heart transplantation

M.A. Simonenko, P.A. Fedotov, K.I. Monosova, Yu.V. Sazonova, L.B. Mitrofanova, M.A. Karpenko
National Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В статье представлен клинический случай позднего посттрансплантационного осложнения — актиномикоза пищевода у женщины 58 лет через 8 месяцев после трансплантации сердца. При плановом амбулаторном обращении пациентка отметила появление диспептических расстройств. При объективном осмотре — без особенностей. Результаты клинико-биохимического минимума были в пределах допустимых значений, в то время как выявлена повышенная концентрация такролимуса в сыворотке крови (24 нг/мл). При фиброгастроудоденоскопии были выявлены признаки кандидоза пищевода, была выполнена биопсия. Гистологически верифицирован диагноз актиномикоза пищевода. При дообследовании данных за специфическое поражение других органов получено не было. С учетом полученных результатов исследований, отсутствия проявлений глубокой тканевой инвазии, показаний для оперативного вмешательства не было, принято решение о консервативной тактике лечения. Антибактериальная терапия доксициклином длительностью 3 месяца была эффективна. Диспансеризация пациентов в посттрансплантационном периоде позволяет своевременно установить диагноз. Консервативное лечение актиномикоза пищевода при ранней его диагностике эффективно.

Ключевые слова: трансплантация сердца, актиномикоз, актиномикоз пищевода, посттрансплантационные осложнения, иммуносупрессивная терапия.

Введение

Актиномикоз — это хроническое гранулематозное заболевание, которое вызывается *Actinomyces spp.* — анаэробной или слабо аэробной грамположительной палочкой, обычно поражающей ротовую полость, желудочно-кишечный тракт или женские половые органы [1]. При отсутствии лечения способен к генерализации и развитию тяжелых осложнений, таких как поражение любого органа, формирование абсцессов и свищей [2]. Дифференциальную диагностику проводят с новообразованиями, туберкулёзом, нокардиозом,

Abstract

In this article, we reported a clinical case of late post-transplant complication — esophageal actinomycosis in 58-yr-old woman 8 months after heart transplantation. Recipient had presented with a complaint of dyspeptic phenomena. Patient's examination did not show any features. Blood results were fine but tacrolimus concentration was increased (24 ng/ml). Esophagogastroduodenoscopy identified signs of esophageal candidiasis, biopsy was taken. Histological examination revealed esophageal actinomycosis. According to other investigations we did not find any signs of actinomycosis in other organs. Taking into account the results of obtained research, there was no evidence of deep tissue invasion and no indications for surgical treatment, conservative management was chosen. Three months of antibacterial treatment (Doxycycline) was effective. Considering long-term management of this complication in out-patient department it is important to accomplish strictly the protocol of posttransplant follow-up, the same as it allows to diagnose in time. Conservative management of esophageal actinomycosis diagnosed on early stage can be effective.

Key words: heart transplantation; actinomycosis; esophageal actinomycosis; posttransplant complications; immunosuppressive therapy.

другой бактериальной или микотической инфекцией [3]. В настоящее время отсутствуют данные о частоте встречаемости данного заболевания, большинство публикаций представляют собой единичные клинические случаи актиномикоза различных локализаций [2, 4, 5]. По данным обзора литературы, известно всего о 20 случаях актиномикоза пищевода [2]. Развитие актиномикоза пищевода ассоциировано со снижением иммунитета, вызванного применением иммуносупрессивной терапии, лучевой терапии или у ВИЧ-инфицированных пациентов [2,6,7].

T. Yagi et al. опубликовали данные об актиномикозе пищевода у 19-летнего пациента через 9 месяцев после проведенной трансплантации костного мозга по поводу лимфомы [4]. При лабораторном контроле у пациента был выявлен лейкоцитоз, уровень С-реактивного белка (СРБ) был в пределах нормы. Диагноз был установлен по данным гистологического исследования, также имело место поражение *Candida spp.* [4]. В 2009 г. R.D. Welling et al. опубликовали клинический случай о выявлении актиномикоза пищевода у пациента после трансплантации почки [5]. Данные об актиномикозе у пациентов после трансплантации сердца отсутствуют.

Клинический случай

В Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. В.А. Алмазова женщине В. (58 лет) была выполнена трансплантация сердца (ТС) в феврале 2017 г. по поводу хронической сердечной недостаточности III ф.к. со снижением фракции выброса левого желудочка на фоне вторичной дилатационной кардиомиопатии (доксорибициновой). В качестве индукции был применен базиликсимаб на 0-е и 4-е сут. Пациентка получала трехкомпонентную иммуносупрессивную терапию (такролимусом, микофеноловой кислотой, глюкокортикостероидами). По результатам регулярного лабораторного контроля концентрации ингибиторов кальциневрина были целевые, эпизодов нейтропении не регистрировалось, кризов острого отторжения не было. С февраля по сентябрь 2017 г. инфекционных осложнений не отмечалось.

В начале октября 2017 г. у пациентки появились жалобы на диспептические явления — тошноту, многократные эпизоды рвоты, диарею (до 6 раз в сутки). Принимала диосмектит с положительным эффектом. Через 2 сут от появления жалоб обратилась к лечащим врачам. Данные объективного осмотра без особенностей: артериальное давление 110/68 мм рт. ст.; частота сердечных сокращений 94 уд/мин; частота дыхания 15 в минуту. Кожные покровы были обычной окраски и влажные, видимые слизистые — чистые. При пальпации живот был мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены. Периферические лимфатические узлы были обычных размеров, безболезненные. При лабораторном контроле в клиническом анализе крови выявлен небольшой лейкоцитоз (до $10,8 \times 10^9/\text{л}$) со сдвигом лейкоцитарной формулы влево (нейтрофилы палочкоядерные — $0,32 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы сегментоядерные — $6,26 \times 10^9/\text{л}$). В биохимическом анализе крови обращало на себя внимание повышение уровня креатинина до 124 мкмоль/л, С-реактивный белок был $<0,20$ мг/л. Также при оценке плазменной концентрации такролимуса было обнаружено нарастание до 24,5 нг/мл. Была проведена коррек-

ция дозы такролимуса, через 5 дней был достигнут целевой уровень (FK-506 — 9–11 нг/мл).

При дообследовании (копрограмма, посев кала на КУМ, дизентерийную группу, дисбактериоз) данных за инфекционный генез гастроэнтерита не обнаружено. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (ОБП) — без особенностей. Выполнена фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) от 09.10.17 г. — недостаточность кардии, хронический гастрит, неактивная фаза, признаки кандидоза пищевода. Взята биопсия.

В плановой терапии уменьшены дозы такролимуса (концентрации FK-506 — 8–10 нг/мл), микофеноловой кислоты (с 1440 до 720 мг в сутки), а также метилпреднизолона, добавлен флуконазол (200 мг/сут, 10 дней).

20.10.17 г. получены результаты биопсии, взятой при ФГДС: слизистая пищевода с морфологическими признаками актиномикоза (рис. 1). Данных за кандидоз пищевода не было.

Осмотрена врачом-дерматологом — кожные покровы без особенностей. По результатам компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и ОБП с контрастированием других очагов специфического поражения органов и тканей не выявлено.

Основа лечения актиномикоза — длительная антибактериальная терапия. Продолжительность лечения и его эффективность зависят от локализации, распространенности инфекционного процесса и своевременности диагностики.

Препаратами выбора для лечения актиномикоза являются пенициллины, при их непереносимости применяют тетрациклины (тетрацилин, доксициклин), макролиды (эритромицин, азитромицин), линкосамиды (клиндамицин). Их назначают от среднетерапевтических доз до максимальных [1, 3]. В большинстве опубликованных клинических случаев пациентам хирургического лечения не требовалось, была инициирована внутривенная терапия пенициллином с последующим переводом на пероральный прием [2, 5, 6].

У пациентки В., учитывая неосложненное течение актиномикоза пищевода (без признаков абсцедирования, формирования свищей и генерализации), показаний для оперативного лечения не было.

У пациентки с анамнезом системной аллергической реакции при применении пенициллина была начата альтернативная этиотропная антибактериальная терапия препаратом, лишенным лекарственного взаимодействия с такролимусом: доксициклин 100 мг 2 раза в сутки.

Через 2 недели от начала лечения в клиническом анализе крови уровень лейкоцитов был в норме. В динамике пациентка отметила улучшение общего самочувствия, отсутствие диспептических явлений. На 4-й неделе терапии выполнена контрольная ФГДС:

слизистая пищевода — без особенностей, выявлены участки слизистой желудка, покрытые «творожистым» налетом (подозрение на микоз желудка), в остальном без особенностей. По результатам гистологического исследования слизистой желудка выявлена гиперплазия покровно-ямочного эпителия, очаговая кишечная метаплазия, без признаков микоза (гематоксилин-эозин, PAS-реакция), гиперпластический антральный гастрит с умеренной активностью. Данных за грибковое поражение получено не было. Через 1,5 месяца непрерывной антибактериальной терапии при ФГДС — изменений слизистой не выявлено (рис. 2). Пациентка регулярно наблюдалась амбулаторно в условиях НМИЦ им. В.А. Алмазова. Учитывая отсутствие диспептических явлений и ре-

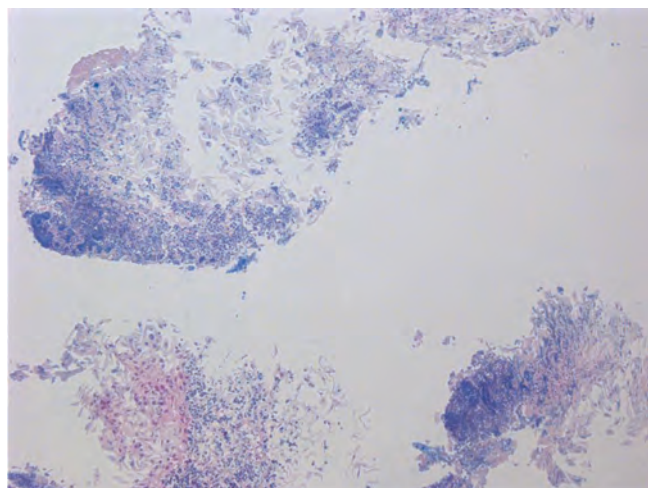


Рис. 1. Биопсия пищевода: друзы актиномикоза среди воспалительного инфильтрата; окраска гематоксилин-эозин с альциановым синим, ув. $\times 100$

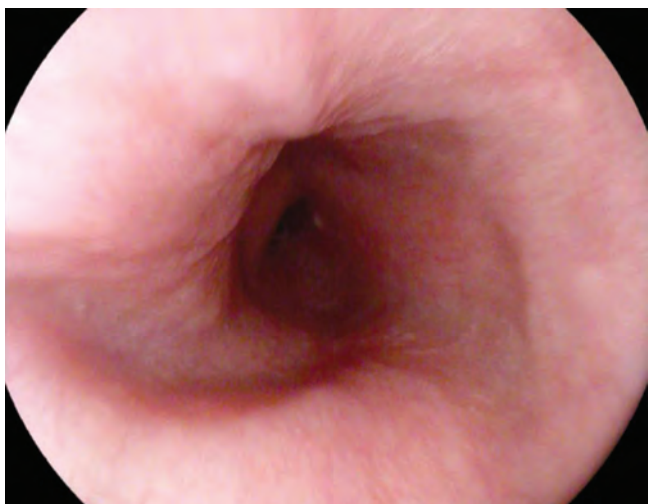


Рис. 2. Антральный отдел желудка ФГДС через 6 недель после начала терапии доксициклином

зультаты лабораторно-инструментального контроля (отрицательные маркеры воспаления, отсутствие признаков актиномикоза при ФГДС), было решено отменить доксициклин через 3 месяца от начала лечения. После отмены препарата через 1 месяц по результатам ФГДС данных за актиномикоз или микотическое поражение желудка и пищевода не получено.

Несмотря на низкую распространенность актиномикоза, его развитие у иммунокомпрометированных пациентов может привести к серьезным осложнениям. Поэтому требуется внимательное рассмотрение всех жалоб пациентов и выполнение полноразмерного протокола обследования для своевременной диагностики заболеваний, в том числе таких редких, как актиномикоз пищевода. В НМИЦ им. В.А. Алмазова строго соблюдается диспансерное наблюдение пациентов после ТС с проведением регулярного скрининга различных состояний. Данный подход позволил не только выявить актиномикоз на ранних этапах своего развития, но и предотвратить необходимость его хирургического лечения.

По данным F. Valour et al., рекомендуется начинать с хирургического лечения актиномикоза, что может способствовать уменьшению длительности консервативного лечения [2]. По нашему мнению, отсутствие критериев инвазивного, генерализованного актиномикоза позволяет выбрать консервативную тактику. Данное решение может быть обосновано только после разностороннего обследования пациента.

Распространенная ошибка в лечении актиномикоза — неадекватное лечение противогрибковыми препаратами, а также раннее прекращение антибактериальной терапии [3]. Эффективность лечения зависит не только от своевременного выявления заболевания и выбранной схемы лечения, но и от комплаентности пациента. Терапия актиномикоза длительная и может быть ассоциирована с множественными побочными эффектами проводимой антибактериальной терапии. Так, А.К. Arora et al. опубликовали клинический случай актиномикоза пищевода у 37-летнего пациента со СПИД, предъявлявшего жалобы на жжение в грудной клетке в течение 3 недель. Несмотря на проводимую терапию пенициллином, была выявлена прогрессия заболевания. Неэффективность консервативного лечения авторы объясняли низким комплаенсом пациента на фоне длительной терапии и недостаточной регулярностью наблюдения на амбулаторном этапе [6].

Отбор пациентов в лист ожидания ТС с достаточным уровнем приверженности к лечению, регулярное динамическое наблюдение в посттрансплантационном периоде в НМИЦ им. В.А. Алмазова способствовали раннему выявлению актиномикоза у данной пациентки и эффективного его лечения.

Заключение

Актиномикоз — редкая хроническая болезнь, которая требует гистологического подтверждения и своевременного назначения длительной антибактериальной терапии.

При появлении у пациентов после трансплантации сердца жалоб на дисфагию, диспептические явления показано проведение ФГДС с обязательной оценкой гистологического материала измененной слизистой. При выявлении актиномикоза необходимо определение распространенности процесса (рентгенография, КТ, УЗИ), дообследование для исключения его инвазивной формы. Это позволяет выбрать правильную тактику лечения: необходимость хирургического лечения, режим и длительность антибактериальной терапии.

При выявлении поверхностного актиномикоза пищевода у пациентов после трансплантации сердца консервативная терапия эффективна.

Литература

1. On behalf of Japanese Society of Chemotherapy and The Japanese Association for Infectious Diseases — Chapter 2-12-1. Anaerobic infections (individual field): actinomycosis. Japanese Infectious Chemotherapy (2011) 17 (Supplement 1): 119-120. DOI: 10.1007/s10156-010-0154-5.
 2. Valour F, Sénéchal A, Dupieux C, Karsenty J, Lustig S, Breton P, Gleizal A, Boussel L, Laurent F, Braun E, Chidiac C, Ader F, Ferry T — Actinomycosis: etiology, clinical features, diagnosis, treatment, and management. Dove Press Journal: Infection and Drug Resistance, 5 July 2014, 183-197. DOI: 10.2147/IDR.S39601.
 3. Климко, Н.Н. Микозы: диагностика и лечение : руководство для врачей / Н.Н. Климко. — Изд. 3-е, дополненное и переработанное. — М., 2017.
 4. T. Yagi, H. Fujino, M. Hirai, T. Inoue, M. Sako, H. Teshima, S. Fuji and M. Hino — Esophageal actinomycosis after allogenic peripheral blood stem cell transplantation for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type. Bone Marrow Transplantation (2003) 32, 451-453. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704161.
 5. Rodney D. Welling, Diana M. Cardona, William M. Thompson — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of Radiographic Findings. Radiology Case, 2009; 3(12): 44-48. DOI: 10.3941/jrcr.v3i12.297.
 6. Ashoni K. Arora, Jill Nord, O. Olofinlade and Bruce Javors — Esophageal Actinomycosis: A Case Report and Review of the Literature. Dysphagia, 18:27-31 (2003). DOI: 10.1007/s00455-002-0080-5.
- Авторский коллектив:*
- Симоненко Мария Андреевна* — врач-кардиолог, младший научный сотрудник в НИЛ кардиопульмонального тестирования Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: ladmymaria.dr@gmail.com, simonenko_ma@almazovcentre.ru
- Федотов Петр Алексеевич* — заведующий НИЛ высокотехнологичных методов лечения сердечной недостаточности Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; e-mail: drheart@mail.ru
- Моносова Карина Игоревна* — врач-клинический фармаколог Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.м.н.; e-mail: kkomova@yandex.ru
- Сазонова Юлия Вячеславовна* — врач-кардиолог в кардиологическом отделении № 8 Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова; e-mail: yulia.via.sazonova@gmail.com
- Митрофанова Любовь Борисовна* — заведующая НИЛ патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; e-mail: lubamitr@yandex.ru
- Карпенко Михаил Алексеевич* — председатель научно-клинического совета, заместитель генерального директора по научно-лечебной работе Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; e-mail: karpenko@almazovcentre.ru

СЛОЖНОСТИ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА УЧАСТКОВЫМ ТЕРАПЕВТОМ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ ГРИППА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.А. Бородулина, А.Т. Инькова, Э.В. Бородулина, П.М. Зельтер, Т.Н. Маткина
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Difficulties of tuberculosis detection by a local physician in the period of the epidemic of influenza (clinical case)

E.A. Borodulina, A.T. Inikova, E.V. Borodulina, P.M. Zelter, T.N. Matkina
Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель: отразить сложности выявления туберкулеза в период острых респираторных инфекций и эпидемии гриппа на приеме участкового терапевта и показать эффективность использования современных методов поиска микобактерий туберкулеза и обследования на ВИЧ.

Материалы и методы: представлен клинический случай из практики участкового терапевта с использованием диагностических возможностей первичного звена здравоохранения.

Результаты: показаны возможности диагностики туберкулеза участковым терапевтом в период эпидемии гриппа, когда туберкулез при первом приеме может быть под «маской» гриппа, при выполнении диагностического минимума получены отрицательные анализы на микобактерии туберкулеза при трехкратной микроскопии мокроты. При наличии на рентгенограмме синдрома диссеминации, выявлении социальных факторов риска из анамнеза пациента, проведено обследование на ВИЧ, поставлена кожная проба с препаратом «Диаскинтест» и мокрота также направлена на поиск микобактерий туберкулеза молекулярно-генетическими методами в лабораторию противотуберкулезного диспансера. Получены положительный результат пробы Диаскинтест (папула 8 мм), обнаружены микобактерии туберкулеза молекулярно-генетическим методом (GeneXpert), получен их рост на жидких средах BACTEC. Поставлен диагноз «туберкулез легких» и пациент направлен в противотуберкулезный диспансер.

Заключение: в период эпидемии гриппа необходима настороженность врачей первичного звена по туберкулезу у пациентов с социально отягощенным анамнезом. Рекомендуется расширить диагностический минимум на туберкулез с использованием молекулярно-генетических методов поиска микобактерий туберкулеза, что позволит своевременно выявить туберкулез и сократить сроки постановки правильного диагноза.

Ключевые слова: терапевт, диссеминированный туберкулез легких, грипп, ВИЧ-инфекция, факторы риска.

Abstract

Purpose of issue is to show difficulties of detecting tuberculosis the general physician during epidemic of acute respiratory viral infection and flu, to show efficiency of modern methods of mycobacterial and HIV evaluation.

Materials and methods. Clinical case from general physician's practice was discussed. All methods from primary healthcare were used.

Results. Possibilities of tuberculosis diagnostics by general physician during epidemic were shown. Tuberculosis was held under mask of flu. While carrying out diagnostic minimum negative results have been received. As a result of plane radiography dissemination was found. After analysis of social risk factors, analysis for HIV and «Diaskin-test» were made. Sputum also was sent for mycobacterium evaluation to antituberculosis center laboratory. Positive «Diaskin-test» (8 mm), positive Gene-expert molecular-genetic test and BACTEC fluid growth were found. Diagnosis of tuberculosis was stated and patient was sent to specialized center.

Conclusion. During flu epidemic alertness of general practitioners about tuberculosis is needed especially in social risk groups. It is recommended to enlarge diagnostic minimum using molecular genetic methods. These actions can improve rate of tuberculosis proving.

Key words: physician, disseminated pulmonary tuberculosis, acute respiratory viral infection, HIV, risk factors.

Введение

В течение последних лет в России отмечается снижение заболеваемости туберкулезом. Тем не менее, в структуре заболеваемости увеличивается удельный вес распространенных деструктивных форм туберкулеза легких, все чаще встречается лекарственная устойчивость микобактерий к основным противотуберкулезным препаратам [1]. Увеличивается количество диссеминированных заболеваний легких [2].

Выявление лиц с подозрением на туберкулез является приоритетным направлением предупреждения распространения инфекции и важнейшей задачей врачей первичного звена здравоохранения [3–5]. Клинические проявления туберкулеза многообразны, зачастую туберкулезный процесс протекает под маской других заболеваний, затрудняя своевременную диагностику, что в итоге может приводить к отсроченному началу лечения, ухудшению прогноза и риску распространения инфекции [6–8]. Основными методами подтверждения диагноза «туберкулез» остаются сочетание микроскопического и бактериологического методов выявления микобактерий туберкулеза (МБТ) [9, 10]. Настороженность участкового врача в отношении туберкулеза и обязательное выполнение диагностического минимума составляют эффективную основу противотуберкулезных мероприятий на данном этапе [11].

В последнее десятилетие самым мощным из медицинских факторов, провоцирующих развитие туберкулеза, является ВИЧ-инфекция [12, 13]. У больных ВИЧ-инфекцией туберкулез может развиваться как в результате активации имеющейся латентной туберкулезной инфекции, так и в результате влияния ВИЧ на иммунный статус пациента и повышения чувствительности к микобактерии туберкулеза [14, 15].

Туберкулез легких по прежнему чаще выявляется у лиц с социально-отягощенным анамнезом. Наркомания, ВИЧ часто распространяются в среде с плохими жилищными условиям, бедностью, плохим питанием, безработицей и другими факторами риска, которые являются факторами риска и для развития туберкулеза [16–18].

Туберкулез легких чаще выявляется в осенне-зимний сезон, в период роста бронхо-легочных заболеваний и сезонных эпидемий гриппа. Начальная симптоматика заболеваний часто характеризуется общностью интоксикационного синдрома, что затрудняет своевременную диагностику туберкулеза [19].

Цель исследования — отразить сложности выявления туберкулеза в период острых респираторных инфекций и эпидемии гриппа на приеме участкового терапевта и показать эффективность

использования современных методов поиска микобактерий туберкулеза и обследования на ВИЧ.

Клинический случай

Представлен клинический случай выявления туберкулеза легких в сочетании с ВИЧ-инфекцией в практике участкового терапевта в период острых респираторных инфекций и эпидемии гриппа.

Пациент Г., 1978 года рождения (40 лет), родился в Самаре, окончил 8 классов средней школы, в 1997 г. окончил профессиональный техникум по специальности «электрогазосварщик». Не работал, со слов матери, принимал наркотики, судим за кражу, с 1999 по 2004 г. находился в колонии общего режима. После выхода из тюрьмы нигде не работал. Условия проживания неудовлетворительные: живет с матерью в комнате коммунальной квартиры в доме без удобств. В июле 2017 г. был задержан с подозрением на кражу, находился в следственном изоляторе. За недоказанностью преступления был выпущен в ноябре 2017 г. Данных в поликлинику о проблемах со здоровьем из следственного изолятора не поступало.

После освобождения в течение 2 месяцев чувствовал ухудшение здоровья, периодически отмечал повышение температуры, кашель, появление одышки на фоне физической нагрузки. При ухудшении состояния 28.12.17 г. и появлении температуры до 38,2 °С обратился в выходной день в дежурную поликлинику, где был выставлен диагноз острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). Назначено лечение: обильное питье, ингаляции 90 мг 1 раз в день, аскорил по 1 таблетке 3 раза в день, ибуклин при температуре выше 38,5°С. На фоне проводимого лечения пациент почувствовал незначительное улучшение, больше к врачу не обращался.

01.03.2018 г. обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на повышение температуры тела до 38,2°С, слабость, ломоту в теле, кашель с мокротой светлого цвета, головную боль, снижение аппетита, одышку при физической нагрузке. При опросе ВИЧ, гепатит, венерические заболевания отрицает, в семье больных туберкулезом, со слов пациента, нет. Объективный осмотр: больной астеничного телосложения, кожные покровы чистые, высыпаний нет. Видимые слизистые нормальной окраски. При аускультации дыхание ослабленное везикулярное, выслушиваются сухие хрипы при покашливании в верхних отделах грудной клетки, при перкуссии отмечается «мозаичный» звук, ЧДД — 19 в минуту, тоны сердца ясные, ритм правильный. АД — 110 и 70 мм рт.ст. ЧСС = Р = 85 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Стул, диурез без особенностей. Отеков нет. Симптом Пастернацкого отрицательный.

Пациент был направлен на обзорную рентгенограмму органов грудной клетки (рис. 1).

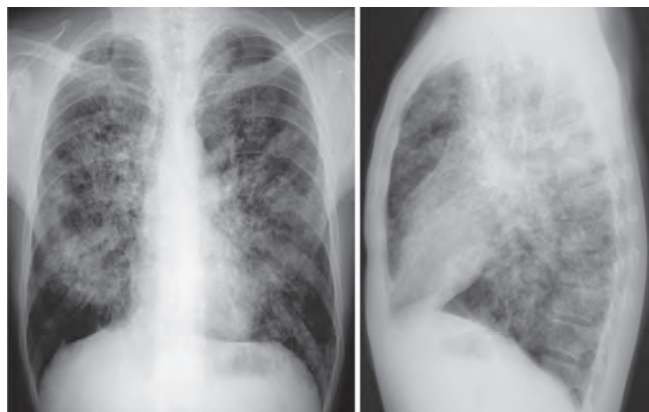


Рис. 1. Рентгенограмма в прямой и боковой проекциях

Описание рентгеновской картины: по всем легочным полям определяются разнокалиберные очаговые тени диаметром до 10 мм, местами сливающиеся в фокусы, контуры их неровные и нечеткие. С обеих сторон в очагах отмечаются полости деструкции диаметром от 1 до 4 мм. Легочный рисунок диффузно усилен, местами на фоне очагов не прослеживается. Корни малоструктурные. Диафрагма расположена обычно, латеральные синусы свободны.

Заключение: диссеминированный процесс в легких (туберкулез?).

С учетом данных анамнеза и результатов рентгенографии у пациента был взят анализ мокроты на микобактерии туберкулеза (МБТ) (два образца в день приема и на следующий день утренняя порция) для проведения бактериоскопии по Цилю – Нильсену в условиях поликлиники, также эта мокрота была отправлена на молекулярно-генетический метод (GeneXpert) и культуральный посев на жидкие среды ВАСТЕС в противотуберкулезный диспансер. Поставлена кожная диагностическая проба с препаратом «Диаскинтест». Назначены общие анализы крови, мочи (ОАК, ОАМ), биохимический анализ крови, анализ на RW, обнаружение антител (АТ) к маркерам гепатита В, С, ВИЧ-инфекции.

Результаты обследования: бактериоскопия 02.03.2018 – МБТ – (отрицательно). ОАК от 05.03.2018 года: лейкоциты – $11,2 \times 10^9/\text{л}$; эритроциты – $3,78 \times 10^{12}/\text{л}$; гемоглобин – 125 г/л; тромбоциты – $254 \times 10^9/\text{л}$; лейкоцитарная формула – палочкоядерные – 17%; сегментоядерные – 54%; лимфоциты – 28%; моноциты – 14%; СОЭ – 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: билирубин – 9,4 мкмоль/л; общий белок – 72,9 г/л; АЛТ –

27 Ед/л; АСТ – 18 Ед/л; мочевина 7,2 ммоль/л; креатинин – 105,1 мкмоль/л; микрореакция на сифилис (RW) отрицательная. Анализ крови на антитела к ВИЧ методом ИФА – положительный результат.

Маркеры к вирусным гепатитам (В, С) отрицательные.

Результат пробы «Диаскинтест» от 05.03.2018 г. положительный – папула 8 мм.

Результаты GeneXpert от 6.03.2018 г. – положительный, устойчивость к препарату рифампицин.

Пациент был направлен на центральную врачебную комиссию (ЦВК) в противотуберкулезный диспансер с подозрением на туберкулез легких, направлен в СПИД-центр для дообследования на ВИЧ и постановку на учет.

За это время получен положительный результат посева мокроты на жидкие среды ВАСТЕС от 22.03.2018.

Пациент был направлен в противотуберкулезный стационар для дальнейшего лечения с диагнозом: Подострый диссеминированный туберкулез, в стадии распада (МБТ+). ВИЧ-инфекция.

30.03.2018 г. пациент поступил на лечение в стационарное отделение туберкулезной больницы. Пациенту поставлен диагноз: Диссеминированный туберкулез легких в фазе распада МБТ+, ВИЧ-инфекция 4 стадия.

10.04.2018 г. получен результат теста на лекарственную чувствительность: устойчивость к изониазиду (Н), рифампицину®, стрептомицину (STR), капреомицину (КМ).

Диагностирована множественная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза.

Обсуждение

Выявление туберкулеза по обращаемости пациента с жалобами в практике врача-терапевта поликлинического приема (участковый терапевт) является непростой задачей [11, 19]. Прежде всего это обусловлено недостаточной настороженностью, особенно при большой загруженности врачей поликлиник в период сезонных простудных заболеваний и эпидемий гриппа. Наличие общности интоксикационных жалоб может «прятать» туберкулез под «масками» других бронхо-легочных заболеваний, в том числе гриппа. В данном случае при первом обращении пациента симптомы заболевания были расценены как ОРВИ. Данные анамнеза и социальные факторы не были отмечены при первом обращении в поликлинику с жалобами в декабре 2017 г., со слов пациента, «его никто не спрашивал». Пациента можно отнести к социальной группе риска на туберкулез: нахождение в местах лишения свободы, наличие вредных привычек, неблагоприятные условия проживания. Эти данные также можно отнести и к группе риска

по ВИЧ-инфекции. Получение данных по социально отягощенному анамнезу пациента должно настораживать врача «первого контакта», особенно в регионах с высокими показателями распространения ВИЧ-инфекции и туберкулеза [13]. Все эти данные при первом обращении не были выяснены. Предшествующая флюорография (ККФ) за 2016, 2017 гг. отсутствовала. По данным многих авторов, отмечается, что при туберкулезе у больных ВИЧ-инфекцией могут быть отрицательные пробы с туберкулином и отсутствовать бактериовыделение, что, безусловно, затрудняет диагностику [7]. Единственной жалобой, не характерной для ОРВИ, была одышка. Одышка — одно из клинических проявлений, характерное для диссеминированного туберкулеза, но также эта жалоба характерна и для пневмонии [2].

Дефектом в работе является то, что при первом обращении не были выполнены ККФ и анализ мокроты на МБТ, что связано с отсутствием подозрения на туберкулез при постановке диагноза острой респираторной вирусной инфекции. В перспективе планировалось дообследование пациента в динамике, но пациент не появился у врача в течение 2 месяцев.

При повторном обращении пациента 01.03.2018 г. к участковому терапевту был проведен диагностический минимум и, несмотря на отсутствие МБТ в мокроте методом бактериоскопии, но с учетом положительного результата пробы «Диаскинтест», был сразу назначен молекулярно-генетический метод поиска МБТ, который дал положительный результат и был подтвержден ростом МБТ на жидких средах системы ВАСТЕС. Сроки диагностики туберкулеза и госпитализация пациента в противотуберкулезный диспансер после назначения обследования составили 1 месяц (1.03.2018 – 30.03.2018), что относится к наиболее частым срокам диагностики туберкулеза в общей лечебной сети [3, 4].

Дифференциальная диагностика туберкулеза органов дыхания и внебольничной пневмонии (вирусной или бактериальной этиологии), которая часто наблюдается во время эпидемии гриппа при проведении рентгенографии, бывает затруднена. В результате анализа данных рентгенографии лёгких во время эпидемий гриппа и ОРВИ было отмечено, что наиболее часто на рентгенограммах при внебольничной пневмонии выявлялись зоны ограниченного затемнения низкой интенсивности (в зарубежной литературе обозначаются термином «матовое стекло»), менее часто зоны и очаги высокой интенсивности. Расположены они преимущественно в средних долях, менее часто — в нижних; такая локализация реже наблюдается при туберкулезе [20]. На рисунке 2 представлена рентгенограмма пациента с подтвержденной вирусной пневмонией, вызванной вирусом гриппа H1N1.



Рис. 2. Рентгенограмма пациента с вирусной пневмонией

На рентгенограмме справа в верхних отделах определяются единичные очаги высокой интенсивности с неровным и нечетким контуром, симптомом воздушной бронхографии. В парамедиастинальной области нечетко визуализируются очаги низкой интенсивности (по типу «матового стекла»).

Заключение

Таким образом, рентгенография не всегда точна для однозначного определения той или иной патологии, при неспецифичной картине пациенту необходимо при комплексном обследовании проводить дообследование в виде компьютерной томографии органов грудной клетки.

В период острых респираторных инфекций и эпидемии гриппа необходима настороженность врачей первичного звена по туберкулезу. Надо обращать внимание на факторы риска, при наличии подозрения о возможности инфицирования ВИЧ (потребление инъекционных наркотиков, нахождение в местах лишения свободы) назначать анализ на ВИЧ, при наличии жалоб и подозрения по социальным, эпидемиологическим факторам на туберкулез назначать постановку кожной пробы с препаратом «Диаскинтест» и проводить диагностический минимум на туберкулез с использованием молекулярно-генетических методов (GeneXpert) и посева на жидкие среды ВАСТЕС, проводить компьютерную томографию. Положительные результаты позволят своевременно выявить туберкулез и сократить сроки постановки правильного диагноза.

Литература

1. Васильева, И.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации,

- часть 1. Заболеваемость и распространенность туберкулеза / И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, С.А. Стерликов // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 95 (6). — С. 9–21.
2. Бородулина, Е.А. Диссеминированный туберкулез легких: современные аспекты / Е.А. Бородулина, Е.В. Яковлева // Наука и инновации в медицине. — 2017. — № 2 (6). — С. 39–44.
3. Ташпулатова, Ф.К. Выявление туберкулеза легких в общесоматических лечебных учреждениях / Ф.К. Ташпулатова, А.Н.У. Зиямухамедов, Х.О.К. Ибрагимова // Молодой ученый. — 2017. — № 3 (137). — С. 236–238.
4. Бородулина, Е.А. Проблема диагностики туберкулеза в практике врача-пульмонолога / Е.А. Бородулина, Л.В. Поваляева, Э.В. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Б.Е. Бородулин // Вестник современной клинической медицины. — 2017. — № 10 (1). — С. 89–93.
5. Крылов, В.В. Раннее выявление туберкулеза врачами общей практики / В.В. Крылов, Е.Г. Королюк, А.В. Асеев, С.В. Колбасников // Смоленский медицинский альманах. — 2015. — № 3. — С. 137.
6. Отпущенникова, О.Н. Факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с несвоевременным выявлением туберкулеза / О.Н. Отпущенникова, З.А. Эмиралиева // Смоленский медицинский альманах. — 2015. — № 3. — С. 125–126.
7. Павлушин, А.В. Причины несвоевременного выявления и ошибки диагностики туберкулеза органов дыхания в общей лечебной сети / А.В. Павлушин, М.А. Шарафутдинова, С.Б. Борисова, Р.Ф. Мишанов, Е.В. Медоваров // Туберкулез и социально-значимые заболевания. — 2015. — № 2. — С. 63–64.
8. Тюлькова, Т.Е., Прогностические критерии течения туберкулеза органов дыхания / Т.Е. Тюлькова, А.С. Корначев, Е.В. Кашуба, В.П. Попков, Е.Ю. Шемелова // Фтизиатрия и пульмонология. — 2014. — № 1 (8). — С. 151.
9. Лаушкина, Ж.А. Возможности иммунологических методов в дифференциальной диагностике туберкулеза легких / Ж.А. Лаушкина, В.А. Краснов, Т.И. Петренко // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 95 (4). — С. 26–30.
10. Прилуцкий, А.С., Роговая, Ю.Д. Методы специфической диагностики туберкулеза: современный взгляд на проблему / А.С. Прилуцкий, Ю.Д. Роговая // Наука и инновации в медицине. — 2017. — № 2(6). — С. 44–51.
11. Бородулина, Э.В. Совершенствование организации диагностики туберкулеза в практике участкового терапевта / Э.В. Бородулина, С.А. Суслин // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. — 2017. — № 4. — С. 16–21.
12. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу среди лиц с ВИЧ-инфекцией в Российской Федерации / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. — 2017. — № 95 (3). — С. 13–19.
13. Шугаева, С.Н. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, О.Г. Кошкина, А.Н. Зарбуев, А.С. Унтанова // Туберкулез и болезни легких. — 2018. — № 96 (2). — С. 5–10.
14. Астафьев, В.А. Туберкулез в основных социальных группах риска / В.А. Астафьев, Е.Д. Савилов, С.Н. Жданова, О.Б. Огарков, А.Н. Зарбуев, Е.А. Кичигина // Сибирский медицинский журнал. — 2014. — Т. 129, № 6. — С. 114–117.
15. Бородулина, Е.А. Наркомания, ВИЧ, туберкулез. Особенности мультиморбидности в современных условиях / Е.А. Бородулина, И.Л. Цыганков, Б.Е. Бородулин, Е.С. Вдоушкина // Вестник современной клинической медицины. — 2014. — Т. 7 (№ 4). — С. 18–21.
16. Яковлев, А.А. Злоупотребление алкоголем и ВИЧ-инфекция / А.А. Яковлев, Н.А. Чайка, Д. Келли, В.Б. Мусатов, Ю.А. Амирьян // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 9 (4). — С. С.17–32.
17. Day, E., Strang, J. Outpatient versus inpatient opioid detoxification: a randomized controlled trial. J-Subst-Abuse-Treat, 2011, 40 (1): 56–66.
18. Franken, I.H. A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients Eur-Neuropsychopharmacol, 2004, 14 (6): 503–508.
19. Гуревич, Л.Г. Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких на различных уровнях оказания медицинской помощи / Л.Г. Гуревич, Е.М. Скрыгина, О.М. Залуцкая // Туберкулез и болезни легких. — 2014. — № 1. — С. 15–20.
20. Aviram, G., H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome / G. Aviram et al. // Radiology. — 2010;255(1):252–9.

References

1. Vasil'eva, I.A. Zabolevaemost', smertnost' i rasprostranennost' kak pokazateli bremeni tuberkuleza v regionah VOZ, stranah mira i v Rossijskoj Federacii, chast' 1. Zabolevaemost' i rasprostranennost' tuberkuleza / I.A. Vasil'eva, E.M. Belilovskij, S.E. Borisov, S.A. Sterlikov //Tuberkulez i bolezni legkih. -2017; — №95 (6): - P. 9-21.
2. Borodulina, E.A., Yakovleva, E.V. Disseminirovannyj tuberkulez legkih: sovremennye aspekty. // Nauka i innovacii v medicine. — 2017; -№2 (6): — P. 39-44.
3. Tashpulatova, F.K., Ziyamuhamedov, A.N.U., Ibragimova H.O.K. Vyyavlenie tuberkuleza legkih v obshchesomaticheskikh lechebnyh uchrezhdeniyah.//Molodoj uchenyj. -2017; — №3 (137): — P. 236-238.
4. Borodulina, E.A. Problema diagnostiki tuberkuleza v praktike vracha-pul'monologa /E.A. Borodulina, L.V. Povaly-aeva, E.H.V. Borodulina, E.S. Vdoushkina, B.E. Borodulin // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny -2017; -№10 (1): -P. 89-93.
5. Krylov, V.V. Rannee vyyavlenie tuberkuleza vrachami obshchej praktiki / V.V. Krylov, E.G. Korolyuk, A.V. Aseev, S.V. Kolbasnikov // Smolenskij medicinskij al'manah. -2015; -№3. — P. 137.
6. Otpushchennikova, O.N., EHmiraliev, Z.A. Faktory riska neblagopriyatnyh iskhodov u pacientov s nesvoevremennym vyyavleniem tuberkuleza. //Smolenskij medicinskij al'manah. — 2015; -№3. — P.125-126.
7. Pavlunin, A.V. Prichiny nesvoevremennogo vyyavleniya i oshibki diagnostiki tuberkuleza organov dyhaniya v obshchej lechebnoj seti / A.V. Pavlunin, M.A. SHarafutdinova, S.B. Borisova, R.F. Mishanov, E.V. Medovarov // Tuberkulez i social'no-znachimye zabolevaniya.- 2015;- №2.-P. 63-64.
8. Tyul'kova, T.E., Prognosticheskie kriterii techeniya tuberkuleza organov dyhaniya / T.E. Tyul'kova, A.S.Kornachev, E.V. Kashuba, V.P. Popkov, E.YU. SHe melova // Ftiziatriya i pul'monologiya. -2014; -№1 (8).-P. 151
9. Laushkina, ZH.A., Krasnov, V.A., Petrenko, T.I. Vozmozhnosti immunologicheskikh metodov v differencial'noj diagnostike tuberkuleza legkih.//Tuberkulez i bolezni legkih. -2017;- №95 (4): -P.26-30.
10. Priluckij, A.S., Rogovaya, YU.D. Metody specificheskoy diagnostiki tuberkuleza: sovremennyy vzglyad na problemu.//Nauka i innovacii v medicine. -2017; -№2(6): -P. 44-51.
11. Borodulina, E.H.V., Suslin, S.A. Sovershenstvovanie organizacii diagnostiki tuberkuleza v praktike uchastkovogo tera-

pevta//Byulleten' Nacional'nogo nauchno-issledovatel'skogo instituta obshchestvennogo zdorov'ya imeni N.A. Semashko.- 2017;-№4. — P. 16-21.

12. Nechaeva, O.B. EHpidemicheskaya situatsiya po tuberkulezu sredi lic s VICH-infekciej v Rossijskoj Federacii // Tuberkulez i bolezni legkih. 2017;95(3): -P.13-19.

13. SHugaeva, S.N. Vliyanie VICH-infekcii na napryazhennost' ehpidemicheskogo processa tuberkuleza na territorii vysokogo riska obeih infekcij / S.N.SHugaeva, E.D. Savilov, O.G. Koshkina, A.N. Zarbuev, L.S. Untanova // Tuberkulez i bolezni legkih. 2018;96(2): -P.5-10.

14. Astaf'ev, V.A. Tuberkulyoz v osnovnyh social'nyh gruppah riska / V.A. Astaf'ev, E.D. Savilov, S.N.Zhdanova, O.B. Ogarkov, A.N. Zarbuev, E.L. Kichigina // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2014. V: 129. № 6: - P. 114-117

15. Borodulina, E.A. Narkomaniya, VICH, tuberkulez. Osobennosti mul'timorbidnosti v sovremennyh usloviyah / E.A. Borodulina, I.L. Cygankov, B. E. Borodulin, E.S. Vdoushkina // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2014; V.7 (№ 4):- P.18-21.

16. YAKovlev, A.A. Zloupotreblenie alkogolem i VICH-infekciya / A.A.YAKovlev, N.A.CHajka, D. Kelli, V.B. Musatov, YU.A. Amirhanyan // VICH-infekciya i immunosupressii. 2017;9(4): -P.17-32.

17. Day, E., Strang, J. Outpatient versus inpatient opioid detoxification: a randomized controlled trial. J-Subst-Abuse-Treat, 2011, 40 (1): 56—66. 31

18. Franken, I.H. A role for dopamine in the processing of drug cues in heroin dependent patients Eur-Neuropsychopharmacol, 2004, 14 (6): 503—508.

19. Gurevich, L. G., Skryagina, E. M., Zaluckaya, O.M. Diagnostika i differencial'naya diagnostika tuberkuleza legkih na razlichnyh urovnyah okazaniya medicinskoj pomoshchi // Tuberkulez i bolezni legkih. 2014.№ 1. P.15-20

20. Aviram, G., H1N1 influenza: initial chest radiographic findings in helping predict patient outcome / G. Aviram et al. // Radiology.- 2010;255(1): — P.252—9.

Авторский коллектив

Бородулина Елена Александровна — заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(846)332-57-35, e-mail: borodulinbe@yandex.ru

Инькова Анастасия Тимуровна — клинический ординатор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)332-57-35, e-mail: doc.inkova@gmail.com

Бородулина Эльвира Вячеславовна — очный аспирант кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением Самарского государственного медицинского университета, врач-пульмонолог; тел.: + 7-937-649-81-00, e-mail: eljusha@bk.ru.

Зельтер Павел Михайлович — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом медицинской информатики Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(846)276-77-62, e-mail: pzelter@mail.ru

Маткина Татьяна Николаевна — соискатель кафедры фтизиатрии и пульмонологии Самарского государственного медицинского университета; тел.: 8(846)332-57-35, e-mail: Borodulinbe@yandex.ru

К 100-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА (АМН СССР) РАМН ЕВГЕНИИ ПЕТРОВНЫ ШУВАЛОВОЙ

Евгения Петровна Шувалова родилась 11 ноября 1918 г. в Петрограде в семье служащего. После окончания школы она, следуя своей детской мечте, поступила в 1-й Ленинградский медицинский институт (1 ЛМИ), который с отличием окончила в 1940 г. По распределению Евгения Петровна была направлена в Татарскую АССР, где в те годы свирепствовала эпидемия дифтерии. В Татарстане она была участковым врачом, а затем районным инфекционистом и старшим госсанинспектором нескольких районов республики, практически возглавляя противоэпидемическую деятельность органов здравоохранения региона.

В 1945 г. Евгения Петровна вернулась в родной город и поступила в аспирантуру в альма матер, где выполнила кандидатскую диссертацию, посвященную вопросам диагностики, терапии и профилактики именно дифтерии, стала ассистентом, а затем избрана доцентом кафедры инфекционных болезней и назначена заведующей учебной частью кафедры. В 1963 г. Евгения Петровна защитила докторскую диссертацию по актуальнейшей тогда проблеме иммуногенеза, адекватной терапии и прогнозирования острой дизентерии, открыв тем самым новое направление в научной деятельности её учеников и последователей.

В 1965 г. Евгения Петровна была избрана профессором, а в 1966 г. — заведующей кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии 1 ЛМИ имени академика И.П. Павлова, которой в высшей степени успешно заведовала более 30 лет до 1999 г.

В 1971 г. профессор Е.П. Шувалова стала членом-корреспондентом АМН СССР, а в 1991 г. — действительным членом Российской академии медицинских наук и очень скоро была избрана членом бюро Отделения клинической медицины РАМН.

Евгения Петровна была одним из инициаторов создания Всесоюзного научного общества инфекционистов СССР (затем Ассоциации инфекционистов России) и много лет являлась заместителем председателя этого крупного и плодотворного корпоративного сообщества, одновременно более 30 лет возглавляя Научное общество инфекционистов Ленинграда — Санкт-Петербурга и Ленинградской области, выступала почётным председателем и членом научных обществ ряда зарубежных стран.

Академик Е.П. Шувалова, безусловно, была выдающимся отечественным учёным-инфекциони-



стом. Ее работы и работы её учеников и сотрудников получили широкое признание не только в нашей стране, но и за рубежом. В немалой степени этому способствовала неукротимая энергия, непреклонность и вера в необходимость реализации всех талантов своими молодыми соратниками, что позволило ей добиться в 1971 г. специального постановления Госкомитета по науке и технике Совета министров СССР о создании при возглавляемой ею кафедре проблемной лаборатории аллергологии и иммунологии кишечных инфекций. Под руководством Евгении Петровны сотрудники проблемной лаборатории сделали кафедру безусловным лидером в становлении и развитии экспериментального направления инфектологии, в первую очередь в фундаментальном изучении патогенеза и терапии социально значимых острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов. Именно

здесь были созданы и введены в научный обиход несколько моделей инфекционного и иммунного процессов с использованием клеток и тканей животных и эмбриона человека, что само по себе было исключительным научно-исследовательским достижением, но главное — они обеспечили новые подходы к изучению патогенеза инфекций и на этой основе — к обоснованию рациональных схем лечения больных с возможностью испытания препаратов различного направления и механизма действия — этиотропных и патогенетических. Результаты этих работ стали основой для создания новых иммобилизованных полимерлекарственных комплексов полифункционального назначения, сочетающих антибактериальный, антитоксический и иммуномодулирующий эффекты. Так было заложено новое направление в терапии инфекций — макромолекулярная фармако- и химиотерапия, основоположниками которого стала Е.П. Шувалова в содружестве с заведующим кафедрой медицинской химии 1 ЛМИ им. И.П. Павлова профессором К.А. Макаровым.

Работы лаборатории по внутриклеточному паразитированию шигелл и его роли в патогенезе дизентерии подтвердили на экспериментальном уровне ранее высказанные гипотезы о возможном внутриклеточном паразитировании и размножении шигелл в эпителиоцитах кишечника и доказали их важнейшее и даже доминирующее значение в патогенезе шигеллёзов, что получило широкий резонанс в стране и за рубежом и ныне считается основополагающим и неопровержимым вкладом в учение о шигеллёзах. Такой же фундаментальный характер носили работы Е.П. Шуваловой и сотрудников кафедры о механизмах естественной детоксикации эндотоксина бактерий и уточнению роли клеточных факторов — не только нейтрофилов, но и макрофагов, как интактных, так и стимулированных, что было сделано при шигеллёзах и других кишечных инфекциях впервые и также получило международное признание. Значительным и во многих аспектах приоритетным был вклад академика Е.П. Шуваловой и её учеников и последователей в учение о вирусных гепатитах А, В, С, D и микст-инфекциях, особенно в разделах молекулярных и структурно-функциональных этапов развития различных вариантов гепатитов с оценкой механизмов перестройки гистогематического барьера печени. На клинко-морфологической и биохимической основе были предложены новые подходы к клинко-морфологической и биохимической диагностике каждой из этиологических и клинических форм вирусных гепатитов, в том числе затяжных и хронических, а также их осложнений. Кроме острых кишечных инфекций и вирусных гепатитов, значительное место в научных исследованиях Е.П. Шуваловой всегда занимали

вопросы патогенеза, патоморфоза, своевременной диагностики, органопатологии, саногенеза и совершенствования терапии многих других инфекционных нозологических форм — лептоспироза, иерсиниозов, малярии, дифтерии и пр.

Научные достижения академика Е.П. Шуваловой обобщены более чем в 400 научных работах, 18 монографиях, в главах руководств для врачей, статьях БМЭ (III издание). Большое место в научном творчестве Евгении Петровны занимала выдержавшая несколько изданий монография «Ошибки в диагностике инфекционных заболеваний» — первая и пока единственная в нашей специальности попытка обобщить и философски осмыслить опыт клинической диагностики инфекций непосредственно у постели больного, вскрыть причины диагностических ошибок и предложить пути их преодоления и предупреждения. Книга получила высокую оценку крупнейших интернистов страны, практических врачей-инфекционистов и терапевтов.

Многолетние клинко-экспериментальные изыскания Евгении Петровны в области важнейших проблем общей и частной инфектологии позволили ей совместно с профессором А.Г. Рахмановой выработать научно-организационные принципы, положенные в основу деятельности первого в стране блока, а затем и отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для инфекционных больных. Почти одновременно с этим ей удалось добиться организации тоже первого в стране амбулаторного консультативно-диагностического центра (КДЦ) для больных с инфекциями и/или подозрением на инфекционные заболевания. В 1960–1970-е гг. Евгения Петровна, используя весь свой авторитет и дар убеждения, сумела получить разрешение и немалые средства на реорганизацию и расширение коечного фонда Ленинградской инфекционной больницы им. С.П. Боткина, благодаря чему этот первый и крупнейший в Европе стационар для инфекционных больных обрёл современный облик и безупречное оснащение. Во всём этом академик Е.П. Шувалова предстаёт выдающимся организатором инфекционной службы страны и здравоохранения в целом. Полагаем, что её настойчивая и эффективная деятельность в этом направлении очень способствовала повышению уважения и доверия со стороны медицинского сообщества к инфекционной службе страны.

Одной из самых ярких и, без преувеличения, любимых сторон беспокойной и плодотворной жизни Евгении Петровны была её педагогическая деятельность. Её заслуги в области организации высшего медицинского образования в нашей стране, подготовки врачебных, педагогических и научных кадров для отечественной и многих национальных систем здравоохранения бесспорны

и высоко оценены мировой медицинской общественностью. Более 30 лет академик Е.П. Шувалова возглавляла две учебно-методические комиссии в Учебно-методическом центре по непрерывному медицинскому образованию Министерства здравоохранения страны — по инфекционным болезням и тропическим болезням. Под её руководством и при непосредственном участии более 3 десятилетий составлялись практически все действующие программы и учебные планы по инфекционным болезням для студентов, клинических ординаторов (не только будущих инфекционистов, но и других специалистов — терапевтов, хирургов, акушеров-гинекологов и др.). Более того, в течение нескольких десятилетий все кафедры инфекционных болезней страны строили свою учебно-методическую работу на основе учебника Евгении Петровны «Инфекционные болезни», издающегося до сих пор и переведённого на ряд языков ближнего зарубежья.

Выдающимся достижением Е.П. Шуваловой можно считать обоснование необходимости и организацию преподавания тропических болезней на кафедре инфекционных болезней 1 ЛМИ им. И.П. Павлова, а затем и во всей стране для студентов из афро-азиатских и латиноамериканских стран, а позже и для советских студентов медицинских вузов. Абсолютное лидерство в преподавании этой дисциплины подкрепляет тот факт, что под редакцией Е.П. Шуваловой был создан первый отечественный учебник для студентов «Тропические болезни», выдержавший 5 изданий, переведённый на французский язык и получивший официальную поддержку и высочайшую оценку ВОЗ.

Подготовке и воспитанию кадров — врачебных, педагогических, научных, в том числе и высшего звена, академик Е.П. Шувалова отдавалась со всей страстностью своей натуры, помноженной на трогательную и глубочайшую благодарность своим учителям. Под её руководством и при консультативной помощи выполнено и успешно защищено более 20 докторских и почти 100 кандидатских диссертаций, в том числе иностранными специалистами.

Заслуги Евгении Петровны были по достоинству оценены государством — она стала кавалером двух орденов, награждена многими медалями, знаком «Отличник здравоохранения», многочисленными медалями ВДНХ СССР и почётными грамотами МЗ СССР, АМН СССР и РАМН.

Евгения Петровна была достойнейшим представителем своей эпохи, сформировавшей такую масштабную и незаурядную личность, способную ежечасно и ежеминутно отдавать все свои таланты, способности и силы служению Родине, людям, своей профессии и тем великим целям, которые она ставила перед собой.

Не стало Евгении Петровны в декабре 2003 г., что до сих пор отзывается болью в сердцах всех, кто её знал.

*Коллектив кафедры инфекционных болезней
и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского
государственного медицинского университета им.
академика И.П. Павлова*

*Межрегиональная общественная организация
«Ассоциация врачей-инфекционистов
Санкт-Петербурга и Ленинградской области»*

ХРОНИКА

16–18 мая 2018 г. в Новосибирске состоялся **V Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням**. Следует особенно отметить, что в этом году исполняется 10 лет со дня основания Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням. Время показало жизнеспособность и плодотворность объединения специалистов различных стран в международную общественную организацию для координации усилий и обмена опытом в области борьбы с инфекционными болезнями. К настоящему времени в Обществе активно сотрудничают ученые и практические врачи из России, Беларуси, Украины, Казахстана, Узбекистана, Кыргызстана, Молдовы, Италии и Монголии. В последние годы деятельность Общества все больше привлекает врачей самых разных медицинских специальностей: терапевтов, педиатров, гастроэнтерологов, хирургов, реаниматологов, клинических фармакологов, иммунологов, микробиологов, эпидемиологов. География мероприятий Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням — Санкт-Петербург (2010, 2016), Калининград (2011), Астана (2012, 2013, 2017), Екатеринбург (2014, 2017), Шымкент (2014), Бишкек (2014), Алматы (2015), Ош (2015), Иркутск (2015), Ливадия (2015), Сочи (2016, 2017) — свидетельствует о глубокой заинтересованности в их проведении медицинской общественности в различных странах и регионах России. V Конгресс Общества прошел в Новосибирске, одном из самых крупных научных и культурных центров Российской Федерации, имеющим давнюю историю и достижения в развитии здравоохранения и медицинской науки.

Организаторами Конгресса выступили Министерство здравоохранения Российской Федерации, Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням, Министерство здравоохранения Новосибирской области, Новосибирский государственный медицинский университет, Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье».

Конгресс открыл академик РАН — Президент Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» Юрий Владимирович Лобзин.



В церемонии открытия приняли участие специалисты из России и стран ближнего зарубежья (Казахстана, Узбекистана, Молдавии, Беларуси, Украины) — директора, заведующие отделами, лабораториями, сотрудники научно-исследовательских институтов; главные специалисты федеральных округов; заведующие и сотрудники кафедр медицинских вузов; руководящий состав лечебных учреждений и практикующие врачи, аспиранты, ординаторы, интерны.



По окончании церемонии открытия состоялось пленарное заседание, в рамках которого прозвучали следующие доклады:

Лобзин Ю.В. Вакцинопрофилактика инфекционных болезней: вызовы и достижения;



Сидоренко С.В. Глобальные и региональные тенденции распространения антибиотикорезистентности



Жганов К.В. Медицинская помощь инфекционным больным в экстремальных ситуациях



Семенов В.М. Молекулярно-генетические методы в диагностике и лечении инфекционных болезней

По завершении пленарного заседания научная программа Конгресса продолжилась в формате секционных заседаний в конференц-залах гостиниц «Азимут» и «Domina».



Распределение участников Конгресса по территориальному признаку



Распределение участников Конгресса по специализациям

Тематика научной программы секционных заседаний первого дня Конгресса: вакциноуправляемые инфекции вне рамок основной части национального календаря профилактических прививок; новые подходы к этиотропному лечению вирусных инфекций; нейроинфекции; вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции; иммунологические аспекты инфекционных заболеваний; кишечные инфекции; тропические и паразитарные инфекции; специальные лекции: «Поражения центральной нервной системы при паразитарных болезнях», «Нерешенные вопросы частной вакцинологии», «От инфекции через гомеостатическую пролиферацию к персистирующему иммунодефициту».

Также в рамках научной программы первого дня работы конгресса было представлено 18 постерных докладов. Работы были оценены конкурсной комиссией конгресса, а докладчики, представившие свои доклады в формате постеров, были награждены дипломами.

Тематика научной программы секционных заседаний второго дня Конгресса: грипп и ОРЗ; вирусные гепатиты; ВИЧ-инфекция; клещевые инфекции; актуальные вопросы патогенетической терапии ин-

фекционных заболеваний; специальные лекции: «Рациональная терапия острых респираторных вирусных инфекций», «Миграция и инфекции», «Практические подходы к терапии ХГС 1 генотипа».

Особенностью V Конгресса явилось проведение в его рамках во второй и третий день работы сборов главных инфекционистов и санитарных врачей военных округов и флотов. Военные специалисты приняли участие в работе научных сессий, а участники Конгресса смогли познакомиться с вопросами оказания медицинской помощи инфекционным больным в Вооруженных силах РФ.

В завершение научной части второго дня работы Конгресса прошло общее собрание членов Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням», на котором был заслушан и обсужден отчетный доклад президента общества, был выбран новый состав президиума и президент общества. Единогласным решением общего собрания президентом Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням на 2 года избран академик РАН профессор Юрий Владимирович Лобзин.

Тематика научной программы секционных заседаний третьего дня Конгресса: вирусные инфекции, актуальные проблемы фтизиатрии, герпесвирусные инфекции, гельминтозы, вакцинопрофилактика, бактериальные инфекции, актуальные вопросы современной эпидемиологии.

В рамках Конгресса состоялись: пленарное заседание — 1, секционных заседаний — 32, специальных лекций — 6, мастер-классов — 3, круглых столов — 5. Было заслушано 128 докладов. Всего в Конгрессе приняли участие 620 человек.

Следует отметить большой интерес к конгрессу среди специалистов смежных специальностей, таких как: биология, вирусология, гастроэнтерология, гепатология, гинекология, дерматовенерология, кардиология, микробиология, неврология и др.

В рамках мероприятия состоялась выставка ведущих российских и иностранных производителей лекарственных препаратов и диагностического оборудования. Всего в работе выставки приняли участие 21 экспонент.

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

13 июня 2018 г. в Москве состоялось **междисциплинарное совещание специалистов, посвященное актуальной теме: «Нерешенные вопросы эпидемиологии коклюша в РФ и новые возможности его вакцинопрофилактики»**. В совещании приняли участие 25 ведущих российских специалистов — эпидемиологов, микробиологов, инфекционистов, педиатров, представляющих практическое здравоохранение, научные и образовательные учреждения, занимающиеся вопросами вакцинопрофилактики. Основным вопросом совещания стало обсуждение новых подходов к вакцинопрофилактике коклюшной инфекции.

Совещание открыл академик РАН Н.И. Брико — заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. Сеченова (ПМГМУ), главный эпидемиолог Минздрава России, который определил нерешенные вопросы надзора за коклюшем и его профилактики: несмотря на высокий охват первичной вакцинацией против коклюшной инфекции, в последние годы в РФ отмечается рост заболеваемости. Сложившаяся ситуация объясняется ограниченным влиянием существующих АКДС-вакцин на эпидемический процесс, что связано со снижением иммунитета через 5–6 лет после вакцинации. При этом заболеваемость коклюшем, очевидно, недооценена из-за низкой чувствительности культурального метода диагностики и ограниченного использования ПЦР-диагностики, что приводит к отсутствию достоверных данных о распространенности коклюша среди населения.

Профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины ПМГМУ А.Я. Миндлина отметила, что с 2008 г. наблюдается неуклонный рост заболеваемости коклюшем, что свидетельствует об эпидемическом неблагополучии по этой инфекции. Постоянно сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости у детей до 1 года, увеличение заболеваемости детей в возрасте 7–14 лет свидетельствуют об активной циркуляции коклюшного микроба в популяции. Истинная заболеваемость коклюшем у детей дошкольного, школьного возраста и взрослых остается недооцененной из-за преобладания легких и стертых форм заболевания, низкой чувствительности

бактериологического метода подтверждения диагноза, а также ограниченного применения ПЦР-диагностики и серологического метода (ИФА), предусмотренных СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша».

Результаты многолетнего комплексного эпидемиологического изучения противокклюшного иммунитета у детей различных возрастов, проведенного в Московской области в 2003–2014 гг., которые представил на совещании А.А. Басов — к.м.н., руководитель лаборатории эпиднадзора за дифтерией и коклюшем МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, показали, что на фоне снижения заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах произошло изменение эпидемиологической значимости лиц разного возраста в поддержании эпидемического процесса — у детей в раннем школьном и подростковом возрасте противокклюшный иммунитет формируется в основном в результате естественной иммунизации. Так, в группе детей дошкольного возраста, привитых против коклюша, доля серопозитивных составляла 60–70%. Среди детей раннего школьного возраста доля серопозитивных не превышала 30%, но к подростковому возрасту она вновь увеличивалась до 85%. Это свидетельствует о том, что в формировании популяционного иммунитета значимую роль играет инфекционный процесс. Результаты серологических исследований, проведенных среди детей, не имевших в анамнезе клинических проявлений коклюшной инфекции, тем не менее, свидетельствовали о перенесенном заболевании в течение последних 12 месяцев, что лишь подтверждает гипотезу о гиподиагностике коклюша.

Подобные данные получены и в Санкт-Петербурге Н.Н. Куровой — к.м.н., старшим научным сотрудником НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, представившей результаты исследования поствакцинального иммунитета против коклюша у детей 3–13 лет. Минимальный возраст детей, получивших курс первичной вакцинации как цельноклеточной, так и бесклеточной коклюшной вакциной, и имевших серологические признаки недавно перенесенного коклюша, составлял 6 лет. Через 6–7 лет после вакцинации число детей с признаками перенесенной инфекции нарастало. Увеличение доли детей и подрост-

ков в общей структуре заболеваемости коклюшной инфекцией создает предпосылки к распространению инфекции, поддерживает циркуляцию возбудителя в популяции. Поэтому считается оправданным введение дополнительной ревакцинирующей дозы против коклюша в возрастных группах 6–7 и 14 лет.

Коклюшная инфекция имеет большую медицинскую и социальную значимость. Об этом говорили в своих выступлениях ведущие специалисты Москвы и Санкт-Петербурга к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии НМИЦ здоровья детей М.В. Федосенко и д.м.н., профессор, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций ДНКЦИБ И.В. Бабаченко. Коклюш по-прежнему остается распространенной бактериальной инфекцией, которая нередко протекает у детей в тяжелой форме и приводит к развитию осложнений. Особенно опасен коклюш для детей первых месяцев жизни — у них часто наблюдаются приступы апноэ, пневмония и бронхопневмония, ателектазы, судороги, энцефалопатия. В этой же группе отмечаются и самые высокие показатели летальности от коклюшной инфекции. Однако и у детей старшего возраста коклюш может протекать тяжело, осложняясь пневмонией, нарушением сердечной деятельности при тяжелом течении пневмонии, отитом, коллапсом, грыжами, коллаптоидными состояниями и гипоксическим отеком мозга с вклиниванием ствола.

По данным профессора кафедры детских болезней ПМГМУ А.Б. Малахова, в группе особого риска по коклюшу находятся дети с заболеваниями лёгких, особенно с бронхиальной астмой. Хроническое аллергическое воспаление бронхов и бронхиальная гиперреактивность приводят к структурным изменениям дыхательных путей, избыточной продукции слизи и повреждению дыхательного эпителия, в результате чего происходит ослабление защитного барьера дыхательных путей и повышается восприимчивость к инфекции. Вместе с тем, доказано и обратное: заражение коклюшем отягощает течение бронхиальной астмы, приводит к ухудшению симптомов болезни — удлинению периодов затрудненного дыхания, увеличению частоты ночных приступов, требующих дополнительного использования препаратов неотложной терапии.

В. К. Таточенко — д.м.н., профессор, советник директора НМИЦ здоровья детей, обратил внимание экспертов на то, что рост распространения коклюшной инфекции отмечается в большинстве стран мира независимо от типа применяемых для иммунизации вакцин, что связано с угасанием прививочного иммунитета, накоплением в попу-

ляции (через десятилетия внедрения массовой вакцинации) неиммунных — ранее привитых и не болевших коклюшем лиц, нарастающим снижением охвата прививками в последнее пятилетие. По мнению эксперта, охват прививками против коклюша в РФ не дает реальной картины по той причине, что официальный показатель охвата вакцинацией в декретированные Национальным календарем профилактических прививок (НКПП) сроки, приближающийся к 100%, рассчитывается по отношению к плану прививок, а не к контингенту, подлежащему иммунизации. Эксперт отметил, что особенно настораживает сохранение высокой заболеваемости и смертности от коклюша среди детей первых месяцев жизни, что отражает отсутствие контроля за инфекцией среди подростков и взрослых и актуализирует изучение опыта вакцинации беременных. Согласно обзору международной практики вакцинопрофилактики, 2-я ревакцинация против коклюша в возрасте 4–7 лет включена в календари 51 страны (включая США, Канаду, большинство Европейских стран, ряд стран СНГ), 3-я ревакцинирующая доза в возрасте 9–17 лет включена в календари 39 стран. Данные эпиднадзора, полученные из этих стран, свидетельствуют, что 2-я ревакцинация против коклюша в возрасте 4–7 лет оказывает существенный эпидемиологический эффект, снижая заболеваемость в возрастной группе детей 4–10 лет, а также за счет непрямого популяционного эффекта и у детей 1-го года жизни. Вторая ревакцинация проводилась и в СССР, но была отменена в 1980 г. ввиду низкой заболеваемости в результате массовой вакцинации.

Подходы к иммунопрофилактике коклюшной инфекции в Российской Федерации осветила в своем выступлении д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ДНКЦИБ С. М. Харит. В России вакцинация от коклюша, дифтерии и столбняка и плановые ревакцинации от дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок. Однако вторая ревакцинация против коклюша на данный момент не предусмотрена. Рациональность проведения второй ревакцинации дошкольников против коклюша обоснована тем, что поствакцинальный иммунитет начинает снижаться примерно через 1–3 года после последней дозы курса прививок. В странах, где вторая ревакцинация не включена в программы иммунизации, коклюш остается распространенной инфекцией среди детей 4–10 лет, которые являются источником заражения для непривитых или не привитых по полной схеме детей первого года жизни. По мнению С.М. Харит, за-

регистрированные в РФ препараты для проведения вакцинации и ревакцинации против коклюша позволяют прививать детей разного возраста и с разным прививочным анамнезом. По мнению эксперта, в первую очередь, в ревакцинации против коклюша нуждаются: пациенты (дети и взрослые) с хронической бронхолёгочной патологией, бронхиальной астмой, с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями; дети, ранее первично привитые бесклеточными вакцинами; дети из многодетных семей; дети разного возраста, проживающие в закрытых учреждениях; взрослые — сотрудники учреждений медицинского, образовательного, социального профиля, интернатов, в том числе с круглосуточным пребыванием; взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и непривитые младенцы до 1 года; женщины, планирующие беременность.

Д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний НИИВС им. И.И. Мечникова М.П. Костинов в своем выступлении также подчеркнул необходимость и целесообразность проведения ревакцинаций от коклюша лицам с хроническими заболеваниями и иммунодефицитными состояниями. М. П. Костинов также подчеркнул, что основные преимущества внедрения плановых возрастных ревакцинаций от коклюша, — это снижение заболеваемости у детей дошкольного и школьного возраста, подростков и взрослых, а также формирование популяционного иммунитета, что в свою очередь снизит риск передачи инфекции детям 1-го года жизни.

Доклады региональных специалистов: д.м.н., профессора, заведующего кафедрой эпидемиологии ПГМУ им. академика Вагнера И.В. Фельдблюм (г. Пермь), д.м.н., заведующего кафедрой детских болезней лечебного факультета Тюменского ГМУ О.А. Рычковой (г. Тюмень), д.м.н., профессора кафедры инфекционных болезней НГМУ И.Я. Извековой (г. Новосибирск), д.м.н., профессора, заведующего кафедрой детских инфекционных болезней РМАПО Л.Н. Мазанковой (Москва) были посвящены вопросам организации вакцинопрофилактики на соответствующих территориях. Специалисты делились успешным опытом внедрения региональных программ иммунизации, расширенных за счет включения в них прививок против коклюша ацеллюлярной вакциной и других актуальных детских инфекций. Участники встречи выразили единодушное мнение о том, что региональные программы иммунизации являются действенным инструментом повышения охвата населения профилактическими прививками, и их реализация — эффективный способ борьбы с инфек-

ционной заболеваемостью. Эксперты отметили, что максимальный эпидемиологический эффект от введения в региональные программы иммунизации ревакцинаций против коклюша обеспечит тактика иммунизации всей когорты детей 6—7 лет на территориях с наиболее высокой заболеваемостью этой инфекцией, либо ревакцинация лиц из групп эпидемиологического и социального риска.

Дальнейшее расширение Национального календаря профилактических прививок, включая и вакцинацию против коклюша, затруднительно без широкого использования комбинированных вакцин. В связи с отсутствием доступных на сегодняшний день отечественных вакцин, содержащих ацеллюлярный коклюшный компонент, эксперты оценили позитивно тот факт, что в 2016 г. в РФ зарегистрирована комбинированная вакцина Адасель (регистрационное удостоверение ЛП 003707 от 28.06.2016), предназначенная для проведения ревакцинации против коклюша (бесклеточный компонент), дифтерии (уменьшенное содержание антигена) и столбняка лиц в возрасте от 4 до 64 лет. Вакцина Адасель с успехом используется в мировой практике с 1999 г., зарегистрирована в 67 странах мира и хорошо изучена в ходе клинических исследований с участием более 20 тыс. человек.

Участники совещания пришли к выводу о том, что оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности, предотвращению экономических потерь от коклюшной инфекции является проведение первичной вакцинации, обеспечивающей максимальный охват профилактическими прививками детей первых двух лет жизни, а также внедрение в практическое здравоохранение второй обязательной ревакцинации когорты детей 6—7 лет и последующих ревакцинаций для детей 14 лет, подростков и взрослых с 18 лет — каждые 10 лет с момента последней ревакцинации. С точки зрения сокращения затрат на дополнительное медицинское обслуживание оптимально совмещать ревакцинации против коклюша с ревакцинацией против дифтерии и столбняка, то есть в сроки, декретированные Национальным календарём профилактических прививок.

Особое внимание в ходе совещания эксперты уделили обсуждению набирающей обороты антипрививочной пропаганды, которая на удивление хорошо организована и приводит к росту числа пациентов, отказывающихся от проведения профилактических прививок. Эта опасная тенденция грозит новыми вспышками инфекционных болезней, включая в том числе и те, которые в течение многих лет не встречались в нашей стране благодаря массовой вакцинации. Опыт показывает, что вспышки инфекционных заболеваний неизбежно

возникают при снижении охвата прививками менее 70% населения.

Обсудив проблемы организации профилактики коклюшной инфекции, участники совещания экспертов сформулировали ряд положений, на которые следует еще раз обратить внимание федеральных и региональных органов здравоохранения:

- Коклюшная инфекция является актуальной проблемой здравоохранения для многих стран мира, включая Россию.

- В РФ наиболее значимой группой риска по заболеваемости коклюшем остаются дети первого года жизни, у которых регистрируются наиболее высокий уровень летальных исходов.

- Коклюш — инфекция, управляемая средствами специфической профилактики. Между тем при удовлетворительном общем охвате детей в возрасте 1–2 лет первичным вакцинальным комплексом своевременность их иммунизации в декретированные Национальным календарём профилактических прививок сроки остаётся невысокой вследствие медицинских отводов и отказов от вакцинации.

- Основными источниками коклюшной инфекции для маленьких детей являются родители и старшие дети, у которых вакцинация против коклюша была проведена 5–7 лет назад (они становятся восприимчивыми к коклюшу, более половины случаев коклюша зарегистрировано у детей 3–14 лет).

С целью оптимизации мероприятий по контролю за коклюшной инфекцией предложить:

1. Министерству здравоохранения РФ рассмотреть вопросы:

- о расширении использования многокомпонентных педиатрических вакцин с бесклеточным коклюшным компонентом, которые в настоящее время применяются только в определенных группах в рамках НКПП (2017 г.) для повышения своевременности вакцинации детей против коклюша в декретированные Календарём прививок сроки (3–4, 5–6–18 мес.);

- о включении в НКПП по эпидемическим показаниям ревакцинации против коклюша лиц из групп риска, дошкольников, подростков, взрослых для правового обоснования региональных программ по иммунизации против коклюша;

- о поэтапном включении ревакцинации против коклюша детей 6–7 и 14 лет в Национальный календарь профилактических прививок в сроки ревакцинации АДС-М, в связи с активизацией эпидемического процесса и увеличением доли детей старшего дошкольного и школьного возрас-

та среди заболевших. На первом этапе возможно введение возрастной ревакцинации детей, подростков и взрослых из группы риска (с ХВЗЛ, БА, ИД). В последующем внедрить вторую и третью ревакцинацию от коклюша детей 6–7-летнего и 14-летнего возраста;

- о распространении в других регионах опыта Свердловской, Челябинской, Омской, Тюменской, Тульской, Ярославской областей и Пермского края по иммунизации против коклюша детей, подростков и взрослых групп риска, а также всех детей дошкольного и школьного возрастов:

- группы социального риска: дети в возрасте 6–7 лет с хроническими бронхолегочными заболеваниями (в первую очередь, с бронхиальной астмой); пациенты с первичным и вторичным ИД, включая ВИЧ-инфицированных (В.23) и онкологических больных;

- группы эпидемиологического риска: дети в возрасте 6–7 лет учреждений круглосуточного пребывания (детские дома, дома ребенка, школы-интернаты, учреждения с постоянным пребыванием детей и т.д.); персонал детских учреждений с круглосуточным пребыванием детей (особенно детей в возрасте до 1 года); медицинские работники и медицинский персонал, контактирующий с новорожденными (сотрудники отделений неонатологии и патологии новорожденных, детских поликлиник);

- учителя начальных классов школ; персонал детских дошкольных образовательных учреждений; медицинский персонал, вновь устраивающийся на работу на отделения стационаров, где лечат больных с заболеваниями респираторного тракта (педиатрического, терапевтического, инфекционного, пульмонологического профиля);

- изучить возможность и эффективность защиты детей первых месяцев жизни от коклюша путём вакцинации беременных;

- с целью противодействия антипрививочному лобби внедрить в регионах программу риск-коммуникации по обеспечению эпидемиологической настороженности к коклюшной инфекции и приверженности к вакцинопрофилактике врачей первичного звена здравоохранения.

2. Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека и Министерству здравоохранения РФ:

- провести пересмотр нормативных документов, определяющих систему эпидемиологического надзора (мониторинг привитости, серологический мониторинг) и контроля (стандартизация диагностики, вопросы планирования вакцинопрофилакти-

тики, противоэпидемические мероприятия) коклюшной инфекции с учетом современной эпидемиологической ситуации и новых возможностей иммунизации;

— поручить главным специалистам подготовить и разослать по регионам информационное письмо о возможных схемах иммунизации против коклюша с учетом зарегистрированных на территории РФ вакцин, а также необходимости реализации,

действующих СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша» для объективной оценки эпидситуации, предусматривающих применение высокочувствительных лабораторных методов диагностики коклюша (ПЦР) — во всех регионах;

— изучить истинный охват прививками от коклюша детского населения в разных регионах;

— проводить выборочное изучение заболеваемости.

Подготовил к.м.н. В.М. Волжанин

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие **правила оформления статей**.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости предоставляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или уже отправленных в другие редакции.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. **Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.**

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New

Roman, кеглем 14, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать в электронном виде по адресу: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru 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. Подписанные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: 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: гематозэнцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплан-тов». — М.: Наука, 2003. — С. 17 — 19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4 — 14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. 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, Gerds 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. *Meditinskaya 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 lecheniya pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskiy monitoring vozбудителей острых кишечных инфекций у взрослых 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: Guerri 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).

столбняк
дифтерия
АДС

коклюш
Бк = АДАСЕЛЬ

От
производителя
ПЕНТАКСИМ®6

Первая в России комбинированная вакцина для ревакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка для детей с 4 лет, подростков и взрослых



Включает **уменьшенное содержание дифтерийного анатоксина** и **бесклеточного коклюшного компонента**, столбнячный компонент, что позволяет проводить профилактику этих актуальных инфекций детям дошкольного, школьного возраста и взрослым¹

Может использоваться для ревакцинации против дифтерии и столбняка в 6-7 и 14 лет в соответствии со сроками Национального календаря прививок и для дополнительной защиты против коклюша^{1,2,3}

Можно применять одновременно с вакциной против гриппа¹

Программы ревакцинации против коклюша **доказали свою эпидемиологическую эффективность** в снижении общей и младенческой заболеваемости коклюшем во многих странах⁴

Продemonстрировала **хороший профиль безопасности и иммуногенности** в клинических исследованиях, имеет 17-летний опыт применения в мире и зарегистрирована в 67 странах⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА АДАСЕЛЬ¹

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная). **РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** ЛП-003707. **СОСТАВ:** одна доза вакцины (0,5 мл) содержит: активные вещества: столбнячный анатоксин, адсорбированный — 5 Лf (более 20 МЕ); дифтерийный анатоксин, адсорбированный — 2 Лf (более 2 МЕ); бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая: коклюшный анатоксин (КА), адсорбированный — 2,5 мкг, филаментозный гемагглютинин (ФГА), адсорбированный — 5 мкг; агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные — 5 мкг; пертактин (ПРН), адсорбированный — 3 мкг. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** ревакцинация против столбняка, дифтерии и коклюша у лиц в возрасте от 4 до 64 лет. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** анафилактические реакции в анамнезе на лекарственные препараты, содержащие дифтерийный, столбнячный анатоксин и коклюшную вакцину; энцефалопатия (например, кома, нарушения сознания, повторные судороги) в течение 7 дней после введения вакцины, содержащей коклюшный компонент, если не установлена другая причина; прогрессирующие неврологические заболевания, неконтролируемая эпилепсия или прогрессирующая энцефалопатия; острые инфекционные и неинфекционные заболевания; обострения хронических заболеваний являются временными противопоказаниями (в таких случаях вакцинация проводится после выздоровления или в период ремиссии). При тяжелых ОРВИ, острых кишечных заболеваниях и других состояниях, вакцинация проводится сразу после нормализации температуры. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** побочные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с системно-органным классом и частотой встречаемости. Частоту встречаемости определяют на основании следующих критериев: очень часто ($\geq 10\%$; «оч»), часто ($\geq 1\%$ до $< 10\%$; «ч»), редко ($\geq 0,1\%$ до $< 1\%$; «р»), очень редко ($< 0,1\%$; «о»). **РЕАКЦИИ В МЕСТЕ ИНЪЕКЦИИ:** «оч»: боль, отек, покраснение. **СИСТЕМНЫЕ РЕАКЦИИ:** «оч»: головная боль, тошнота,¹ диарея, анорексия,¹ миалгия,^{2,3} боль в мышцах или мышечная слабость,^{2,3} отеки в области суставов,^{2,3} общее недомогание, озноб.² «ч»: лихорадка, тошнота,¹ рвота, кожная сыпь, миалгия,¹ боль в мышцах или мышечная слабость,¹ отеки в области суставов,¹ озноб,^{1,3} увеличение подмышечных лимфатических узлов. **ПРИМЕЧАНИЕ:** отмечалась в следующих возрастных группах: ¹ - дети, ² - подростки, ³ - взрослые. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от 2 до 8 °С. Не замораживать. Для ознакомления со способом применения и дозами, с мерами предосторожности при применении, с побочными реакциями, возникающими нечасто, редко и очень редко, с особыми указаниями, а также с другой необходимой информацией обратитесь к тексту полной официальной инструкции по применению лекарственного препарата.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел: (495) 721-14-00, факс (495) 721-14-11, www.sanofi.ru, www.privivka.ru

1. Адаптировано из инструкции по медицинскому применению препарата Адасель ЛП-003707 от 28.06.2016. 2. Информационное письмо ФГБУ НИИДИ ФМБА России №01-21/1258 от 10.10.2016 «О заболеваемости коклюшем в РФ и новых возможностях его вакцинопрофилактики». 3. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями и дополнениями)». 4. Zerp F, Heininger U, Mertsola J et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. Lancet Infect Dis 2011; 11(7):557-570. 5. Adacel product monograph, 2012. URL: https://www.vaccineinformationcanada.com/document.cfm?file=adacel_e.pdf (по состоянию на 26.06.2018). 6. Инструкция по медицинскому применению препарата Пентаксим® ЛП-005121/08 от 30.03.2018.

privivka.ru
сайт о вакцинах и вакцинации

SANOFI PASTEUR

МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.