

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

ЮБИЛЕЙНЫЙ ВЫПУСК
10 ЛЕТ

Том 10 №4, 2018

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, № 4, 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 Папатеодоридис Дж. (Греция)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)
академик РАН
д.м.н. профессор Покровский В.И. (Москва)
профессор Прати Д. (Италия)
д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)
академик РАН
д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)
д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)
академик РАН
д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)
иностраный член РАН
профессор Франко де Роза (Италия)
к.м.н. профессор Широкова В.И. (Москва)

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. Издаётся 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)

СОДЕРЖАНИЕ

Передовая статья

- Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М.,
Карякин С.С., Саулевич А.В., Лобзин Д.Ю.,
Яременко М.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Карев В.Е.,
Захаркив Ю.Ф., Буланьков Ю.И.*
Элиминация HCV-инфекции: история
с продолжением.....6

Обзор

- Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А.*
Целесообразность и перспективы
вакцинопрофилактики коклюша
без возрастных ограничений14

Оригинальное исследование

- Колобов А.В., Карев В.Е.*
Вирусные плацентиты: морфологические
особенности и возможности верификации24
- Кичатова В.С., Карлсен А.А., Исаева О.В., Солонин С.А.,
Малинников Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И.*
Лекарственно-резистентные варианты ВГС
субтипа 1b, циркулирующие на территории
Российской Федерации: анализ аминокислотных
мутаций в белках NS5a и core30
- Кравченко А.В., Куимова У.А., Ефремова О.С.,
Иванова Э.С., Попова А.А.*
Сравнение эффективности и безопасности схем
антиретровирусной терапии первой линии,
включавших фосфазид или тенофовир37
- Попова Л.Л., Константинов Д.Ю., Стребкова Е.А.,
Васильев С.Ю., Константинова Е.А., Голик О.О.,
Киндалова Е.С., Новикова А.Ф.*
Клинико-лабораторная и иммунологическая
характеристика больных компенсированным циррозом
печени в исходе хронического гепатита С на фоне
лечения препаратом прямого противовирусного
действия паритапревир/ ритонавир/омбитасвир/
дасабувир42
- Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Валишин Д.А.,
Хасанова Г.М., Яппаров Р.Г.*
Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия
при геморрагической лихорадке с почечным
синдромом48
- Дунаева Н.В., Колпашчикова Е.Ю., Романова С.Ю.,
Кижло С.Н., Лапин С.В., Гусев Д.А.*
Терапия препаратами прямого противовирусного
действия хронического гепатита С, осложнённого
развитием смешанной криоглобулинемии53
- Ермоленко К.Д., Гончар Н.В.,
Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В.*
Сравнение информативности шкал Везикари и
Кларка для определения тяжести вирусных кишечных
инфекций и прогнозирования их исходов у детей64

CONTENTS

Editorial

- Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zaharenko S.M.,
Karyakin S.S., Saulevich A.V., Lobzin D.Yu.,
Yaryemenko M.V., Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Karev V.E.,
Zaharkiv Yu.F., Bulan'kov Yu. I.*
Elimination of HCV-infection:
a history with continuation.....6

Review

- Mikheeva I.V., Saltykova T.S., Mikheeva M.A.*
Expediency and prospects of a vaccinal prevention
of whooping cough without age restrictions14

Original Research

- Kolobov A.V., Karev V.E.*
Viral placentitis: morphological features
and verification possibilities.....24
- Kichatova V.S., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Solonin S.A.,
Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.*
Drug resistant variants of hepatitis C virus genotype 1b
in Russia: analysis of aminoacid substitutions in NS5a
and core proteins30
- Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Efremova O.S.,
Ivanova E.S., Popova A.A.*
Comparison of efficacy and safety of antiretroviral
first-line therapy with phosphazideorpdf.....37
- Popova L.L., Konstantinov D.Yu., Strebkova Ye.A.,
Vasiliev S.Yu., Konstantinova Ye.A., Golik O.O.,
Kindalova Ye.S., Novikova A.F.*
Clinico-laboratory and immunological characteristics
of patients with compensated cirrhosis of the liver in
the outcome of chronic hepatitis C on the background
of treatment with a direct antiviral drug paritrapeprir/
ritonavir/ombitasvir/dasabuvir42
- Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Valishin D.A.,
Khasanova G.M., Yapparov R.G.*
Thrombocytopenia and endothelial dysfunction
in hemorrhagic fever with renal syndrome48
- Dunaeva N.V., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu.,
Kizhlo S.N., Lapin S.V., Gusev D.A.*
Treatment of the chronic hepatitis C complicated by mixed
cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents53
- Ermolenko K.D., Gonchar N.V.,
Behтерева M.K., Lobzin Yu.V.*
Comparison of Vezikari and Clark scale for determination
of viral intestinal infections severity and predicting
their outputs in children64

Фомина М.Ю., Титова М.А.
Цереброваскулярные расстройства у детей
с перинатальной ВИЧ-инфекцией: клинические
и лучевые аспекты.....72

Бондаренко А.А., Хорошун Ю.Н., Барамзина С.В.,
Завражных Ю.С., Ренжина Т.В.
Особенности клинического течения микст-инфекции
иерсиниоза с острым вирусным гепатитом А и Е78

Шарипова Е.В., Бабаченко И.В.,
Левина А.С., Григорьев С.Г.
Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей
в стационарных условиях82

Кульчавеня Е.В.
Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру
внегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем
Востоке89

Санникова И.В., Махиня О.В., Ковалевич Н.И.,
Саркисян Н.С., Титоренко М.В.
Липополисахарид-связывающий белок, неоптерин
и интерферон-γ как показатели активности
воспаления у больных острым бруцеллёзом.....96

Нечаев В.В., Яковлев А.А., Усков А.Н., Бобурина Л.Е.,
Лаврова Н.В., Погромская М.Н., Асланов Б.И.,
Шапарь А.О., Павленко С.В., Пожудаева Л.Н.,
Иванов А.К., Кравцова А.И., Лепник С.А., Витович Е.И.,
Федуняк М.И.
Актуальные природно-очаговые инфекции,
передаваемые клещами, в Санкт-Петербурге104

Эпидемиология

Ланцов Е.В., Петров А.В., Мощенко С.В., Кузин А.А.,
Гончаров Г.В., Колосовская Е.Н.
Значение лабораторного мониторинга
опасных инфекционных заболеваний в аспекте
противоэпидемической защиты при чрезвычайных
ситуациях биолого-социального характера116

Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А.,
Розаева Н.Р., Канаева О.И., Зверев В.В., Созонов Д.В.,
Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Ермакова М.В.,
Камынина Л.С., Петухова М.Б., Грицай А.Б.,
Новикова Н.А.
Заболеемость энтеровирусной инфекцией
и особенности циркуляции неполиомиелитных
энтеровирусов на некоторых территориях России
в 2017 году124

Клинический случай

Рымаренко Н.В., Бобрышева А.В., Крюгер Е.А.,
Халилов Э.Я.
Гангренозная эктима — фатальная форма
синегнойной инфекции у ребенка восьми месяцев ..134

Алексеева Т.М., Скрипченко Н.В., Лобзин С.В.,
Демешонков В.С., Юркина Е.А., Назаров В.Д., Лапин С.В.
Трудности диагностики бокового амиотрофического
склероза у ВИЧ-инфицированного пациента139

Fomina M.Yu., Titova M.A.
Cerebrovascular disorders in children with perinatal
HIV infection: clinical and radiation aspects.....72

Bondarenko A.L., Khoroshun Yu.N., Baramzina S.V.,
Zavrazhnyh Yu.S., Renzhina T.V.
Mixed infections yersiniosis with acute viral
hepatitis A and E78

Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigoriev S.G.
Antiviral therapy of acute respiratory viral infection
and influenza in children in a hospital82

Kulchavenya E.V.
The impact of HIV infection on spectrum
of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East89

Sannikova I.V., Mahinja O.V., Kovalevich N.I.,
Sarkisjan N.S., Titorenko M.V.
Lipopolysaccharide-binding protein, neopterin
and interferon-gamma as indices of inflammation activity
in patients with acute brucellosis.....96

Nechaev V.V., Yakovlev A.A., Uskov A.N., Boburina L.E.,
Lavrova N.V., Pogromskaya M.N., Aslanov B.I.,
Shapar A.O., Pavlenko S.V., Pozhidaeva L.N., Ivanov A.K.,
Kravtsova A.I., Leppik S.A., Vitovich E.I., Fedunyak M.I.

Urgent natural foci infections transmitted by ticks
in Saint-Petersburg104

Epidemiology

Lantsov E.V., Petrov A.V., Moshchenko S.V., Kuzin A.A.,
Goncharov G.V., Kolosovskaya E.N.
The value of laboratory monitoring of dangerous infectious
diseases in the aspect of anti-epidemic protection
in emergency situations of biological character.....116

Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Bichurina M.A.,
Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Zverev V.V., Sozonov D.V.,
Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P., Ermakova M.V.,
Kamynina L.S., Petukhova M.B., Gritsay A.B., Novikova N.A.

Enterovirus infection morbidity and peculiarities
of nonpolio enteroviruses circulation on some territories
of Russia in 2017124

Clinical Case

Rymarenko N.V., Bobrisheva A.V., Krjuger E.A.,
Halilov E.Ya.
Ecthyma gangrenosum: fatal form of pseudomonas
aeruginosa infection in an eight-month-old infant134

Alekseeva T.M., Skripchenko N.V., Lobzin S.V.,
Demeshonok V.S., Yurkina E.A., Nazarov V.D., Lapin S.V.
Difficulties in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis
in a HIV-Positive Patient139

<i>Домашенко О.Н., Слюсарь Е.А., Григасов В.А.</i>	
К вопросу о поражении печени при генерализованной форме коксииллёза. Случай из практики.....	145
Хроника	149
Правила для авторов	157
Перечень статей за 2018 год	161

<i>Domashenko O.N., Slyusar' E.A., Gridasov V.A.</i>	
On liver damage at generalized form of coxiellosis. Case report.....	145
Chronicle	149
Instruction to autor	157
List of Papers, 2018	161

ЭЛИМИНАЦИЯ HCV-ИНФЕКЦИИ: ИСТОРИЯ С ПРОДОЛЖЕНИЕМ

К.В. Жданов¹, К.В. Козлов¹, В.С. Сукачев¹, С.М. Захаренко¹, С.С. Карякин¹,
А.В. Саулевич¹, Д.Ю. Лобзин¹, М.В. Яременко¹, К.С. Иванов¹, Ю.И. Ляшенко¹,
В.Е. Карев², Ю.Ф. Захаркив¹, Ю.И. Булан'ков¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

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

Elimination of hcv-infection: a history with continuation

K.V. Zhdanov¹, K.V. Kozlov¹, V.S. Sukachev¹, S.M. Zaharenko¹, S.S. Karyakin¹,
A.V. Saulevich¹, D.Yu. Lobzin¹, M.V. Yaryemenko¹, K.S. Ivanov¹, Yu.I. Lyashenko¹,
V.E. Karev², Yu.F. Zaharkiv¹, Yu. I.Bulan'kov¹

¹Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Хронический гепатит С остается одной из актуальных для мирового здравоохранения социально значимых инфекций. Использование современных высокоэффективных препаратов с прямым противовирусным действием позволяет достичь устойчивого вирусологического ответа у пациентов. В то же время в значительном количестве случаев после элиминации HCV-инфекции продолжается прогрессирование фиброза с развитием его терминальных стадий и неблагоприятного исхода для пациентов. В настоящей статье обсуждается роль коморбидной патологии, являющейся ведущим фактором в этом процессе у пациентов с хроническим гепатитом С, достигших устойчивого вирусологического ответа, и представляющей серьезный вызов для современной гепатологии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, устойчивый вирусологический ответ, коморбидные факторы, прогрессирование фиброза.

Abstract

Chronic hepatitis C remains one of the most important socially significant infections for world health. The use of modern highly effective drugs with direct antiviral action allows to achieve a sustained virological response in patients. At the same time, in a significant number of cases after elimination of HCV infection, the progression of fibrosis continues with the development of its terminal stages and an unfavorable outcome for patients. The article focuses on comorbid pathology, which is a leading factor in this process in patients with chronic hepatitis C who have achieved a sustained virological response and presenting a serious challenge to modern hepatology.

Key words: chronic hepatitis C, sustained virological response, comorbid factors, progression of fibrosis.

Хронический гепатит С (ХГС) продолжает оставаться одной из актуальнейших проблем здравоохранения, являясь социально значимой инфекцией с достаточно высокими показателями летальности в исходе этого заболевания [1]. В то же время с появлением препаратов прямого противовирусного действия (ПППД) следует ожидать положительных результатов в решении проблемы достижения устойчивого вирусологического ответа (УВО) и элиминации вируса гепатита С (ВГС). Кроме того, высокий профиль безопасности этих препаратов обеспечивает приверженность к лечению со стороны пациентов, а также упрощает процесс наблюдения за нежелательными явлениями [2].

Опыт применения ПППД в реальной клинической практике показал высокую частоту элиминации возбудителя, однако ХГС — это системное заболевание, требующее особого подхода к мони-

торингу коморбидных состояний, которые выступают на первый план сразу после того, как мы добиваемся УВО, и зачастую приводят к дальнейшему прогрессированию фиброза, формированию цирроза печени и гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Так, исследование, проведенное в клинике инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, по результатам обследования 239 пациентов с ХГС показало наличие двух и более коморбидных факторов в 69% случаев, при этом у пациентов с тяжелым фиброзом или циррозом этот показатель увеличивался до 74%.

Одним из таких состояний является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), рассматриваемая на сегодняшний день в странах Запада в качестве одной из основных причин формирования ГЦР и, соответственно, одним из показаний к трансплантации печени [3]. Ее распространенность варьирует в различных этнических

группах, а количество пораженных этим заболеванием в мире доходит до 25% [4].

Все большую актуальность проблема НАЖБП приобретает в том числе и в России. По данным исследований DIREG 1 и DIREG 2, проведенных в 2007 и 2014 г. соответственно, выявлен рост заболеваемости НАЖБП в российской популяции с 27% до 37,3%, причем за данный период наблюдалось увеличение доли неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) практически в 1,5 раза [5].

В связи с высокой распространенностью НАЖБП и ХГС по разным оценкам ожидается, что эти две нозологические формы будут протекать совместно у значительной части пациентов. Средняя частота встречаемости НАЖБП, ассоциированной с ХГС, составляет около 55%, (40–86%) в зависимости от генотипа вируса и наличия метаболического синдрома [6, 7].

Критичным аспектом патогенеза и естественного течения НАЖБП является развитие фиброза печени, который описан как фактор, способствующий увеличению ассоциированной с заболеваниями печени и общей смертности [8]. У большинства пациентов с НАЖБП регистрируется стеатоз печени, из них в 7–30% случаев заболевание прогрессирует до стеатогепатита, который как минимум в трети случаев прогрессирует до фиброза или цирроза [9]. Недавние исследования показали, что клиническое значение НАЖБП не ограничивается повышением заболеваемости и смертности, ассоциированной с заболеваниями печени. Все больше исследований свидетельствуют о НАЖБП как состоянии, затрагивающем другие органы в результате реализации множества патологических путей. В частности, НАЖБП повышает риск развития декомпенсации сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек [10].

Еще одной существенной проблемой является ко-инфекция ВИЧ и ХГС. Согласно имеющимся данным, в среднем 25% пациентов с ВИЧ коинфицированы ВГС [11, 12], при этом наличие ХГС существенно увеличивает показатель смертности от заболеваний печени в этой когорте пациентов [13]. Определенная роль при этом отводится и НАЖБП, распространенность которой среди пациентов с ВИЧ составляет около 30% и 40–72% — среди больных, коинфицированных ВИЧ и ХГС, и зависит от различных факторов риска, включающих возраст, расу, наличие компонентов метаболического синдрома, вирусную нагрузку и генотип вируса гепатита С, а также наличие в схеме лечения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и ингибиторов протеазы (ИП) [10, 14, 15, 16]. При этом использование НИОТ увеличивает риск развития НАЖБП на 11%

с каждым годом применения [17]. НИОТ могут стать причиной стеатоза посредством ингибирования митохондриальной ДНК-полимеразы- γ , что приводит к снижению уровня репликации митохондриальной ДНК и накоплению триглицеридов, в том числе в печени. ИП обеспечивают развитие стеатоза печени посредством повышения экспрессии протеина, связывающегося со стерол-чувствительным элементом [10, 15, 17].

Такие факторы, как инсулинорезистентность, сахарный диабет (СД) 2 типа, артериальная гипертензия, гиперкоагуляция, а также перекисное окисление липидов, обеспечивающее поддержание хронического воспалительного процесса, статистически значимо чаще формируются у пациентов с ВИЧ + ХГС + НАЖБП и являются дополнительными критериями формирования жировой дистрофии миокарда и его сосудов, ангиосклероза и жировой дистрофии ткани почки, что приводит к повышению частоты развития ишемической болезни сердца, склероза аортального клапана, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек [16].

Таким образом, после элиминации ВГС сохраняется высокий риск дальнейшего прогрессирования фиброза, связанный с наличием НАЖБП и метаболического синдрома, в том числе при применении препаратов из группы НИОТ и ИП.

Существенное влияние на процессы фиброгенеза оказывает активация синтеза провоспалительных медиаторов в результате взаимодействия по оси «кишечник — печень» на фоне изменения качественного и количественного состава микрофлоры кишечника. При этом дисбаланс микробного пейзажа как тонкой, так и толстой кишки в той или иной степени отмечается у пациентов с ХГС на различных стадиях фиброза и ассоциирован с репликацией вируса в эпителиоцитах кишечника [19, 20, 21].

Увеличение кишечной проницаемости в результате нарушения структуры плотных контактов эпителия кишечника приводит к транслокации липополисахаридов бактерий и выработке профиброгенных и провоспалительных цитокинов в результате активации толл-подобного рецептора 4 типа (TLR4) [18]. Помимо этого, транслокация липополисахаридов бактерий в порталный кровоток вследствие увеличения проницаемости кишечной стенки сопровождается их взаимодействием с рецепторами распознавания паттернов (PRR) синусоидов печени и ведет к избыточной выработке в эндотелии синусоидов адресина MadCAM-1 и хемокина CCL25, в норме практически не экспрессирующихся в печени, что, в свою очередь, приводит к миграции обладающих тропностью к эпителию кишечника Т-эффекторных лимфоцитов в просвет синусоидов, где они связы-

ваются с MadCAM-1 и CCL25 и трансмигрируют через стенку синусоидов, вызывая формирование воспалительного процесса в гепатоцитах и клетках эпителия желчных протоков [22].

Обязательным фактором взаимодействия по вектору «кишечник — печень» являются желчные кислоты (ЖК). Они контролируют специфические метаболические пути организма и модулируют воспалительные реакции через G-белковые и ядерные рецепторы, такие как связанный с G-белком рецептор желчных кислот (TGR5) и фарнезопидный X-активированный рецептор (FXR) соответственно. Формируя кишечный иммунный ландшафт организма и некоторые внутренние антимикробные свойства, ЖК влияют на состав микробиоты кишечника. И наоборот, изменения в составе микробиоты кишечника влияют на метаболизм желчных кислот и, в свою очередь, изменяют сигнализацию через рецепторы ЖК.

Кишечная микрофлора формирует состав желчных кислот по-разному. С одной стороны, ЖК непосредственно ферментативно модифицируются кишечными бактериями. С другой стороны, ферментативные модификации (например, деконъюгирование) могут препятствовать активному обратному поглощению ЖК из тонкой кишки через апикальный натрий-зависимый транспортер ЖК (ASBT) и модулировать сигнальные свойства ЖК [23].

На качественный и количественный состав желчных кислот оказывает влияние и употребление алкоголя. Так, в работе K. Brandl et al. описано значительное увеличение количества секретируемых желчных кислот у пациентов с алкогольным гепатитом, а также изменение их состава в сторону увеличения таурохолевой, тауроксенодезоксихолевой и гликохенодезоксихолевой кислот [24], что свидетельствует о нарушении метаболизма желчных кислот микрофлорой кишечника.

Исследования в области оценки факторов взаимодействия по оси «кишечник — печень» показывают, что направленное влияние на различные элементы этого патофизиологического вектора, в том числе воздействие на качественный и количественный состав микрофлоры кишечника, может замедлить прогрессирование фиброза при хронических заболеваниях печени и улучшить прогноз для пациента.

На кафедре инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова было проведено экспериментальное исследование, в котором лабораторным крысам проводилась индукция фиброза путем введения четыреххлористого углерода в течение 40 дней, после чего животным была выполнена пункционная биопсия печени. По результатам гистологического исследования гепатобиоптатов у всех крыс диагностирован умеренный фиброз (F2). Далее экспериментальные животные

были разделены на 2 группы, в одной из которых применялась схема коррекции микробного пейзажа кишечного содержимого (рифаксимин 50 мг/кг в течение 26 дней и Энтерол 500 мг/кг — 14 дней), в другой группе терапия не назначалась. На 28-й день после начала лечения в первой группе по результатам гистологического исследования гепатобиоптата была зафиксирована регрессия фиброза до F0 у 75% и до F1 у 25% крыс, в то время как в группе животных, которым лечение не назначалось, отмечено прогрессирование фиброза до F3 либо отсутствие гистологических изменений в 20% и 80% случаев соответственно ($\chi^2 > 3$, $p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о существенной роли коррекции микрофлоры кишечника в комплексной терапии, направленной на регрессию фиброза в печени. Это подтверждается данными других экспериментальных исследований, в ряде которых было показано, что коррекция кишечной микрофлоры или неполное ингибирование TLR-ассоциированной сигнальной передачи уменьшает выраженность фиброза, однако при этом полная элиминация кишечной микрофлоры или полное ингибирование TLR-ассоциированной сигнальной передачи, наоборот, увеличивает выраженность фиброза [25].

Отдельного внимания заслуживают пациенты с хронической болезнью почек, которая может быть как причиной, так и следствием ХГС. В целом, у 25–60% лиц, инфицированных ВГС, определяется смешанная криоглобулинемия (СКГ), при этом в 5–15% случаев развивается криоглобулинемический васкулит как клиническая манифестация СКГ, а поражение почек при КГВ, ассоциированном с ХГС, наблюдается у 35–60% пациентов [26–28].

Более редким является тубулоинтерстициальное поражение почек без развития СКГ, проявляющееся, в основном, в виде мембранопротрофического гломерулонефрита (МПГН). Иные типы гломерулярного повреждения не имеют статистически значимого подтверждения связи с HCV-инфекцией, однако, по данным различных источников, у пациентов с ХГС встречаются такие типы почечного повреждения, как мезангиальный и мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит, а также мембранозная нефропатия [26].

ПВТ пациентов с ХГС зачастую позволяет добиться полной или частичной ремиссии КГВ, МПГН и других гломерулярных болезней, однако в значительной части случаев клинические проявления КГВ сохраняются после успешной ПВТ, в том числе с применением ПППД, в то время как данные об эффективности применения этой группы препаратов у пациентов с ХГС-ассоциированными гломерулонефритами некриоглобулинемической природы на настоящее время и вовсе отсутствуют [26].

Подобная ситуация требует оптимизации системы мониторинга пациентов с ХБП на фоне HCV-инфекции с определением комплексных диагностических мероприятий, а также схем лечения специфического повреждения почек как на фоне ПВТ, так и после ее успешного завершения.

В контексте реализации глобальной задачи по эрадикации HCV-инфекции большое внимание должно быть уделено лечению таких групп, как потребители внутривенных наркотиков (ПВН), пациенты, получающие опиатную заместительную терапию, а также находящиеся в учреждениях пенитенциарной системы. Помимо клинических аспектов, назначение ПВТ в данном случае имеет колоссальное значение с эпидемиологической точки зрения, позволяя минимизировать количество новых случаев инфицирования.

Клинические исследования схем терапии с применением ПППД у ПВН демонстрируют высокую приверженность пациентов и высокую эффективность [29–32]. Результатом работы в этом направлении стало включение в клинические рекомендации по лечению HCV-инфекции позиции о том, что недавнее или текущее наркопотребление не должно быть поводом для отказа в ПВТ [33].

В то же время необходимо учитывать тот факт, что пациенты-ПВН, достигшие УВО в результате терапии с применением ПППД и продолжающие внутривенное наркопотребление, подвержены высокому риску реинфицирования с потенциальным формированием вариантов вируса, ассоциированных с резистентностью к ПППД, что может стать очередной трудностью на пути к элиминации HCV-инфекции.

Обращаясь к проблеме коморбидности как потенциальному фактору риска дальнейшего прогрессирования фиброза у пациентов после достижения УВО, нельзя не отметить ограниченность возможностей в области терапии этих состояний. Так, например, клинические рекомендации Европейской ассоциации по изучению печени указывают на необходимость назначения медикаментозной терапии НАЖБП пациентам, имеющим либо признаки НАСГ при наличии фиброза F2 и выше, либо риск прогрессирования заболевания. Рекомендованными на настоящий момент являются лишь витамин Е и агонист гамма-рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR γ), пиоглитазон [34].

Тем не менее, в настоящее время действия в направлении поиска возможных решений проблемы предпринимаются все активнее. В частности, во IIa и IIb стадиях клинических испытаний находится целый ряд препаратов для лечения НАЖБП. Основные из них представлены в таблице.

Перспективные препараты по механизму действия можно условно разделить на три основные группы: метаболические, противовоспалительные и антифибротические (рис.). Необходимо отметить, что разрабатываемые препараты с прямым и опосредованным антифибротическим действием занимают особое место в сфере интересов исследователей, поскольку основной целью их применения является регрессия фиброза как результата любого диффузного заболевания печени, что может быть использовано в том числе и у пациентов с ХГС на этапе наблюдения после достижения УВО.

Таблица

Фармацевтические молекулы для лечения НАЖБП/НАСГ во IIa фазе клинических исследований [35]

Механизм действия	Компания (название молекулы)	Исследуемая популяция	Оцениваемые показатели	Количество пациентов	Длительность лечения (нед.)
Агонист FXR (не желчная кислота)	Novartis (LJN452)	НАСГ, фиброз 0–3, повышение АЛТ или ППЖФ > 10%, ожирение, СД2	Профиль НЯ, безопасность, снижение АЛТ	250	12
	Novartis (LMB763)	НАСГ, фиброз 0–3, повышение АЛТ или ППЖФ > 10%, ожирение, СД2	Профиль НЯ, безопасность, снижение АЛТ	100	12
Агонист FXR (не желчная кислота) + Ингибитор АСС (ацетил-ко-энзим-А карбоксилазы)	Gilead (GS-9674)	МРЭ > 2.5 kPa, ППЖФ > 10%	Безопасность и переносимость	140	24
	Gilead (GS-0976 + GS-9674)	МРЭ/НАСГ 2.88 kPa, ППЖФ ≥ 10% или МРЭ > 4.67 kPa, не компенсированный или НАСГ, стадия 2–3	Безопасность и переносимость	110	12

Окончание таблицы

Механизм действия	Компания (название молекулы)	Изучаемая популяция	Оцениваемые показатели	Количество пациентов	Длительность лечения (нед.)
Агонист PPAR- α/γ	Zydus (сароглитазар)	НАЖБП фиброз 0 – 3, АЛТ>1.5 ВГН	Процент изменения уровня АЛТ	104	16
Аналог GLP-1 (глюкагоноподобных рецепторов-1)	Novo Nordisk (лираглутид)	НАСГ, фиброз 1 – 4, компенсированный	Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза	52	48
	Novo Nordisk (семаглутид)	НАСГ, фиброз 2 – 3	Разрешение НАСГ без ухудшения фиброза	372	72
Агонист PPAR- $\alpha/\beta/\gamma$	Inventiva Pharma (IVA337)	НАСГ, шкала фиброза SAF <4	Улучшение по шкале SAF без ухудшения фиброза	225	24
Ингибитор АСС (ацетил-коэнзим-А карбоксилазы)	Gilead (GS-0976)	НАЖБП или НАСГ без цирроза	Безопасность и переносимость	127	12
	Pfizer (PF-05221304)	МРЭ $\geq$ 2.5 кПа, ППЖФ $\geq$ 8%, НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	360	16
Агонист FGF-19 (фактор роста фибробластов-19)	NGM BIO (NGM282)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	140	12
Рекомбинантный FGF-21 (фактор роста фибробластов-21)	BMS (BMS986036)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	74	16
Антагонист TLR-4	TAIWAN J (JKB-121)	НАСГ фиброз 1 – 3	Улучшение значений АЛТ, изменение содержания жировой ткани в печени	66	24
Агонист В-рецептора тиреоидного гормона	Madrigal (MGL-3196)	НАСГ фиброз 1 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	125	36
Ингибитор ASBT (апикального Na-натрий зависимого транспортера желчных кислот)	Shire (volixibat)	НАСГ фиброз 0 – 3	Уменьшение стеатоза без ухудшения фиброза	266	48
mTOT (митохондриальная мишень тиазолидиндионов) модулирующий инсулин-сенситизер	Cirius (MSDC 0602k)	НАСГ фиброз 1 – 3	Уменьшение стеатоза без ухудшения фиброза	380	48
Ингибитор натриево-глюкозного котранспортера 1 и 2	Novartis (LIK066)	НАСГ фиброз 1 – 3	Процент изменения уровня АЛТ	110	12
Ингибитор АОСЗ (медь-содержащая аминоксидаза-3)	Boehringer Ingelheim (BI 1467335)	НАСГ фиброз 1 – 3, МРЭ $\geq$ 3.64 кПа, ППЖФ $\geq$ 5%	Активность целевого фермента относительно исходного уровня через 24 часа после введения дозы	150	Более 16
Индукция регуляторных Т-клеток	IMMURON (гипериммунное коровье молоко)	НАСГ фиброз 0 – 3	Изменение содержания жировой ткани в печени	130	24

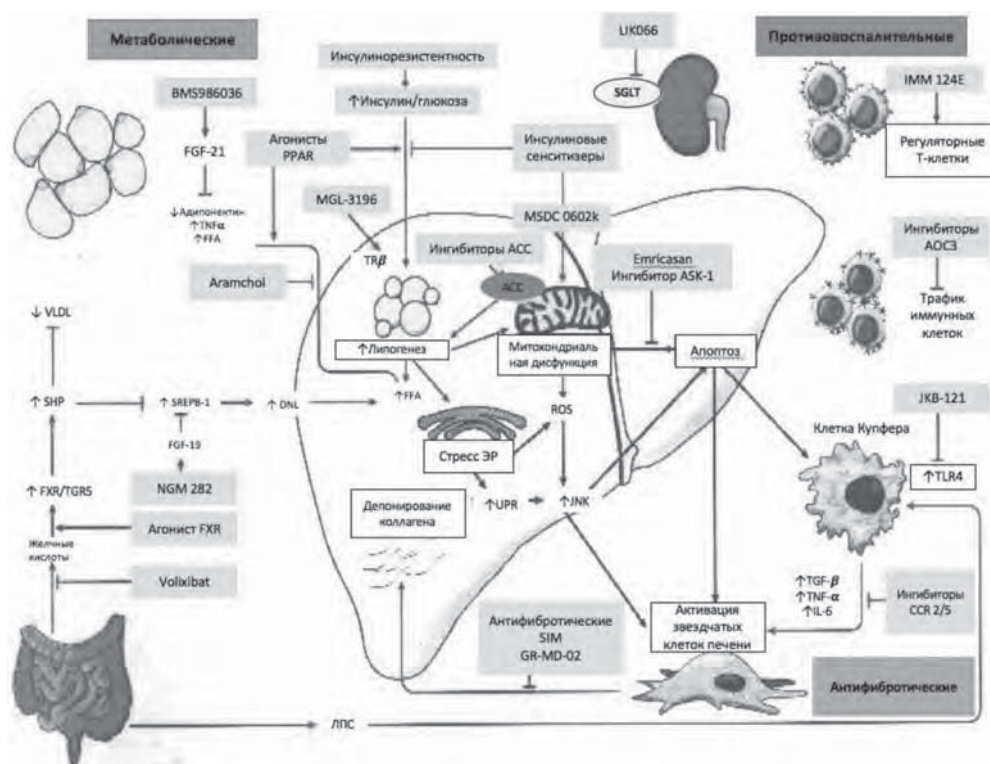


Рис. Механизмы действия препаратов для лечения НАЖБП и НАСГ [35]: ACC — ацетил-коэнзим-А карбоксилаза, AOC — аминоксидоза, ASK — апоптоз-регуляторная киназа, DNL — липогенез «де-ново», ЭР — эндоплазматический ретикулум, FGF — фактор роста фибробластов, FFA — свободные жирные кислоты, FXR — фареиноидный X рецептор, IL-интерлейкин, ROS-активные молекулы кислорода, SIM-симтузумаб, SHP-малый гетеродимерный партнер, SREBP — белок, связывающийся со стерол-регуляторным элементом, TGF — трансформирующий фактор роста, TNF — фактор некроза опухоли, TR — тиреоидный рецептор, UPR — развернутый белковый ответ, JNK-Jun N — терминальная киназа, VLDL липопротеиды очень низкой плотности

Таким образом, в эпоху ПППД, обладающих высоким профилем эффективности и безопасности и приближающих нас к реализации стратегии глобальной элиминации HCV-инфекции, необходимо с полной ответственностью осознавать тот факт, что, решив задачу достижения УВО, лечащий врач должен быть готов столкнуться с новыми вызовами в лице коморбидных состояний, в проблеме которых в настоящее время лишь намечаются контуры будущего решения.

Литература

1. Stanaway J.D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016 Sep; 388 (10049): 1081 — 1088.
2. Жданов, К.В. Реальная клиническая практика и ближайшие перспективы безинтерфероновой терапии пациентов с хроническим гепатитом С (генотип 1) / К.В. Жданов [и др.] // *Инфекционные болезни*. — 2018. — № 16(2). — С. 98 — 103.
3. Dyson J., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan; 60 (1):110-117
4. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2015; 35: 221 — 35.
5. Ивашкин, В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поли-

6. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B. et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. — 2016; 6 (17): 803.
7. Жданов, К.В. Хронический гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени. Основные аспекты патогенеза / К.В. Жданов [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии*. — 2018. — № 1(61). — С. 216 — 221.
8. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565.
9. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9):1575.
10. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009; 50(5): 464 — 73.
11. Puoti M, Moioli MC, Travi G, Rosootti R. The burden of liver disease in HIV-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:103-13.
12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfectd with HIV and HCV: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-89.
13. Van Der Helm J, et al. Effect of HCV Infection on Cause-Specific Mortality After HIV Seroconversion, Before and After 1997. *Gastroenterology*, 2013; 144:751 — 760.

14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006; 55: 123-130.

15. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 8(12): 1002 – 1012.

16. Жданов, К.В. Гепатит С и неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с ВИЧ-инфекцией / К.В. Жданов, К.В. Козлов, В.С. Сукачев // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — № 1 (9). — С. 36—42.

17. Guaraldi G. et. al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *HIV/AIDS*. 2008; 47: 250 – 257.

18. Pinzani M. Fatty Liver Disease: co-factor of HCV and evolving disease entity [Internet]. Available from: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/gepatology/2016/prez/2-1-1.pdf>.

19. Сукачев, В.С. Оценка морфофункционального состояния тонкой кишки у больных хроническим гепатитом С : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.С. Сукачев. — СПб., 2012.

20. Жданов, К.В. Дисбиоз кишечника при циррозе печени / К.В. Жданов, Д.А. Гусев, С.М. Захаренко, М.В. Куртуков, В.С. Сукачев // Журнал экспериментальной и клинической гастроэнтерологии. — 2011. — № 6. — С. 38—44.

21. Жданов, К.В. Синдром избыточного бактериального роста у больных хроническим гепатитом С / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2011. — Т. 3, № 4. — С. 98—101.

22. Trivedi P. J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016; 64: 1187-89.

23. Schneider K.M., Albers St., Trautwein Ch. Role of bile acids in the gut-liver axis. *J Hepatol*. 2018; 68:1083—1085.

24. Brandl K., Hartmann P., Jih L.J. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J. Hepatol*. 2018 Aug; 69(2): 396—405

25. R. Schwabe, EASL 2018 (oral presentation). https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2018/04/EASL_ILC-scientific-programme-2018.pdf

26. Зубкин, М.А. Хроническая HCV-инфекция и патология почек / М.А. Зубкин [и др.] // Инфекционные болезни — 2017. — Т.15, № 4 — С. 68—76.

27. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2015 Nov; 149(6): 1345-60.

28. Dammaco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review // *Clin Exp Med*. 2016 Aug; 16(3): 233-42.

29. Dore G.J., Altice F., Litwin A.H., et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165: 625-634.

30. Grebely J., Mauss S., Brown A., et al. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *Clin Infect Dis*. 2016; 63:1405-1411.

31. Grebely J., Dore G.J., Zeuzem S. et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis*. 2016;63:1479-1481.

32. Grebely J, et al. EASL 2017. Abstract FRI-235.

33. <https://www.hcvguidelines.org>

34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2016).

35. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol*. 2018; 68: 362-75.

References

1. Stanaway J.D. et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*. 2016 Sep; 388 (10049): 1081—1088.

2. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zhabrov S.S. *Infektsionnye bolezni*. 2018. №16(2). С: 98—103 (in Russian).

3. Dyson J., et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol*. 2014 Jan; 60 (1):110-117

4. Satapathy S.K., Sanyal A.J. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Semin. Liver Dis*. 2015; 35: 221—35.

5. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Mayev I.V. et. al. *Ros. Jurnal gastroenterologii, gepatologii, coloproctologii*. 2015; 24 (6): 31—41 (in Russian).

6. Adinolfi L.E., Rinaldi L., Guerrera B. et al. NAFLD and NASH in HCV Infection: Prevalence and Significance in Hepatic and Extrahepatic Manifestations. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 6 (17): 803.

7. Zhdanov K.V., Karjakin S.S., Kozlov K.V. et. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoj akademii*. 2018; 61(1): 216—21 (in Russian).

8. Dulai P.S., Singh S., Patel J., Soni M., Prokop L.J., Younossi Z., et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565.

9. Caligiuri A., Gentilini A., Marra F. Molecular pathogenesis of NASH. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17 (9):1575.

10. Crum-Cianflone N., Dilay A., Collins G., et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) among HIV-Infected Persons. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. 2009; 50(5): 464—73.

11. Puoti M, Moiola MC, Travi G, Rosotti R. The burden of liver disease in HIV-infected patients. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:103-13.

12. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and HCV: 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21:1073-89.

13. Van Der Helm J, et al. Effect of HCV Infection on Cause-Specific Mortality After HIV Seroconversion, Before and After 1997. *Gastroenterology*, 2013; 144:751—760.

14. Asselah T., Rubbia-Brandt L., Marcellin P., Negro F. Steatosis in chronic hepatitis C: why does it really matter? *Gut*. 2006; 55: 123-130.

15. Price J.C. Liver Disease in the HIV-Infected Individual. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 8(12): 1002—1012.

16. Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S. *VICH-infektsiya i immunosupressii*. 2017; 1(9): 36-42 (in Russian).

17. Guaraldi G. et. al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in HIV-Infected Patients Referred to a Metabolic Clinic: Prevalence, Characteristics, and Predictors. *HIV/AIDS*. 2008; 47: 250—257.

18. Pinzani M. Fatty Liver Disease: co-factor of HCV and evolving disease entity [Internet]. Available from: <http://congress-ph.ru/common/htdocs/upload/fm/gepatology/2016/prez/2-1-1.pdf>.

19. Sukachev V.S. *Otcenka morfofunktsional'nogo sostoyaniya tonkoy kishki u bol'nih hronicheskim gepatitom C [Assessment of a morfofunktsionalny condition of a small bowel at patients with chronic hepatitis C]: Avtoref. dis. ...kand. med. nauk*. SPb.; 2012.

20. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Zaharenko S.M. et. al. *Zhurnal eksperimental'noy i klinicheskoy gastroenterologii*. 2011; 6: 38—44 (in Russian).

21. Zhdanov K.V., Gusev D.A., Zaharenko S.M. et. al. *Zhurnal infektologii*. 2011; 3(4): 98—101 (in Russian).

22. Trivedi P. J., Adams D.H. Gut-liver immunity. *J Hepatol* 2016; 64: 1187-89.

23. Schneider K.M., Albers St., Trautwein Ch. Role of bile acids in the gut-liver axis. *J Hepatol.* 2018; 68:1083 – 1085.
24. Brandl K., Hartmann P., Jih L.J. Dysregulation of serum bile acids and FGF19 in alcoholic hepatitis. *J. Hepatol.* 2018 Aug; 69(2): 396 – 405
25. R. Schwabe, EASL 2018 (oral presentation). https://ilc-congress.eu/wp-content/uploads/2018/04/EASL_ILC-scientific-programme-2018.pdf
26. Zubkin M.L., Semenenko T.A., Sel'kova E.P. Infekcionnaya bolezni. 2017;15(4): 68 – 76 (in Russian).
27. Negro F., Forton D., Craxi A., Sulkowski M.S., Feld J.J., Manns M.P. Extrahepatic morbidity and mortality of chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2015 Nov; 149(6): 1345-60.
28. Dammaco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review // *Clin Exp Med.* 2016 Aug; 16(3): 233-42.
29. Dore G.J., Altice F., Litwin A.H., et al. Elbasvir-Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016; 165: 625-634.
30. Grebely J., Mauss S., Brown A., et al. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *Clin Infect Dis.* 2016; 63:1405-1411.
31. Grebely J., Dore G.J., Zeuzem S. et al. Efficacy and Safety of Sofosbuvir/Velpatasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Virus Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ASTRAL Trials. *Clin Infect Dis.* 2016;63:1479-1481.
32. Grebely J, et al. EASL 2017. Abstract FRI-235.
33. <https://www.hcvguidelines.org>
34. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* (2016).
35. Konerman M.A., Jones J.C., Harrison S.A. Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging. *J Hepatol.* 2018; 68: 362-75.

Авторский коллектив:

Жданов Константин Валерьевич — начальник кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Козлов Константин Вадимович — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н.; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: kosttiak@mail.ru

Сукачев Виталий Сергеевич — преподаватель кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н.; тел.: +7-911-763-72-29, e-mail: dr.sukachev@gmail.com

Захаренко Сергей Михайлович — заместитель начальника кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: zsm1@mail.ru

Карякин Сергей Сергеевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: vmed-2007@yandex.ru

Саулевич Андрей Валерьевич — адъюнкт кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: saulevich_andrei@mail.ru

Лобзин Дмитрий Юрьевич — врач-инфекционист клиники инфекционных болезней Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова; тел.: 8(812)271-87-26

Яременко Михаил Васильевич — доцент кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, к.м.н., доцент; тел.: 8(812)271-87-26, e-mail: ymv.home@mail.ru

Иванов Константин Сергеевич — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26

Ляшенко Юрий Иванович — профессор кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)271-87-26

Карев Вадим Евгеньевич — и.о. руководителя отдела тканевых и патоморфологических методов исследования Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: 8(812) 234-96-23, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Захаркин Юрий Фёдорович — доцент кафедры биологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, к.м.н.; e-mail: zufbiology@gmail.com

Буланьков Юрий Иванович — заведующий лабораторным отделением (диагностики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов) микробиологической лаборатории Центра клинической лабораторной диагностики Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, д.м.н., доцент; e-mail: dr.bulankov@mail.ru

ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ КОКЛЮША БЕЗ ВОЗРАСТНЫХ ОГРАНИЧЕНИЙ

И.В. Михеева¹, Т.С. Салтыкова^{1,2}, М.А. Михеева¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

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

Expediency and prospects of a vaccinal prevention of whooping cough without age restrictions

I.V. Mikheeva¹, T.S. Saltykova^{1,2}, M.A. Mikheeva¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, Moscow, Russia

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

Резюме

Цель: эпидемиологическое обоснование мер по оптимизации вакцинопрофилактики коклюша в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное описательное исследование. Изучены официальные статистические данные о заболеваемости коклюшем в Российской Федерации (форма № 2) за 2005–2017 гг., о профилактических прививках против коклюша (формы № 5, № 6) за 2005–2017 гг., об эпидемических вспышках за 2017 г. (форма № 23-17). Проведена оценка экономического ущерба от коклюша за 2005–2017 гг.

Результаты: показаны неблагоприятные характеристики современной эпидемиологической ситуации по коклюшу в России: сохранение многолетней цикличности эпидемического процесса, тенденция роста заболеваемости детей 0–2 лет; высокий удельный вес среди заболевших детей дошкольного и школьного возраста; преобладание среди заболевших коклюшем детей, ранее привитых против этой инфекции, эпидемические вспышки в детских коллективах, стабильность заболеваемости подростков и взрослых с преобладанием легких и стертых клинических форм инфекции. Отмечены риски, связанные с недостатками вакцинопрофилактики: недостаточный охват прививками вследствие необоснованных медицинских отводов и отказов родителей от вакцинации детей, несоблюдение сроков и интервалов между прививками, отсутствие отечественной вакцины для проведения ревакцинации детям в возрасте 5 лет и старше.

Заключение: необходимо внедрить в национальный календарь профилактических прививок ревакцинацию детей в возрасте 6 и 14 лет комбинированной вакциной против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом, а также включить в национальный календарь прививок по эпидемиологическим показаниям прививку данной вакцины медицинским работникам, работникам образовательных учреждений. Проводить ревакцинацию против коклюша по типу «кокона» лиц, контактирующих с непривитым ребенком в возрасте до 1 года

Abstract

The goal of study was the epidemiological substantiation of optimization measures of a vaccinal prevention of whooping cough in the Russian Federation.

Materials and methods. The retrospective descriptive epidemiological research has been conducted by analysis of the official statistical data on the whooping cough case rate (form No. 2) in 2005–2017 in the Russian Federation, as well as the data about preventive whooping cough inoculations (forms No. 5, No. 6) in 2005–2017 and about epidemic outbreaks in 2017 (form No. 23-17). The assessment of an economic damage from whooping cough in 2005–2017 has been carried out.

Results. The following adverse characteristics of a modern epidemiological situation on whooping cough in Russia are shown: long-term recurrence of epidemic process, tendency of rising of a case rate of children of 0–2 years; high percentage of children of preschool and school age among whooping cough cases; prevalence among the patients with whooping cough of the children who have been vaccinated against this infection previously, epidemic outbreaks in children's collectives, the stability of a case rate of teenagers and adults with prevalence of the mild and the erased clinical forms of this infection. The risks due to weaknesses of the whooping cough vaccinal prevention are noted: the insufficient immunization coverage owing to false contraindications and refusals of parents of vaccinations of children, non-compliance with terms and intervals between inoculations, lack of domestic vaccine for revaccination of children at the age of 5 years and older.

Conclusion. It is necessary to introduce in the national vaccination schedule a preschool booster dose for children at the age of 6 and adolescents at 14 years with the combined reduced antigen content tetanus–diphtheria and acellular pertussis vaccines as well as the inoculations of this vaccine according to epidemiological indications to health workers, employees of educational institutions. A revaccination against whooping cough is recommended as “cocoon” for the persons contacting to not vaccinated child under 1 year of age.

Ключевые слова: эпидемиология коклюша, вакцинопрофилактика коклюша, ревакцинация против коклюша, экономический ущерб от коклюша.

Введение

Несмотря на то, что с 1974 г. коклюш входит в число целевых инфекций, вакцинация против которых осуществляется в глобальном масштабе, и достигнуты значительные успехи в деле снижения смертности и заболеваемости, коклюш по-прежнему остается актуальной инфекцией для всех регионов земного шара.

По оценке ВОЗ, в 2013 г. коклюш был причиной около 63 000 смертей среди детей в возрасте <5 лет, хотя данные развивающихся стран не могут считаться полными [1]. В 2016 г. в мире зарегистрировано 139 536 случаев заболевания коклюшем [2], а глобальный охват детей прививками тремя дозами вакцины, содержащей коклюшный компонент, составил 86% [3].

Однако есть страны, где данный показатель находится на уровне менее 50%. В Европе особую озабоченность в этой связи вызывает положение на Украине, где охват полным курсом первичной иммунизации снизился с 23% в 2014 г. до 19% в 2016 г. [4].

На фоне достигнутого значительного уровня охвата иммунизацией против коклюша изменились эпидемиологические риски, связанные с этой инфекцией. Формирование коллективного иммунитета преимущественно за счет вакцинации и снижение естественного бустирования вследствие циркуляции возбудителя коклюша, вероятно, повысили восприимчивость детей старших возрастных групп и молодых взрослых. В результате коклюш часто является причиной постоянного кашля у подростков и взрослых [1, 5].

Возрастные сдвиги в структуре заболеваемости могут быть также частично объяснены использованием более совершенных методов диагностики атипичных и стертых форм заболевания и повышением чувствительности эпиднадзора [1, 6]. Вследствие роста заболеваемости в некоторых странах возникла озабоченность по поводу возможного глобального возрождения коклюша [7].

В Российской Федерации в течение последних лет коклюш остается инфекцией, поражающей, в основном, детское население. На фоне многолетних циклических колебаний наблюдается относительная стабильность регистрируемой заболеваемости, несмотря на достаточно высокий уровень охвата прививками [8].

Key words: a whooping cough epidemiology, a whooping cough vaccinal prevention, a revaccination against whooping cough, an economic injury from whooping cough.

Цель исследования — эпидемиологическое обоснование мер по оптимизации вакцинопрофилактики коклюша в Российской Федерации.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование. Были изучены: данные о заболеваемости коклюшем в Российской Федерации по ф. № 2 федерального статистического наблюдения за 2005–2017 гг., и о профилактических прививках против коклюша по ф. № 5, № 6 федерального статистического наблюдения за 2005–2017 гг. Эпидемиологическому анализу были подвергнуты динамика, цикличность, возрастная структура заболеваемости. Сведения об эпидемических вспышках за 2017 г. изучены по ф. 23-17 федерального статистического наблюдения.

Для оценки экономической значимости коклюша использована методика определения экономических потерь на 1 случай инфекционного заболевания И.А. Шаханиной, а также собственная методика, основные положения которой были опубликованы ранее [9].

Проведен анализ динамики рейтинговой оценки экономического ущерба за 2005–2017 гг. по 35 инфекционным болезням.

При обсуждении результатов эпидемиологического анализа и разработке рекомендаций по оптимизации вакцинопрофилактики использованы рекомендации ВОЗ и опубликованные материалы исследований, проведенных отечественными и зарубежными авторами в 2005–2017 гг.

Результаты и обсуждение

В 2017 г. в стране зарегистрировано 5411 случаев коклюша, показатель заболеваемости составил 3,69 на 100 000 населения. Впервые с 2014 г. зарегистрирован 1 летальный исход случая заболевания коклюшем. После эпидемического подъема в 2015–2016 гг. наступил очередной циклический спад заболеваемости (рис. 1). Таким образом, в течение десятилетия заболеваемость коклюшем имела стабильный характер с многолетними циклическими колебаниями в пределах 2,5–5,74 на 100 000 населения.

Однако в этой, казалось бы, стабильной ситуации наблюдается тенденция роста экономического ущерба, наносимого ежегодно заболеваниями коклюшем. За последнее десятилетие, согласно проведенным нами расчетам (рис. 2) [10], еже-

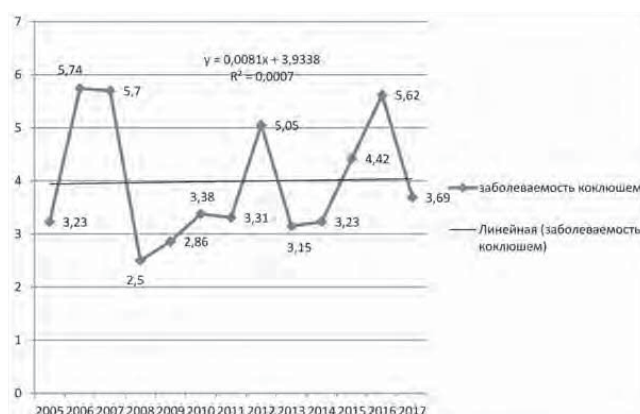


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости коклюшем в 2005–2017 гг. в Российской Федерации (показатели на 100 000 населения)

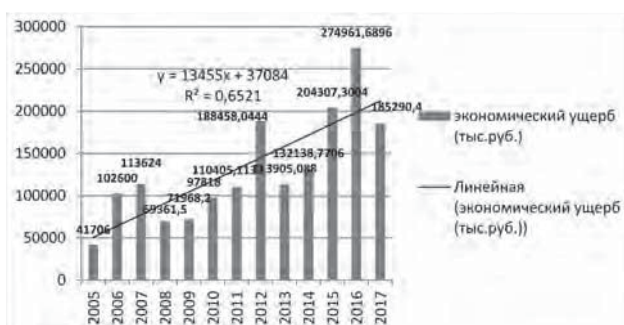


Рис. 2. Динамика экономического ущерба (тыс. руб.) от заболеваний коклюшем в 2005–2017 гг.

годный ущерб от коклюша в стоимостных показателях возрос в 7 раз и достиг почти 275 млн руб (2016 г.). По результатам рейтинговой оценки экономического ущерба от этой инфекции с 2005 г. поднялся на 4 пункта и занял 19-е место среди 35 инфекционных болезней.

Распределение заболеваемости коклюшем по регионам России оказалось неравномерным. При этом, однако, не просматривается зависимость ни от показателей рождаемости, ни от охвата вакцинацией, который, по официальным данным примерно везде одинаково высок.

Так, в 6 субъектах федерации (Ненецком автономном округе, Республиках Калмыкия, Бурятия, Хакасия, Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской Республиках) за 2017 г. не диагностировали ни одного случая коклюша, а в Псковской области и Чукотском автономном округе зарегистрировано по 1 случаю этой инфекции.

В то же время заболеваемость коклюшем, в 2 и более раз превышающая среднероссийские показатели, в 2017 г. зарегистрирована в Приморском крае, Иркутской, Воронежской, Астраханской областях, г. Москве и г. Санкт-Петербурге, что, более вероятно, связано с повышением чувствительности эпидемиологического надзора за счет улучшения лабораторной диагностики с использованием

молекулярно-генетических методов.

Примером может служить ситуация в Санкт-Петербурге, где диагноз «коклюш» ежегодно лабораторно подтверждается более чем в 85% зарегистрированных случаев, в том числе в 7% бактериологическим методом, в 27,5% — серологическим методом, в 65,6% — методом ПЦР [11]. Показатели заболеваемости в Санкт-Петербурге устойчиво расходятся с данными других территорий и в целом по России в 3–5 раз. Это характеризует величину недоучета заболеваемости по стране. Неучтенные источники возбудителя коклюша повышают эпидемиологический риск распространения инфекции.

Максимальные показатели заболеваемости в 2017 г., как и в предыдущие годы, зарегистрированы среди детей до 1 года — 66,7 на 100 тыс. детей данного возраста. Именно в этой когорте наблюдаются циклические колебания заболеваемости с наибольшей амплитудой показателей (рис. 3).

В январе — июне 2018 г. (в сравнении с аналогичным периодом 2017 г.) заболеваемость коклюшем выросла в 2,2 раза, у детей до 14 лет — в 2,1 раза. У детей до 14 лет включительно заболеваемость составила 17,4 на 100 тыс. (в аналогичный период 2017 г. — 8,1 на 100 тыс.). Общее число зарегистрированных случаев коклюша выросло с 2157 случаев в январе — июне 2017 г. до 4788 случаев за аналогичный период 2018 г.

В структуре заболеваемости коклюшем доля детей до 17 лет на протяжении последних пяти лет составляет 96–97%. При этом наблюдается тенденция роста удельного веса детей в возрасте до 1 года и детей 1–2 лет среди заболевших коклюшем (рис. 4). Это доказывает определяющее влияние своевременной вакцинации детей на эпидемический процесс коклюша: задержка проведения вакцинации приводит к росту заболеваемости детей первого и второго года жизни.

В то же время удельный вес детей 7–14 лет и детей 3–6 лет среди заболевших коклюшем снижается, что можно объяснить как ростом числа переболевших коклюшем среди дошкольников и школьников, так и проведением прививок детям при поступлении в дошкольное учреждение.

Возрастная структура заболевших коклюшем в 2017 г. была практически идентична таковой в предшествующий год (рис. 5): большинство заболевших составили школьники 7–14 лет — 31%, дети в возрасте до 1 года — 24,0%, дети 3–6 лет — 20%, дети в возрасте 1–2 лет — 18%, подростки 15–17 лет — 3%, взрослые — 4%. Таким образом, более половины из заболевших коклюшем могли быть защищены от инфекции, если бы получили вовремя ревакцинирующую прививку.

В то же время дети старшего дошкольного и школьного возрастов, а также подростки и взрос-

лые, заболевшие коклюшем, могут быть источниками возбудителя инфекции для восприимчивых детей первых двух лет жизни, у которых заболевание протекает очень тяжело. Синхронность эпидемических подъемов и спадов в динамике заболеваемости всех возрастных групп детского населения (см. рис. 3) подтверждает эту гипотезу. При этом очевидно, что именно старшие дети «приносят» инфекцию в семью и заражают детей первых лет жизни, а не наоборот, учитывая ограниченный характер контактов маленьких детей. Данные зарубежных авторов [6, 12] прямо указывают на роль детей дошкольного и младшего школьного возраста как источников возбудителя инфекции для детей первого года жизни почти в 50% случаев. Примечательно, что вторую половину источников инфекции составляют взрослые.

О риске распространения коклюша среди детей старших возрастных групп свидетельствует ежегодная регистрация эпидемических вспышек с числом заболевших более пяти в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) и школах. Так, в 2017 г. в федеральной статистической отчетности зарегистрировано 3 эпидемические вспышки коклюша: одна в ДОУ (8 случаев заболевания) и две в школах (общее число пострадавших — 15).

По данным исследования, проведенного в Московской области [13], множественные очаги коклюша регистрируются преимущественно в детских организованных коллективах (96,4%), где имеются условия для реализации механизма передачи возбудителя инфекции и происходит накопление восприимчивых контингентов.

В ряде исследований показано, что у детей старших возрастных групп, подростков и взрослых большинство заболеваний протекает в атипичной и стертой форме, поэтому в этих группах населения регистрируется лишь часть случаев коклюша [12–14].

Таким образом, современную эпидемиологическую ситуацию по коклюшу в России отличают следующие неблагоприятные характеристики: сохранение многолетней цикличности эпидемического процесса, что характерно для неуправляемых инфекций; тенденция роста заболеваемости детей в возрасте до 1 года и 1–2 лет; высокий (более 50%) удельный вес среди заболевших детей дошкольного и школьного возраста — потенциальных источников возбудителя для детей первых двух лет жизни; преобладание среди заболевших коклюшем детей, ранее привитых против этой инфекции; формирование эпидемических вспышек в детских дошкольных и школьных коллективах; стабильность заболеваемости коклюшем детей школьного возраста, подростков и взрослых с преобладанием легких и стертых клинических форм инфекции. Кроме того, борьбу с коклюшем за-

трудняют недостатки организации эпидемиологического надзора: отсутствие активного выявления источников возбудителя коклюша среди длительно кашляющих детей и взрослых, а также в очагах инфекции и недостаточный методический уровень серомониторинга, который не позволяет выявить группы риска среди населения, не защищенные против коклюша. Все перечисленное указывает на необходимость и целесообразность оптимизации и повышения эффективности вакцинопрофилактики этой инфекции.

В Российской Федерации для профилактики коклюша в рамках Национального календаря профилактических прививок массово применяется комбинированный препарат — адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС) с цельноклеточным коклюшным компонентом. Вакцинация проводится с 3-месячного возраста, курс первичной иммунизации включает три прививки с 1,5-месячным интервалом. В 18 месяцев проводится однократная ревакцинация.

В 2009–2017 гг. в целом по Российской Федерации, по данным федеральной статистической отчетности, своевременно, по достижении возраста 12 мес., вакцинированы против коклюша более 96% детей. При этом ежегодно своевременную законченную вакцинацию против коклюша в 12 мес. получало меньше детей, чем законченную вакцинацию против дифтерии (рис. 6). В 2017 г. эта разница составила 0,28%. При этом наблюдалась слабо выраженная тенденция снижения уровня охвата своевременной вакцинацией против обеих инфекций. Анализ охвата вакцинацией АКДС в разрезе субъектов показывает, что нередко имеют место отказы родителей от прививок детям, необоснованные медицинские отводы от вакцинации, нарушения сроков вакцинации. Например, в Ульяновской области [15] по причине медотводов были не привиты 36% от общего числа непривитых против коклюша. Почти 40% детей получили первую прививку позже календарного срока по желанию родителей. По данным из Приморского края [16], более 59% детей из числа непривитых не были вакцинированы из-за отказов родителей.

В последние годы молекулярно-генетический мониторинг возбудителя коклюша показал, что штаммы *B. pertussis* подвержены генетической вариабельности. Появление новых профилей ДНК совпало с подъемом заболеваемости в ряде стран. Возникли предположения, что несоответствие по генотипу вакцинных штаммов циркулирующим может снижать эффективность вакцинопрофилактики.

Однако результаты отечественных исследований [17, 18] свидетельствуют о том, что использование для производства цельноклеточной коклюшной вакцины штаммов, имеющих различия

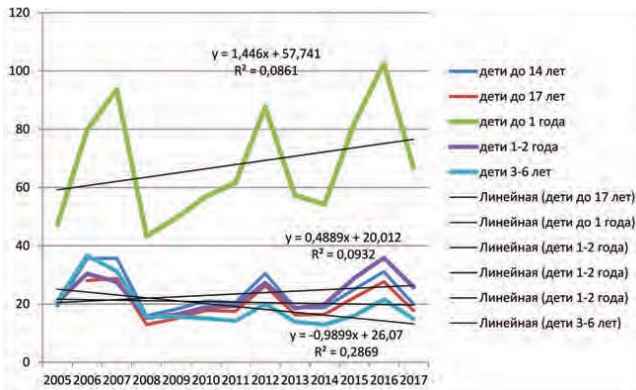


Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости коклюшем детского населения различных возрастных групп в Российской Федерации в 2005 – 2017 гг. (показатели на 100 000 населения данного возраста)

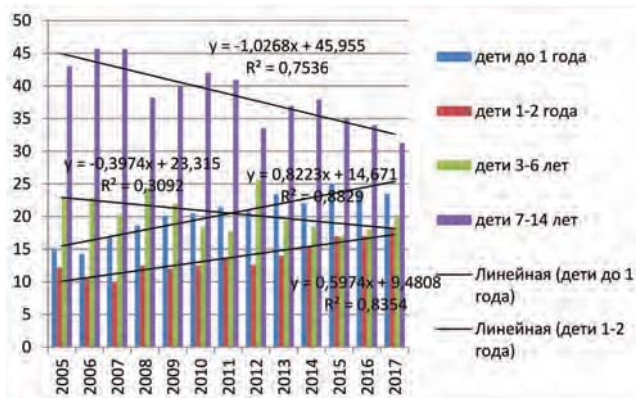


Рис. 4. Динамика удельного веса (%) детей различных возрастных групп среди заболевших коклюшем в Российской Федерации в 2005 – 2017 гг.

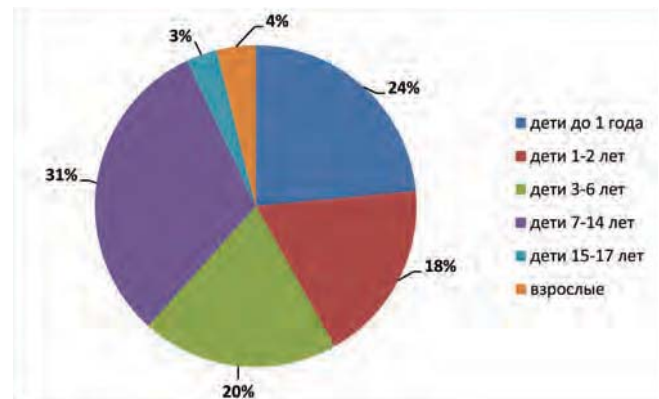


Рис. 5. Возрастная структура (%) заболевших коклюшем в Российской Федерации в 2017 г.

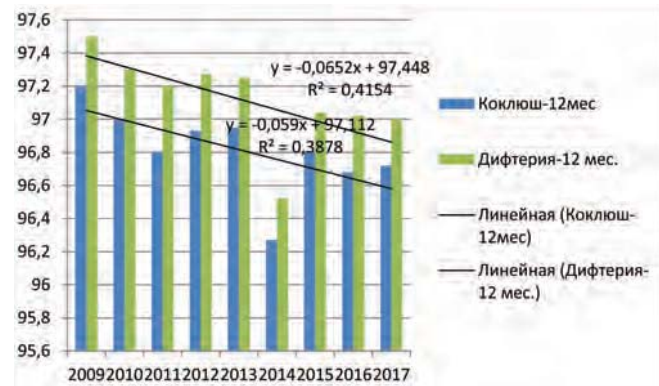


Рис. 6. Динамика охвата (%) своевременной законченной вакцинацией против дифтерии и коклюша детей в возрасте 12 мес. в Российской Федерации в 2009 – 2017 гг.

в структуре генов с циркулирующими штаммами *B. Pertussis*, не влияя на формирование адекватного поствакцинального иммунитета.

Согласно опубликованным данным, продолжительность иммунитета после вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной составляет от 5 до 12 лет [19, 20] и зависит от схемы вакцинации, количества полученных доз, соблюдения интервалов между ними, а также уровня циркуляции возбудителя в популяции (вероятность естественного бустирования). Результаты ограниченных серологических исследований с использованием ИФА, проведенных отечественными авторами, показали утрату защищенности от коклюша к возрасту 8–9 лет у половины своевременно привитых детей [13]. С серологическими данными коррелировали результаты анализа прививочного анамнеза детей, заболевших коклюшем, — у 70–80% вакцинация была закончена более 5 лет назад [21]. В среднем у 30% детей школьного возраста, ранее не болевших коклюшем, определяются высокие уровни антител к возбудителю (IgG и IgA), что может быть результатом перенесенного заболевания, которое не

было зарегистрировано [13, 22] и которое можно было бы предупредить с помощью ревакцинирующей прививки в возрасте 6–7 лет.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ [1] продолжительность поствакцинального иммунитета может быть увеличена с помощью введения последующих ревакцинирующих доз коклюшной вакцины («искусственное бустирование»). Однако для второй и последующих ревакцинаций не может быть использована цельноклеточная вакцина из-за высокого риска развития поствакцинальных реакций и осложнений. Поэтому для ревакцинации должна использоваться менее реактогенная бесклеточная вакцина.

В связи с тем, что в Российской Федерации зарегистрированы и разрешены к применению комбинированные вакцины против дифтерии, столбняка, гепатита В, *Hib*-инфекции, полиомиелита с бесклеточным коклюшным компонентом, они уже в течение ряда лет используются для первичной иммунизации и первой ревакцинации детей с высоким риском развития реакций и осложнений на вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом. Для

увеличения длительности сохранения поствакцинального иммунитета эти дети в последующем обязательно должны получить вторую ревакцинацию бесклеточной коклюшной вакциной [23].

Так, по данным Управления Роспотребнадзора, в г. Санкт-Петербурге в 2015 г. 34,5% детей были первично вакцинированы бесклеточными коклюшными вакцинами, при этом количество отказов от прививок против коклюша снизилось в 1,3 раза. В то же время при повышении охвата иммунизацией отмечен рост заболеваемости коклюшем детей в возрасте 3–6 лет. Это доказывает необходимость внедрения второй ревакцинирующей прививки, поскольку, как уже говорилось выше, дошкольники часто являются источниками возбудителя инфекции для детей первого года жизни, а в детских образовательных учреждениях создаются условия для возникновения эпидемических вспышек коклюша.

Таким образом, в современной эпидемиологической ситуации по коклюшу сформировались риски, связанные с недостатками вакцинопрофилактики этой инфекции: недостаточный охват прививками вследствие необоснованных медицинских отводов и отказов родителей от вакцинации детей, несоблюдение сроков вакцинации и интервалов между прививками, отсутствие отечественной вакцины для проведения второй ревакцинирующей прививки детям в возрасте 5 лет и старше.

Ревакцинация против коклюша проводится в десятках стран во всех регионах мира (табл.).

Вторую ревакцинацию в 5–11 лет (так называемый педиатрический бустер) проводят Бельгия, Франция, Германия, Испания, Португалия, США и др., а в национальные календари прививок США, Канады, Германии, Израиля и Швейцарии и др. включена третья ревакцинация — в 11–15 лет («подростковый бустер»). В Швейцарии, Германии, Италии ревакцинация проводится и взрослым старше 18 лет.

Эпидемиологический эффект введения ревакцинации против коклюша дошкольников был изучен на примере Германии в 2004–2007 гг. [24]. В земле Саксония ревакцинацию против коклюша дошкольников в возрасте 4–6 лет проводили, начиная с 1998 г. К 2006 г. заболеваемость коклюшем снизилась во всех возрастных группах населения, а по сравнению с другими регионами Германии, которые не внедрили ревакцинацию против коклюша, заболеваемость детей в дошкольном и младшем школьном возрасте снизилась в 3,5–4 раза.

В Дании вторая ревакцинация против коклюша детей в возрасте 5 лет была введена в 2003 г. [25]. В результате заболеваемость коклюшем снизилась во всех возрастных группах детского населения,

но особенно в группах детей в возрасте 4–9 лет.

При внедрении ревакцинирующих прививок необходимо принимать во внимание, что длительность иммунитета после введения бесклеточной коклюшной вакцины может не превышать 3 лет. Поэтому введение второй ревакцинации против коклюша может привести к сдвигу пика возрастной заболеваемости на более старший возраст и потребовать внедрения последующих ревакцинирующих прививок в подростковом возрасте. Например, вторая ревакцинация против коклюша была введена в Нидерландах в 2001 г. для детей в возрасте 4 лет [26]. В результате заболеваемость в этой возрастной группе снизилась в 2 раза. Однако в возрастной группе 10–19 лет произошел рост заболеваемости.

В эпидемиологических наблюдениях ряда авторов установлено, что дети, первично вакцинированные цельноклеточной коклюшной вакциной, а затем получившие бесклеточную коклюшную вакцину, были лучше защищены от коклюша по сравнению с детьми, получившими только бесклеточную коклюшную вакцину. Учитывая, что цельноклеточная коклюшная вакцина, в основном, стимулирует клеточный иммунный ответ, а ацеллюлярная — гуморальный, рекомендовано основной курс вакцинации проводить отечественной АКДС-вакциной, а ревакцинацию — комплексным препаратом, содержащим ацеллюлярный коклюшный компонент [20, 27].

Применение бесклеточных коклюшных вакцин, предназначенных для иммунизации старших возрастных групп, создает возможность для реализации стратегии вакцинопрофилактики по типу «кокона» — проведение ревакцинации против коклюша всех лиц, контактирующих с непривитым новорожденным или ребенком раннего возраста (родители, члены семьи, персонал домов ребенка, отделений патологии новорожденных и т.п.) [28].

Использование бесклеточной коклюшной вакцины открывает возможность для защиты новорожденных за счет пассивного иммунитета. Такой подход применяется в США, Италии, Австралии, Швейцарии, где прививки комбинированной вакциной против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом проводятся беременным женщинам (в конце II — начале III триместра) [29, 30].

Ревакцинация против коклюша может быть рекомендована взрослым с высоким риском заражения коклюшем — медицинским работникам, работникам дошкольных образовательных учреждений и учителям [31].

**Иммунизация против коклюша в национальных календарях прививок
экономически развитых стран (2018 г.)**

Страна	V1	V2	V3	RV1	RV2	RV3	Взрослые	Тип вакцины
США	2 мес.	4 мес.	6 мес.	15 – 18 мес.	4 – 6 лет	11 – 12 лет	Рекомендована вакцинация в 3-м триместре (28 – 32 неделя беременности)	Ацеллюлярная
Канада	2 мес.	4 мес.	6 мес.	18 мес.	4 – 6 лет	13-16 лет		Ацеллюлярная. календари различаются в разных провинциях
Япония	3 мес.	4,5 мес.	6 мес.	18 мес.				Ацеллюлярная
Австралия	6 нед.	4 мес.	6 мес.	18 мес.	4 года	7 лет	Рекомендована вакцинация в 3-м триместре (28 – 32 неделя беременности)	Ацеллюлярная
Великобритания	2 мес.	3 мес.	4 мес.	3 года				Ацеллюлярная
Франция	2 мес.	3 мес.	11 мес.	6 лет	11 – 13 лет			Ацеллюлярная
Германия	2 мес.	3 мес.	4 мес.	11 – 14 мес.	5 – 6 лет	9-17 лет	Возрастные ревакцинации рекомендованы с 18 лет каждые 10 лет	Ацеллюлярная
Италия	3 мес.	5 мес.	11 мес.	6 лет	12 – 18 лет		Возрастные ревакцинации рекомендованы каждые 10 лет с 19 лет, а также беременным в третьем триместре (от 28 недель)	Ацеллюлярная
Австрия	2 мес.	4 мес.	11 мес.	6 лет	12 лет			Ацеллюлярная
Финляндия	3 мес.	5 мес.	12 мес.	4 года	14 – 15 лет			Ацеллюлярная
Израиль	2 мес.	4 мес.	6 мес.	12 мес.	7 лет	13 лет	Взрослые в группе риска и беременные женщины	Ацеллюлярная
Норвегия	3 мес.	5 мес.	12 мес.	7 лет	15 лет			Ацеллюлярная
Швеция	3 мес.	5 мес.	12 мес.	5 лет	14 – 16 лет			Ацеллюлярная
Швейцария	2 мес.	4 мес.	6 мес.	15 – 24 мес.	4 – 7 лет	11-15 лет	Ревакцинация взрослых в возрасте 25 – 29 лет; беременных женщин и лиц, контактирующих с младенцами в возрасте до 6 мес.	Ацеллюлярная
Турция	2 мес.	4 мес.	6 мес.	18 мес.	6 лет			Ацеллюлярная

V — вакцинация (прививка в рамках первичного вакцинального комплекса из трех прививок) ; RV — ревакцинация.

Заключение

Для дальнейшего снижения заболеваемости коклюшем в России с учетом современных эпидемиологических рисков необходимо:

- поддерживать охват своевременной вакцинацией и ревакцинацией против коклюша детей в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок на уровне не ниже 95% и не ниже, чем охват прививками против дифтерии тех же возрастных групп;

- прививать вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом детей, имеющих противопоказания к вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной;

- внедрить в Национальный календарь профилактических прививок ревакцинации детей в возрасте 6 и 14 лет комбинированной вакциной против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом;

- включить в национальный календарь прививок по эпидемиологическим показаниям прививки комбинированной вакцины против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом медицинским работникам, работникам дошкольных образовательных учреждений и учителям (по возможности вместо ревакцинаций АДС-М в соответствующих возрастах), а также предусмотреть реализацию стратегии вакцинопрофилактики по типу «кокона» — проведение ревакцинации против коклюша всех лиц, контактирующих с непривитым новорожденным или ребенком раннего возраста.

Необходимым условием введения ревакцинирующих прививок против коклюша детей старшего возраста, подростков и взрослых является решение следующих проблем:

- модернизация эпидемиологического надзора за коклюшем для повышения его чувствительности (внедрение молекулярно-генетических методов);

- определение оптимального возраста для ревакцинаций против коклюша на основе комплекса доказательных данных (эпидемиологических, иммунологических, клинических и др.);

- определение кратности проведения ревакцинаций;

- обеспечение охвата вакцинацией и ревакцинирующими прививками на уровне не менее 95%.

Для реализации полного комплекса перечисленных мер по оптимизации вакцинопрофилактики коклюша необходимо решение вопроса о производстве комбинированной вакцины против дифтерии и столбняка (со сниженным содержанием анатоксинов) с бесклеточным коклюшным компонентом на территории Российской Федерации.

Литература

1. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015// Weekly Epidemiological Recommendations. — 2015.- № 35.- V.90.- P.433-460.
2. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en. ссылка активна на 15 июля 2018.
3. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Ссылка активна на 15.08.2018
4. Global Vaccine Action Plan Priority Country Reports on Progress towards GAVAP-RVAP Goals. Annex to the GAVAP Secretariat Annual Report 2017// Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
5. Зайцев, Е.М. Совершенствование диагностики коклюша у взрослых с длительным кашлем / Е.М. Зайцев, И.К. Мазурова, М.С. Петрова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2009. — № 2. — С.70 — 75.
6. http://www.who.int/immunization/sage/meeting/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf. Ссылка активна на 01.09.2018
7. Cherry, JD. Epidemic Pertussis in 2012. The Resurgence of Vaccine-Preventable Disease // The New England journal of medicine.- 2012. — 367(9).-P. 785-7.
8. 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. (http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/392/gd_zpp_2016_.pdf)
9. Михеева, И.В. Оценка прямого экономического ущерба, наносимого ротавирусной инфекцией/ И.В. Михеева, М.А. Михеева // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 4. — С. 95 — 99.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 268 с. (http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf)
11. Таточенко, В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция / В.К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 2. — С. 78 — 82.
12. Skoff, T.H. Sources of infant pertussis infection in the United States/ T.H. Skoff, C. Kenyon., N. Cocoros., J. Liko// Pediatrics. — 2015. — 136:635-641
13. Басов, А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе : автореф. дисс...канд. мед. наук / А.А. Басов. — М., 2016. — 20 с.
14. Иоэфович, О.В. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6-17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной / О.В. Иоэфович, С.М. Харит, С.П. Каплина //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — № 5. — С. 56 — 59.
15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ульяновской области в 2015 г.: Государственный доклад. — Ульяновск: Управление Роспотребнадзора по Ульяновской области, 2016. — 328 с.
16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2016 г.: Государственный доклад. — Владивосток: Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю, 2017. — 250 с.
17. Чуприна, Р.П. Молекулярно-генетическая характеристика производственных штаммов коклюшных бактерий / Р.П. Чуприна, И.А. Алексеева, И.И. Борисевич // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 3 (70). — С. 63 — 70.
18. Чуприна, Р.П. Оценка иммуногенной активности цельноклеточного коклюшного компонента комбиниро-

ванных вакцин в ИФА / Р.П. Чуприна, И.А. Алексеева, А.П. Тарасов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2013. — № 5 (72). — С. 60–65.

19. Wendelboe, A.M. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. / A.M. Wendelboe., A. Van Rie, S. Salmaso // The Pediatric Infectious Disease Journal. - 2005. - V. 24. - P. S58 — S61.

20. Таточенко, В.К. Перспективы развития иммунопрофилактики в России / В.К. Таточенко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2010. — № 5. — С. 90–98.

21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2015 г.: Государственный доклад. — Барнаул: Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю, 2016. — 256 с.

22. Гореликова, Е.В. Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за коклюшем : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Гореликова. — Пермь, 2006.

23. Quinn, H.E. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. / H.E. Quinn, T.L. Snelling, K.K. Macartney. // Pediatrics. - 2014. — 3(3):5.

24. Hellebrand, W. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. // BMC Infectious Diseases — 2009. - 9:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-22>

25. Dalby, T. Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013/ T. Dalby, P., S. Hoffmann. // EuroSurveillance. -2016.- 21(36): 30334. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30334>

26. De Greeff, S.C. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands. / S.C. de Greeff, F.R. Mooi, J.F. Schellekens. // Pediatric Infectious Disease Journal. - 2008. -V. 27 (3). -P. 218 — 223.

27. Чуприна, Р.П. Эффективность иммунопрофилактики коклюша комбинированными вакцинами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину / Р.П. Чуприна, И.А. Алексеева, Ю.И. Обухов. // Биопрепараты. — 2014. — № 4. — С. 4–13

28. Wiley, K.E. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy/ K.E. Wiley, Y. Zuo, K.K. Macartney // Vaccine. -2013.- 31: 618-625

29. Munoz, F.M. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants; a randomized clinical trial / F.M. Munoz, N.H. Bond, M. Maccato // Journal of the American Medical Association. - 2014. - 311(17). P.:1760-1769

30. Donegan, K. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK observational study. / K. Donegan, B. King, P. Bryan. // British Medical Journal. - 2014. - 349: g 4219

31. Schellekens, J. Pertussis sources and routes of transmission in the vaccination era. / J. Schellekens, C.H. von Konig, P. Gardner. // Pediatric Infectious Disease Journal. -2005. — 24(5) — S19-S24.

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015// Weekly Epidemiological Recommendations. — 2015.- № 35.- V.90.- P.433-460.

2. http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en. Ссылка активна на 15 июля 2018.

3. <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>. Ссылка активна на 15.08.2018

4. Global Vaccine Action Plan Priority Country Reports on Progress towards GVAR-RVAP Goals. Annex to the GVAR Secretariat Annual Report 2017// Geneva: World Health Organization. 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

5. Zajcev, E. M. Improvement of diagnosis of whooping cough at adults with long cough. / E. M. Zajcev, I. K. Mazurova, M. S. Petrova // Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. — 2009.-№ 2.- S.70-75.

6. http://www.who.int/immunization/sage/meeting/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf. Ссылка активна на 01.09.2018

7. Cherry, J.D. Epidemic Pertussis in 2012. The Resurgence of Vaccine-Preventable Disease // The New England journal of medicine. - 2012. — 367(9). -P. 785-7.

8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад — Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2016 (in Russian). Available from: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/392/gd_zpp_2016_.pdf

9. Miheeva, I.V. Assessment of the direct economic loss caused by a rotavirus infection / I.V. Miheeva, M.A. Miheeva // Infekcionnye bolezni. - 2017.- t. 15. — №4. — С. 95–99.

10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад — Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2018. — 268 s. (in Russian). Available from: http://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

11. Таточенко, В.К. Whooping cough — a not up to the end operated infection / V. K. Tatchenko // Voprosy sovremennoj pediatrii. — 2014.- №2. — С. 78-82.

12. Skoff, T.H. Sources of infant pertussis infection in the United States/ T.H. Skoff, C. Kenyon., N. Cocoros., J. Liko // Pediatrics. — 2015. — 136:635-641

13. Basov A.A. Epidemic process of whooping cough at the present stage: Avtoref. diss...kand. med. nauk. M.: 2016.-20 c.

14. Iozefovich, O. V. Prevalence of whooping cough at it is long the coughing children of 6-17 years, vaccinated at early age by AKDS- vaccine / O. V. Iozefovich., S. M. Harit , S . P. Kaplina // EHpidemiologiya i vakcinoprofilaktika. -2012.- №5.- S.56-59.

15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Ульяновской области в 2015 г.: Государственный доклад. — Ульяновск: Управление Роспотребнадзора по Ульяновской области. - 2016. — 328 с.

16. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Приморском крае в 2016 г.: Государственный доклад. — Владивосток: Управление Роспотребнадзора по Приморскому краю. -2017. — 250с.

17. Chuprinina, R.P. Molecular and genetic characteristic of production strains of koklyushny bacteria. / R.P. Chuprinina, I.A. Alekseeva, I.I. Borisevich // EHpidemiologiya i vakcinoprofilaktika. - 2013.-№ 3 (70).- S.63 — 70.

18. Chuprinina, R.P. Assessment of immunogene activity of a tselnokletochny pertussoid component of the combined vaccines in IFA. / R.P. Chuprinina, I.A. Alekseeva, A.P. Tarasov // EHpidemiologiya i vakcinoprofilaktika. -2013.-№ 5 (72).- S.60 — 65

19. Wendelboe, A.M. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. / A.M. Wendelboe., A. Van Rie, S. Salmaso // The Pediatric Infectious Disease Journal. - 2005.- V. 24. -P. S58 — S61.

20. Таточенко, В.К. The prospects of development of immunoprevention in Russia. // Zhurnal mikrobiologii, ehpidemiologii i immunobiologii. — 2010.- №5. — С. 90-98.

21. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Алтайском крае в 2015 г.: Государственный доклад. — Барнаул: Управление Роспотребнадзора по Алтайскому краю. - 2016. — 256 с.

22. Gorelikova E. V. Optimization of clinical laboratory diagnostics and epidemiological surveillance behind whooping cough: Avtoref. dis ... kand. med. nauk. Perm'. - 2006.
23. Quinn, H.E. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. / H.E. Quinn, T.L. Snelling, K.K. Macartney. // Pediatrics. - 2014. - 3(3):5.
24. Hellebrand, W. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. // BMC Infectious Diseases - 2009.- 9:22. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-22>
25. Dalby, T. Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013/ T. Dalby, P., S. Hoffmann. // EuroSurveillance. -2016.- 21(36): 30334. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.36.30334>
26. De Greeff, SC. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in the Netherlands. / S.C. de Greeff, F.R. Mooi, J.F. Schellekens. // Pediatric Infectious Disease Journal. - 2008. -V. 27 (3).-P. 218 - 223.
27. CHuprinina, R.P. Efficiency of immunoprophylaxis of whooping cough the combined vaccines containing the tsel-nokletochny or cell-free pertussoid vaccine / R.P. CHuprinina, I.A. Alekseeva, YU.I. Obuhov. // Biopreparaty. - 2014. - № 4. - S. 4 - 13
28. Wiley, K.E. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy/ K.E. Wiley, Y. Zuo, K.K. Macartney // Vaccine. - 2013.- 31: 618-625
29. Munoz, F.M. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants; a randomized clinical trial / F.M. Munoz, N.H. Bond, M. Maccato // Journal of the American Medical Association. - 2014.- 311(17). P.:1760-1769
30. Donegan, K. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK observational study. / K. Donegan, B. King, P. Bryan. // British Medical Journal. - 2014.- 349: g 4219
31. Schellekens, J. Pertussis sources and routes of transmission in the vaccination era. / J. Schellekens, C.H. von Konig, P. Gardner. // Pediatric Infectious Disease Journal. -2005. - 24(5) - S19-S24.

Авторский коллектив:

Михеева Ирина Викторовна – заведующая лабораторией иммунопрофилактики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)304-22-07, e-mail: Irina_Mikheeva@mail.ru

Салтыкова Татьяна Сергеевна – старший научный сотрудник лаборатории иммунопрофилактики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; тел.: 8(495)304-22-07; e-mail: saltykova.t.s.2012@gmail.com

Михеева Марина Андреевна – младший научный сотрудник лаборатории иммунопрофилактики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора; e-mail: [mma17211@gmail.com](mailto:mmma17211@gmail.com)

ВИРУСНЫЕ ПЛАЦЕНТИТЫ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ ВЕРИФИКАЦИИ

А.В. Колобов¹, В.Е. Карев²

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

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

Viral placentitis: morphological features and verification possibilities

A.V. Kolobov¹, V.E. Karev²

¹ Saint Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

² Children's Scientific and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В данной статье описаны результаты собственных наблюдений вирусных плацентитов, вызванных парвовирусом, вирусом иммунодефицита человека, респираторно-синцитиальным вирусом и вирусами семейства *Herpesviridae* — вирусами простого герпеса 1 и 2 типов, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна — Барр) с описанием морфологических особенностей типичных изменений и иммуногистохимической верификацией их этиологии.

Ключевые слова: вирусы, плацента, плацентиты.

Abstract

This article describes the results of own observations of viral placentitis caused by parvovirus, human immunodeficiency virus, respiratory syncytial virus and *Herpesviridae* family viruses — herpes simplex virus types 1 and 2, cytomegalovirus and Epstein—Barr virus), describing the morphological features of typical changes and immunohistochemical verification their etiology.

Key words: viruses, placenta, placentitis.

Ключевое значение последа для течения перинатального периода общепризнано [1–4]. Значимость макро- и микроскопического исследования плаценты и экстраплацентарных оболочек для прогнозирования постнатального развития новорождённого была показана в работах А.В. Цинзерлинга и его школы и позднее отмечена в рекомендациях Amsterdam placental workshop group consensus statement [5].

Для беременности свойственно состояние физиологической иммуносупрессии, при котором создаются условия для реактивации инфекции [6–9]. Большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекают в латентной или субклинической форме. Вместе с тем, достаточно часто встречаются и манифестные формы. По данным С.В. Сердюкова (2005), инфекционно-воспалительные заболевания гениталий выявляются у 36,7% женщин в первую и у 44,7% — во вторую половину беременности. Наиболее часто они представлены сочетанным поражением влагалища и шейки матки. Неблагоприятное течение и исходы беременности отмечаются у 98,1% женщин с данной патологией: у 76,1% беременных регистрируется угроза прерывания беременности, у 80,7% — гипоксия, а у 9,1% — гипотрофия плода. Осложнённое течение родов возникает в 2,5 раза чаще, чем у рожениц без генитальной инфекции. Аномалии родовой деятельности встречаются у 30,0% рожениц, травмы

мягких родовых путей — у 36,0%, несвоевременное излитие околоплодных вод — у 38,0%. Частота преждевременных родов достигает 18,0%, а внутриутробного инфицирования плода — 6,0% [10].

Вместе с тем, работ, посвящённых плацентитам, в литературе очень немного. В большинстве источников указывается лишь на возможность возникновения неспецифического гнойного воспаления, связываемого с восходящей амниотической инфекцией. Также характерные структурные изменения описываются при токсоплазмозе, сифилисе и ряде вирусных инфекций [11]. В работах сотрудников А.В. Цинзерлинга были описаны изменения, обусловленные вирусами гриппа, другими респираторными вирусами, вирусами герпеса, микоплазмами и хламидиями. Появились данные об особенностях структурных изменений, связанных с вирусами гепатита и ВИЧ [12]. Новые возможности появились в последние годы, когда к традиционным методам клинко-лабораторно-морфологических сопоставлений добавились еще и возможности выявления в тканях антигенов биологических возбудителей. Следует отметить, что систематического изучения инфекционных плацентитов с использованием этого метода в мировой практике не проводится.

В данной статье авторы приводят некоторые результаты собственного изучения вирусных плацентитов с описанием характерных морфологических

ких изменений и иммуногистохимической верификацией их этиологии.

Парвовирус В19 — ДНК-содержащий вирус, в 1995 г. был классифицирован как эритровирус и переименован в «вирус В19» или «В19V». Установлено, что частота инфицирования беременных женщин В19V составляет приблизительно 1 случай на 400 беременностей [13]. Наиболее типичным клиническим проявлением инфекции, вызываемой парвовирусом В19, является инфекционная эритема (также известная как «синдром следов от пощечин» или «пятая болезнь»). При этом показано, что у большинства беременных женщин инфекция протекает бессимптомно, однако может привести к поражению органов плода — обычно это происходит между 20-й и 28-й неделями внутриутробного развития. Активная инфекция проявляется гемолитической анемией с последующей водянкой плода. В конечном итоге парвовирусная инфекция может привести к внутриутробной смерти плода во II триместре или к мертворождению. Гибель плода обычно наступает через 4–6 недель после инфицирования матери парвовирусом В19 [14].

Макроскопически плацента обычно гиперплазирована. При гистологическом исследовании на фоне гидропических изменений отмечается выраженная незрелость ворсин с перивиллёзными отложениями фибриноида (рис. 1А). Строма ворсин инфильтрирована мононуклеарными лейкоцитами. В просвете сосудов ворсин и в стромальных каналах выявляются специфические клетки «цветной фонарик». При иммуногистохимическом исследовании отмечается положительная реакция в клетках, инфицированных В19V (рис. 1Б) [15].

Среди многочисленных проблем, связанных с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), важное место уделяется перинатальной инфекции. На фоне развития эпидемии, вызванной ВИЧ, увеличивается число беременностей и родов у ВИЧ-инфицированных женщин [16]. ВИЧ способствует формированию плацентарной недостаточности, что сопровождается синдромом задержки внутриутробного развития плода и постнатальным нарушением адаптации к внеутробному существованию [17–19]. Вместе с тем, работ, посвященных морфологическому изучению плацент, в литературе очень немного. Поражения при ВИЧ-инфекции проявляются гигантоклеточным метаморфозом клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин, а также инфильтрацией плаценты иммунокомпетентными клетками. Гистологически определяются группы незрелых ворсин с отёчной стромой и крупными клетками с просветленными ядрами, сходными с ранее описанными при этой инфекции в других органах (рис. 1В) [20].

В децидуальной ткани выявляются многочисленные симпластические структуры, как правило,

с крупными просветленными ядрами. В клетках трофобласта, стромы ворсин, клетках Кащенко — Гофбауера и децидуальных клетках при иммуногистохимическом исследовании отмечается экспрессия р24 ВИЧ (рис. 1Г).

Также встречается поражение плаценты при респираторно-синцитиальной инфекции [11]. В последние годы отмечается её некоторое учащение, появились наблюдения с резко выраженными структурными изменениями. В таких наблюдениях клетки увеличиваются в размерах, их ядра становятся светлыми, широкая цитоплазма слабо ацидофильной. Значительная часть клеток имеют два и более ядер, порой они образуют многоядерные симпласты. В трофобласте обнаруживаются крупные очаговые разрастания, имеющие вид сосочков. Ядра этих образований светлые, цитоплазма слабо ацидофильная, обширная. Такая же трансформация происходит в трофобластических островках интервиллезного пространства (рис. 1Д, Е). Следует отметить, что такие изменения аналогичны ранее описанным А.В. Цинзерлингом изменениям в лёгких и других внутренних органах [21, 22]. Дистрофические и некробиотические процессы в хориальном эпителии незначительны. В строме ворсин выявляется умеренная или порой более значительная фибробластическая реакция, ядра клеток, содержащихся в строме ворсин, также становятся светлыми, размеры их увеличиваются. Эндотелий сосудов представляется набухшим, ядра эндотелиоцитов становятся светлыми, иногда эндотелиальные клетки располагаются в несколько рядов. Воспалительная инфильтрация имеет очаговый характер, частью располагается вокруг сосудов и состоит преимущественно из лимфоцитов [11].

Герпес-вирусная инфекция у беременных встречается в 7–25% случаев [6]. Наряду с давно описанными поражениями, вызванными вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ2), сходные изменения могут быть обусловлены и вирусом герпеса 1 типа (ВПГ1). Особенно неблагоприятное влияние на плод отмечается при первичной и реактивации латентной инфекции непосредственно во время беременности [23]. В России первое комплексное изучение структурных изменений в плаценте было проведено В.Ф. Мельниковой (1992) [24]. При герпетической инфекции в плацентах выявляются клетки с неровными контурами ядер, неравномерным периферическим распределением хроматина и гомогенным сероватым окрашиванием центральных участков. При прогрессировании процесса происходит постепенное увеличение размеров ядер с усилением базофильности. Типичные «герпетические» клетки имеют крупные размеры, в ядре выявляется бесструктурное базофильное включение, окружённое ободком просветления. В дальнейшем клетки подвергаются ацидофильному некрозу, ядра их рас-

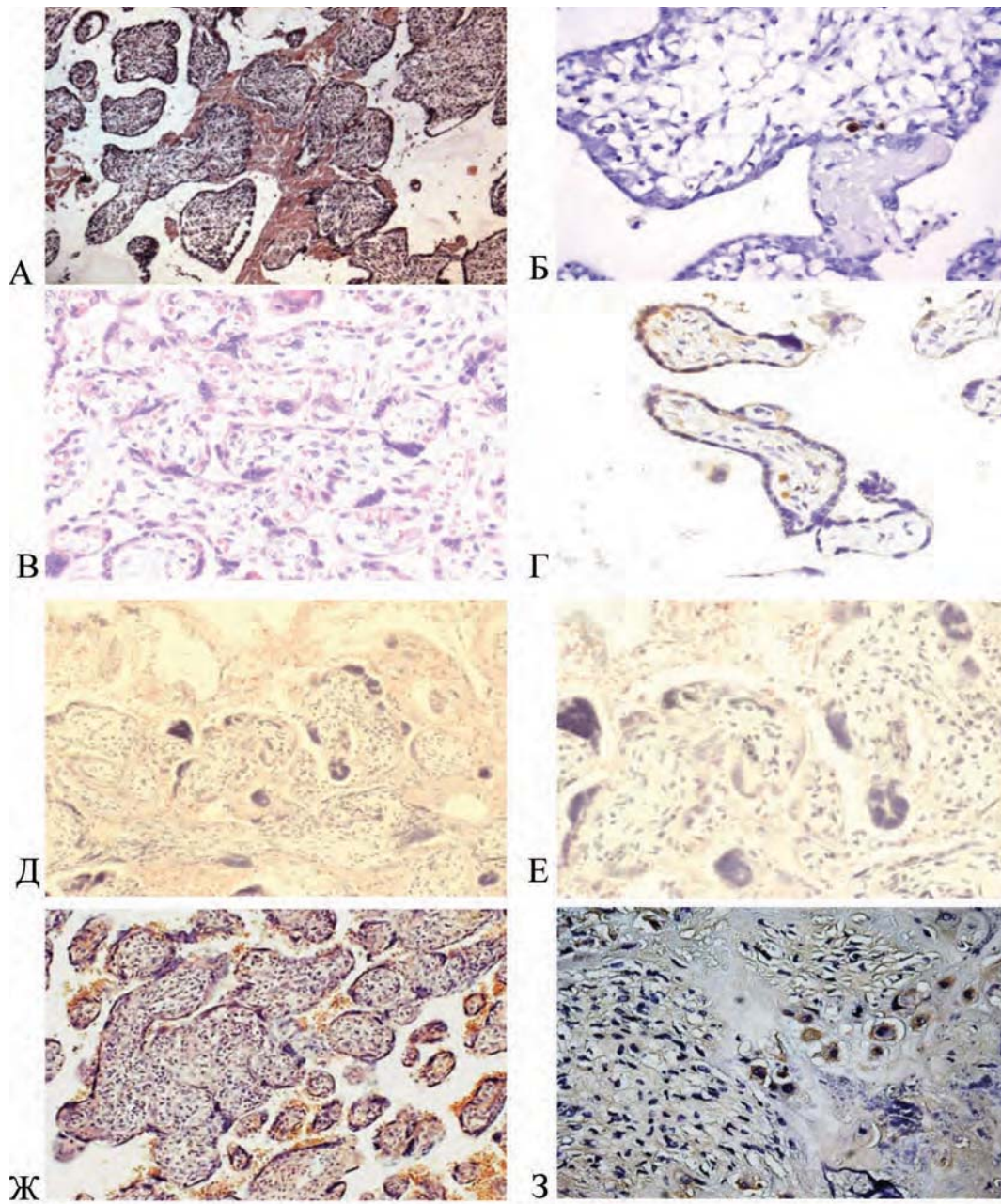


Рис. 1. Морфологические изменения плаценты: А, Б — при парвовирусной инфекции (А — нарушение ветвления и выраженная незрелость ворсин с перивиллными отложениями фибриноида при парвовирусном плацентите (срок беременности 22 недели). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 50$; Б — экспрессия антигенов парвовируса в инфицированных клетках (коричневое окрашивание), ИГХ, DAB, ув. $\times 400$); В, Г — при ВИЧ-инфекции (В — гигантоклеточный метаморфоз клеток трофобласта и макрофагов стромы ворсин при ВИЧ-инфекции (срок беременности 39 недель). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$; Г — экспрессия p24 ВИЧ в плацентарных макрофагах (коричневое окрашивание), ИГХ, DAB, ув. $\times 400$); Д, Е — при респираторно-синцитиальной инфекции (крупные очаговые разрастания трофобласта с признаками продуктивного неспецифического виллита (беременность 15 недель). Окраска гематоксилином и эозином, ув.: Д — $\times 200$, Е — $\times 400$); Ж, З — при герпес-вирусной инфекции (Ж — увеличение размеров ядер с усилением базофильности (беременность 40 недель), окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$, З — экспрессия антигенов ВПГ 1 и 2 типов в инфицированных децидуальных клетках (коричневое окрашивание), ИГХ, DAB, ув. $\times 400$)

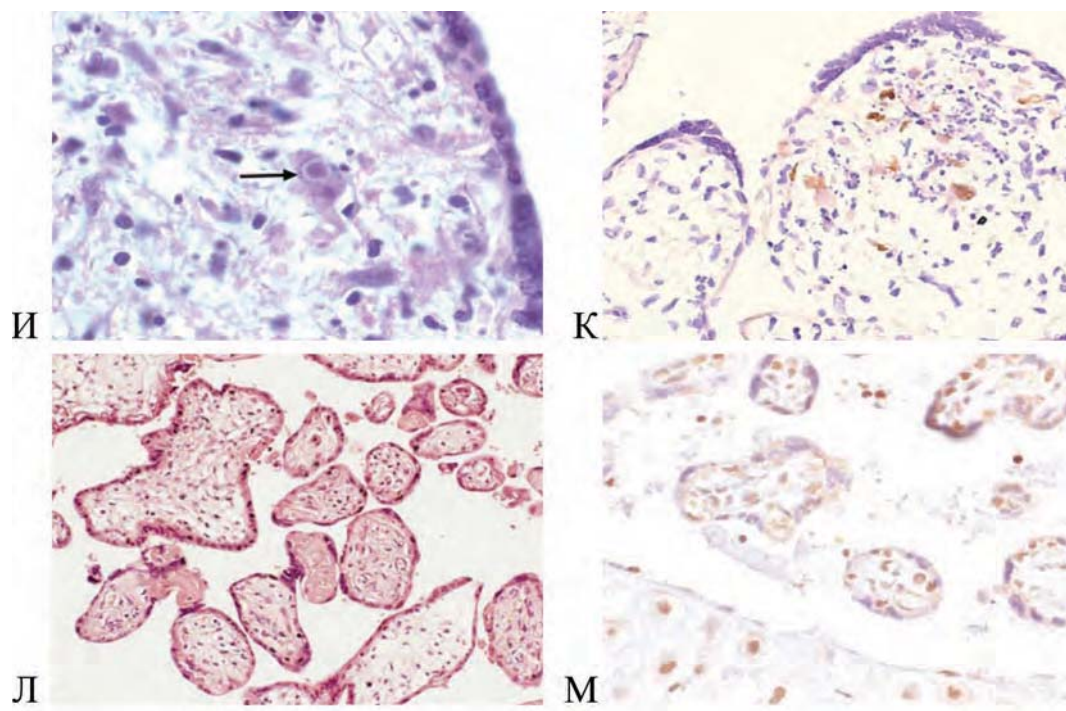


Рис. 1. И, К — при цитомегаловирусной инфекции (И — гигантоклеточный метаморфоз клетки Кащенко — Гофбауэра по типу «совиного глаза» (стрелка), окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 1000$; К — экспрессия антигенов цитомегаловируса инфицированными клетками, ИГХ, DAB, ув. $\times 400$); Л, М — при Эпштейна — Барр-вирусной инфекции (Л — признаки продуктивного неспецифического villuzита с лимфоцитарной инфильтрацией (беременность 29 недель), окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$; М — экспрессия инфицированными клетками антигенов вируса Эпштейна — Барр, ИГХ, DAB, ув. $\times 400$)

падают. В настоящее время появились данные, что в основе этих изменений лежит апоптоз. Вокруг очагов некроза располагаются лимфоплазмочитарные инфильтраты (рис. 1Ж). При иммуногистохимическом исследовании с антителами к ВПГ 1 и 2 типов в инфицированных клетках отмечается положительная реакция (рис. 13) [25].

Поражение плаценты может вызвать и цитомегаловирус, также входящий в семейство *Herpesviridae*. При гистологическом исследовании выявляется очаговый или диффузный villuzит. В ворсинчатом хорионе обнаруживаются как острые изменения с некрозом ворсин и полиморфноклеточной инфильтрацией, так и склероз ворсин. В ворсинах в большей степени повреждается строма, нежели трофобласт и синцитиальные узелки. Характерной является лимфоцитарная и плазмочитарная инфильтрация, особенно вблизи сосудов. В отдельных наблюдениях в клетках стромы ворсин отмечается гигантоклеточный метаморфоз по типу «совиного глаза» (рис. 1И) с положительной иммуногистохимической реакцией с антителами к цитомегаловирусу (рис. 1К) [26]. Вместе с тем, наиболее типичные изменения встречаются редко, что обычно связывается с очень медленной репликацией этого вируса.

Вirus Эпштейна — Барр относится к семейству *Herpesviridae* (герпес 4-го типа) и способен вызывать как острые, так и хронические инфекционные поражения, аутоимунные реакции и является общепризнанным онкогенным агентом. Наиболее частыми осложнениями течения беременности в случаях инфицирования вирусом Эпштейна — Барр являются преждевременные роды и синдром задержки внутриутробного развития плода [27]. При поражении плаценты вирусом Эпштейна — Барр в ворсинах хориона на фоне нарушения ветвления и дифференцировки выявляются признаки продуктивного неспецифического villuzита с лимфоцитарной инфильтрацией (рис. 1Л) и с положительной иммуногистохимической реакцией с антителами к вирусу Эпштейна — Барр (рис. 1М) [28].

Заключение

Вирусные плацентиты встречаются довольно часто, но не всегда выявляются при рутинном скрининговом исследовании. Вместе с тем, их диагностика исключительно важна для понимания перинатальной патологии и целенаправленной терапии как ребенка, так и матери. Для уточнения диагноза крайне желательно проведение иммуно-

гистохимических исследований. Многие вопросы, связанные с патогенезом вирусных перинатальных инфекций, требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Причины и дифференцированное лечение раннего невынашивания беременности (руководство для врачей) / под ред. А.П. Милованова, О.Ф. Серовой. — М.: Студия МДВ, 2011. — 216 с.
2. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности / под ред. В.Е. Радзинского и А.П. Милованова. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 393 с.
3. Bekmukhambetov, Y. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency / Y. Bekmukhambetov, A. Mamyrbayev, T. Dzharkegov, N. Kravtsova [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2016. — Vol. 76, № 4. — P.299–306.
4. Kim, C.J. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance / C.J. Kim, R. Romero, P. Chaemsathong, J.S. Kim // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — Vol. 213, 4 Suppl. — P.S53–69.
5. Khong, T.Y. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement / T.Y. Khong, E.E. Mooney, I. Ariel, N.C.M. Balmus [et al.] // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2016. — Vol. 140, № 7. — P.698–713.
6. Герпесвирусные инфекции человека. Руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. — СПб.: СпецЛит, 2013. — 670 с.
7. Маянский, А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать — плод» (часть I) / А.Н. Маянский // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2009. — № 4. — С. 12–19.
8. Маянский, А.Н. Инфекционные взаимоотношения в системе «мать — плод» (часть II) / А.Н. Маянский // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2009. — № 5. — С. 5–13.
9. Sisti, G. Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy / G. Sisti, T.T. Kanninen, S.S. Witkin // *Genes. Immun.* — 2016. — Vol. 17, № 1. — P.1–7.
10. Сердюков, С.В. Профилактика и лечение осложнений беременности при воспалительных заболеваниях гениталий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Сердюков. — Волгоград, 2005. — 24 с.
11. Benirschke, K. Pathology of the human placenta: 6th ed. / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. — Springer, 2012. — 941 p.
12. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико — морфологических сопоставлений. Практическое руководство / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элбис СПб, 2002. — 352 с.
13. Ergaz, Z. Parvovirus B19 in pregnancy / Z. Ergaz, A. Ornoy // *Reprod. Toxicol.* — 2006. — Vol. 21, № 4. — P.421–435.
14. Bonvicini, F. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis / F. Bonvicini, C. Puccetti, N.C. Salfi [et al.] // *J. Clinical. Microbiol.* — 2011. — Vol. 49, № 10. — P.3514–3518.
15. Колобов, А.В. Неиммунный отек плода при внутриутробной инфекции / А.В. Колобов, В.Е. Карев, И.Н. Воробцова, В.И. Орел // *Журнал Инфектологии.* — 2013. — Т. 5, № 2. — С. 109–112.
16. Женщина, ребенок и ВИЧ / под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой. — СПб., Вашингтон: БМОЦ, 2012. — 600 с.
17. Самарина, А.В. Стратегия ограничения распространения ВИЧ — инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения : автореф. дис. ... докт. мед. наук / А.В. Самарина. — СПб., 2014. — 39 с.
18. Mwanjumbwa, F. Correlation between maternal and infant HIV infection and low birth weight: a study in Mombasa, Kenya / F. Mwanjumbwa, P. Claeyes, P. Gaillard, C. Verhofstede [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2001. — Vol. 21, № 1. — P.27–31.
19. Slyker, J.A. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV — exposed uninfected infants / J.A. Slyker, J. Patterson, G. Ambler, B.A. Richardson [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* — 2014. — Vol. 14. — P.7.
20. Колобов, А.В. Оценка морфофункционального состояния плаценты при перинатальной передаче ВИЧ / А.В. Колобов [и др.] // *Архив Патологии.* — 2014. — Т. 76, № 1. — С.22–26.
21. Zinserling, A.V. Peculiarities of lesions in viral and Mycoplasma infection of respiratory tract / A.V. Zinserling // *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat.* — 1972. — Bd. 356, № 3. — S.259–273.
22. Цинзерлинг, А.В. Современные инфекции. Патологическая анатомия и вопросы патогенеза. Руководство. Издание второе, дополненное и переработанное / А.В. Цинзерлинг, В.А. Цинзерлинг. — СПб: СОТИС, 2002. — 352 с.
23. Вережкина, Е.В. Дифференцированный подход к диагностике и профилактике плацентарной недостаточности у беременных с обострением герпес — вирусной инфекции : автореф. дис. канд. мед. наук / Е.В. Вережкина. — Челябинск, 2009. — 22 с.
24. Мельникова, В.Ф. Патологическая анатомия поражения последа, вызванных вирусами (респираторными и простого герпеса) и микоплазмами : автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Ф. Мельникова. — СПб., 1992. — 37 с.
25. Королева, Л.И. Морфофункциональные особенности плаценты при внутриутробном инфицировании ДНК — вирусами доношенных новорожденных детей / Л.И. Королева, А.В. Колобов // *Журнал акушерства и женских болезней.* — 2007. — Том LVI, выпуск 3. — С. 30–36.
26. Колобов, А.В. Инфекционные поражения последа как причина невынашивания беременности / А.В. Колобов, А.И. Меркулова, В.А. Цинзерлинг // *Журнал инфектологии.* — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 47–52.
27. Eskild, A. Epstein — Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome / A. Eskild, A.L. Bruu, B. Stray — Pedersen, P. Jenum // *BJOG.* — 2005. — Vol. 112, № 12. — P.1620–1624.
28. Kolobov, A. A case of intrauterine Epstein — Barr virus infection / A. Kolobov, V. Karev // *Virchows Arch.* — 2017. — Vol. 471, Suppl. 1 — P.S226.

References

1. Causes and differentiated treatment of early pregnancy loss (doctors manual). Ed. by A.P. Milovanov, O.F. Serova. Moscow: Studio MDV, 2011, 216 p (in Russian).
2. Extraembryonic and amniotic structures in a normal and complicated pregnancy Ed. by V.E. Radzinskiy, A.P. Milovanov. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo, 2004, 393 p (in Russian).
3. Bekmukhambetov Y., Mamyrbayev A., Dzharkegov T., et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2016, 76(4): 299–306.
4. Kim C.J., Romero R., Chaemsathong P., Kim J.S. Chronic inflammation of the placenta: definition, classification, pathogenesis, and clinical significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2015, 213(4 Suppl.): S53–69.

5. Khong T.Y., Mooney E.E., Ariel I., Balmus N.C.M., et al. Sampling and definitions of placental lesions. Amsterdam placental workshop group consensus statement. Arch. Pathol. Lab. Med., 2016, 140(7): 698 – 713.
6. Human herpesvirus infections. Doctors manual. Ed. by V.A. Isakov. Saint Petersburg: SpecLit, 2013, 670 p (in Russian).
7. Mayanskiy A.N. Infectious relationships in the mother – fetus system. Part I. Voprosy diagnostiki v pediatrii, 2009, 4: 12 – 19 (in Russian).
8. Mayanskiy A.N. Infectious relationships in the mother – fetus system. Part II. Voprosy diagnostiki v pediatrii, 2009, 5: 5 – 13 (in Russian).
9. Sisti G., Kanninen T.T., Witkin S.S. Maternal immunity and pregnancy outcome: focus on preconception and autophagy. Genes. Immun., 2016, 17(1): 1 – 7.
10. Serdukov S.V. Prevention and treatment of complications of pregnancy in inflammatory diseases of the genitals. Volgograd, 2005, 24 p (in Russian).
11. Benirschke, K. Pathology of the human placenta: 6th ed. / K. Benirschke, G. J. Burton, R. N. Baergen. Springer, 2012, 941 p.
12. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinic – pathological correlations. Practical Manual. SPb Elbi – SPb, 2002, 352 p (in Russian).
13. Ergaz Z., Ormoy A. Parvovirus B19 in pregnancy. Reprod. Toxicol., 2006, 21(4): 421 – 435.
14. Bonvicini F., Puccetti C., Salfi N.C., et al. Gestational and fetal outcomes in B19 maternal infection: a problem of diagnosis. J. Clinical. Microbiol., 2011, 49(10): 3514 – 3518.
15. Kolobov A.V., Karev V.E., Vorobtsova I.N., Orel V.I. Intrauterine infections with nonimmune hydrops fetalis. J. Infec-tologii, 2013, 5(2): 109 – 112 (in Russian).
16. Woman, child and HIV. Ed. by N. A. Belyakov, N. Yu. Rakhmanina, A. G. Rakhmanova. SPb, Washington: BMEC, 2012, 600 p (in Russian).
17. Samarina A.V. The strategy of limiting the spread of HIV infection in women of reproductive age and the risk of perinatal transmission. Saint Petersburg, 2014, 39 p (in Russian).
18. Mwanyumba F., Claeys P., Gaillard P., et al. Correlation between maternal and infant HIV infection and low birth weight: a study in Mombasa, Kenya. J. Obstet. Gynaecol., 2001, 21(1): 27 – 31.
19. Slyker J.A., Patterson J., Ambler G., et al. Correlates and outcomes of preterm birth, low birth weight, and small for gestational age in HIV – exposed uninfected infants. BMC Pregnancy Childbirth., 2014, (14): 7.
20. Kolobov A.V., Musatova E.V., Karev V.E., et al. Evaluation of the placental morphofunctional state in perinatal HIV transmission. Arkh. Patol., 2014, 76(1): 22 – 26 (in Russian).
21. Zinserling A.V. Peculiarities of lesions in viral and Mycoplasma infections of the respiratory tract. Virchows Arch A Pathol Pathol Anat., 1972, 356 (3): S.259 – 273.
22. Zinserling A.V., Zinserling V.A. Modern infections. Pathological anatomy and pathogenesis issues. Guide. Second edition, supplemented and revised. SPb: SOTIS, 2002, 352 p. (in Russian).
23. Verevkina E.V. Differentiated approach to the diagnosis and prevention of placental insufficiency in pregnant women with acute herpes virus infection. Chelyabinsk, 2009, 22 p (in Russian).
24. Melnikova V.F. Pathological anatomy of afterbirth lesions caused by viruses (respiratory and herpes simplex) and mycoplasmas, SPb, 1992, 37 p (in Russian).
25. Koroleva L.I., Kolobov A.V. Morphofunctional features of the placenta in intrauterine infection with DNA – viruses of full – term newborn children. Z. Akus. Zen. Bolezn., 2007, LVI(3): 30 – 36 (in Russian).
26. Kolobov A.V., Merkulova A.I., Tsinzerling V.A. Infectious lesions of placenta as cause of miscarriage. J. Infec-tologii, 2015, 7(1): 47 – 52 (in Russian).
27. Eskild A., Bruu A.L., Stray – Pedersen B., Jenum P. Epstein – Barr virus infection during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcome. BJOG, 2005, 112(12): 1620 – 1624.
28. Kolobov A., Karev V. A case of intrauterine Epstein – Barr virus infection. Virchows Arch., 2017, 471 (Suppl. 1): S226.

Авторский коллектив:

Колобов Андрей Викторович — доцент кафедры патологии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, к.м.н.; тел.: +7-921-978-48-37, e-mail: pathandrey@rambler.ru

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@rambler.ru

ЛЕКАРСТВЕННО-РЕЗИСТЕНТНЫЕ ВАРИАНТЫ ВГС СУБТИПА 1В, ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: АНАЛИЗ АМИНОКИСЛОТНЫХ МУТАЦИЙ В БЕЛКАХ NS5A И CORE

В.С. Кичатова^{1,2}, А.А. Карлсен^{1,2}, О.В. Исаева^{1,2}, С.А. Солонин³, Е.Ю. Малинникова^{1,2}, К.К. Кюрегян^{1,2}, М.И. Михайлов^{1,2}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия

Drug resistant variants of hepatitis C virus genotype 1b in Russia: analysis of aminoacid substitutions in NS5a and core proteins

V.S. Kichatova^{1,2}, A.A. Karlsen^{1,2}, O.V. Isaeva^{1,2}, S.A. Solonin³, E.Yu. Malinnikova^{1,2}, K.K. Kyuregyan^{1,2}, M.I. Mikhailov^{1,2}

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

² Research Institute for Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

³ Research Institute for Emergency Medicine named after N.V. Sklifosovsky, Moscow, Russia

Резюме

Цель: определение распространенности штаммов вируса гепатита С субтипа 1b (ВГС-1b) на территории Российской Федерации, несущих аминокислотные мутации в белках NS5a и core, ассоциированные с лекарственной резистентностью к ингибиторам NS5a и препаратам интерферона соответственно.

Материалы и методы: определение нуклеотидной последовательности белка NS5a (n=93), а также белка core (n=30) ВГС-1b проводилось методом прямого секвенирования амплифицированных фрагментов генома. Поиск мутаций, ассоциированных с лекарственной резистентностью, проводился в аминокислотных позициях 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, 93 белка NS5a и аминокислотных позициях 70 и 91 белка core ВГС-1b.

Результаты: 22,6% (21/93) исследованных изолятов ВГС-1b несли мутации, ассоциированные с лекарственной резистентностью к ингибиторам NS5a. В 10,8% последовательностей были выявлены замены L31M и Y93H, связанные с устойчивостью к большинству ингибиторов NS5a, а также менее значимые с клинической точки зрения замены L28M, R30Q, P58S/T, A92T. Доля лиц, инфицированных штаммами ВГС-1b, потенциально резистентными одновременно к препаратам интерферона и ингибиторам NS5a, составила 10% (10/30).

Заключение: полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности предварительного исследования профиля резистентности ВГС-1b перед назначением терапии для предотвращения выбора заведомо неэффективного препарата.

Ключевые слова: вирус гепатита С, лекарственная устойчивость, RAS, генетический полиморфизм.

Abstract

Aim. To determine the prevalence of amino acid substitutions in hepatitis C virus NS5a and core proteins which are associated with resistance to direct-acting antivirals and interferon in genotype 1b (HCV-1b) strains circulating in Russia.

Materials and methods. Nucleotide sequences of NS5a (n=93) and core (n=30) of HCV-1b were obtained using direct sequencing of respective amplified genome fragments. The search for resistance associated substitutions was performed for amino acid positions 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92, 93 of NS5a, and 70 and 91 amino acid positions of core proteins, respectively.

Results. The total proportion of HCV-1b strains carrying resistance associated substitutions in NS5a was 22,6% (21/93). The total detection rate of L31M and Y93H substitutions that are associated with resistance to the majority of NS5a inhibitors was 10,8%. Less clinically significant substitutions L28M, R30Q, P58S/T, A92T were detected too. The proportion of infections caused by HCV-1b strains that are potentially resistant both to interferon and NS5a inhibitors was 10% (10/30).

Conclusion. Testing of HCV-1b infected patients for background resistance profile could be a useful tool to prevent the choosing of initially ineffective treatment regimen.

Key words: Hepatitis C virus (HCV), drug resistance, RAS, genetic polymorphism.

Введение

Вирус гепатита С (ВГС) — социально значимая инфекция, для которой отсутствует специфическая иммунопрофилактика. Благодаря препаратам прямого действия (ППД) последнего поколения, при лечении пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) удается достичь устойчивого вирусологического ответа (УВО) более чем в 95% случаев [1].

Неудачи терапии, по-видимому, обусловлены сочетанием нескольких неблагоприятных факторов, одним из которых является феномен лекарственной резистентности ВГС. Анализ Европейской базы данных по резистентности к ППД продемонстрировал, что в 83% случаев отсутствия УВО в участках генома вируса, кодирующих белки мишени для ППД, обнаруживались 1 или несколько aa-замен, ассоциированных с лекарственной резистентностью (Resistance Associated Substitution, RAS) [2]. Наибольшее клиническое значение продемонстрировали RAS ВГС, связанные с резистентностью к ингибиторам белка NS5a (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир и элбасвир), являющимся препаратами первой линии [3].

На данный момент в Российской Федерации (РФ) для лечения ХГС зарегистрирован только один ингибитор NS5a — даклатасвир (применяющийся в сочетании с ингибитором NS3 асунапревиром или ингибитором NS5b софосбувиром), к тому же отсутствует государственная программа доступной терапии ХГС на основе ППД, что негативно сказывается на охвате лечением, величина которого составляет не более 1,7% [4].

Комбинированная терапия пегилированным интерфероном (ПЕГ-ИНФ) и рибавирином по-прежнему является актуальным, а иногда и единственно доступным видом терапии. В нашей стране на долю субтипа ВГС 1b (ВГС-1b), хуже поддающегося интерферонотерапии по сравнению с другими генотипами, приходится около 55% случаев инфицирования ВГС [5]. Показано, что замены аминокислот (aa) Q/H70R и M91L в капсидном белке (core) ВГС-1b ассоциированы с низкой частотой достижения УВО при лечении препаратами ИНФ, а также с повышенным риском развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [6]. Стоит отметить, что, в отличие от замен Q/H70R, клиническая значимость которых была неоднократно доказана, данные по 91 aa позиции носят весьма противоречивый характер [7]. Ранее нами было показано, что распространенность полиморфизмов R70Q/H в core ВГС-1b, циркулирующих на территории РФ, составляет 31,2% и достоверно превышает аналогичные показатели в европейских странах [8].

Цель исследования — определение распространенности в РФ потенциально резистентных к ингибиторам NS5a изолятов ВГС-1b, а также ва-

риантов вируса, несущих одновременно мутации, связанные с резистентностью к ИНФ и ППД.

Материалы и методы

В исследование были включены сыворотки крови от 123 пациентов с ВГС-инфекцией, ранее не получавших терапию ингибиторами NS5a: 83 образца от пациентов с ХГС из Гепатологического центра Инфекционной больницы № 1 г. Москвы, собранные в 2008, 2009 и 2011 гг., а также 40 образцов от позитивных по РНК ВГС пациентов токсико-реанимационного отделения Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, собранные в 2014 г. Из выборки 2014 г. 30 образцов сывороток крови также были использованы для амплификации последовательностей core ВГС-1b и последующей оценки частоты встречаемости aa-замен R70Q/H и L91M в этом белке.

РНК вируса выделяли с помощью наборов QIAamp Viral RNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Германия), MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche Applied Science, Mannheim, Германия) и Sileks MagNA («Sileks», Россия), согласно протоколам производителей. Определение РНК ВГС проводили во всех образцах сывороток крови методом полимеразной цепной реакции, совмещенной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) с использованием праймеров к наиболее консервативному участку вирусного генома — 5'-нетранслируемой области (5'-НТО). Условия первого раунда ОТ-ПЦР были следующими: обратная транскрипция при 42°C — 60 мин, 94°C — 5 мин, затем 35 циклов ПЦР — денатурация при 94°C — 30 с, отжиг при 55°C — 30 с и удлинение цепи при 72°C — 45 с. Праймеры: 5' — ctg-tga-gga-act-act-gtc-tt — 3' (внешний, прямой), 5' — tat-cag-gca-gta-cca-saa-gg — 3' (внешний, обратный). Продукт первой ПЦР амплифицировали во втором раунде ПЦР при тех же условиях. Праймеры: 5' — ttc-acg-cag-aaa-gcg-tct-ag — 3' (внутренний, прямой), 5' — acc-saa-cac-tac-tcg-gct-ag — 3' (внутренний, обратный). Полученный продукт ПЦР величиной 207 нт определяли в электрофореze в агарозном геле (2%) в ТВЕ.

Обратную транскрипцию и амплификацию проводили с помощью наборов Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit и Fast Start High Fidelity PCR System (Roche Applied Science, Германия) по протоколам производителя.

Для фрагмента core условия амплификации первого раунда ПЦР были следующими: 94°C — 5 мин, затем 35 циклов: денатурация при 94°C — 45 с, отжиг при 55°C — 45 с и удлинение цепи при 72°C — 90 с, финальная элонгация 72 °C — 7 мин. Праймеры: 5' — gct-agc-cga-gta-gtg-ttg-gg — 3' (внешний, прямой), 5' — acc-agt-tca-tca-tca-tat-uss — 3' (внешний, обратный). Продукт первой

ПЦР амплифицировали во втором раунде ПЦР при тех же условиях. Праймеры: 5' – gaa-agg-cct-tgt-ggt-act-gc – 3' (внутренний, прямой), 5' – ttc-atc-atc-ata-ttc-cat-gcca – 3' (внутренний, обратный). Размер полученного фрагмента составлял 1048 нт.

Для фрагмента NS5a условия амплификации первого раунда ПЦР были следующими: 94°C – 2 мин, затем 35 циклов: денатурация при 94°C – 30 с, отжиг при 56°C – 30 с, далее удлинение цепи при 72°C – 2 мин, финальная элонгация 72°C – 7 мин. В связи с тем, что последовательность белка NS5a ВГС имеет высокую гетерогенность, подбор праймеров для амплификации данного фрагмента проводился на основании элаймента геномных последовательностей ВГС 1 генотипа, циркулирующего на территории РФ, представленных в GenBank. Используемые праймеры были подобраны к наиболее консервативным участкам NS5a ВГС: 5' – arg-agr-ctn-cau-car-tgg-at – 3' (внешний, прямой), 5' – crc-chg-tcc-ang-wrt-arg-ac – 3' (внешний, обратный). Продукт первой ПЦР амплифицировали во втором раунде ПЦР при тех же условиях, за исключением температуры отжига праймеров – 50°C. Праймеры: 5' – gau-rtu-tgg-gac-tgg-ath-tg – 3' (внутренний, прямой), 5' – ctc-acv-gtn-gac-cad-gac-s – 3' (внутренний, обратный). Размер полученного фрагмента составлял 1292 нт.

Все полученные продукты амплификации вырезали из геля и выделяли из агарозы с помощью набора QIA quick Gel Extraction kit (QIAGEN, Hilden, Германия). Первичную нуклеотидную последовательность определяли на автоматическом секвенаторе 3500 Genetic Analyzer (ABI, Foster City, США) с использованием набора Big Dye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit.

Для выравнивания последовательностей и определения порядка aa-позиций использовали референсный штамм H77 субтипа ВГС 1a (GenBank AF011753). Анализ всех нуклеотидных и предсказанных аминокислотных последовательностей ВГС выполняли с помощью программного обеспечения MEGA 7.0.18. Оценку частоты встречаемости клинически значимых замен и RAS в aa-позициях core 70 и 91, а также NS5a 28, 29, 30, 31, 32, 58, 62, 92 и 93 проводили с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel.

Результаты и обсуждение

Из 123 образцов, положительных по РНК ВГС-1b, амплифицировать фрагмент NS5a удалось в 75,6% образцов (n = 93). Неудачи амплификации NS5a, по-видимому, были обусловлены высоким уровнем полиморфизма последовательностей, кодирующих NS5a, по сравнению с 5'-НТО областью, использовавшейся для детекции инфекции и участком core, использовавшимся для определения генотипа ВГС.

Перечень клинически значимых RAS NS5a, поиск которых был выполнен для 93 российских последовательностей ВГС-1b, был сформирован на основании последних рекомендаций Европейской ассоциации по изучению печени [1]. Полученные показатели частоты выявления RAS NS5a ВГС-1b приведены в таблице 1.

Таблица 1

Частота выявления RAS NS5a среди отечественных вариантов ВГС-1b, полученных от пациентов, ранее не получавших терапию ППД

Частота выявления NS5a RAS ВГС-1b*		
RAS	%	ППД [9]
L28M	1,1%	ЭЛБ
R30Q	7,5%	ДАК, ОМБ, ЭЛБ
L31M	5,4%	ДАК, ЛЕД, ЭЛБ, ОМБ, ВЕЛ
P58S	4,4%	ДАК, ОМБ
P58T	1,1%	ВЕЛ
A92T	1,1%	ЛЕД, ОМБ
Y93H	5,4%	ДАК, ЛЕД, ЭЛБ, ОМБ, ВЕЛ

*При расчете показателей частоты выявления учитывали суммарно последовательности, содержащие мутацию в aa-позиции, и последовательности, содержащие смесь вариантов (дикий тип и мутация). Жирным шрифтом выделены наиболее значимые мутации, с которыми связано >10% случаев неудачи терапии при определенном субтипе ВГС [3]. ДАК – даклатаксир, ОМБ – омбитаксир, ЭЛБ – элбасксир, ЛЕД – ледипасксир, ВЕЛ – велпатасксир.

В общей сложности доля штаммов, несущих в белке NS5a те или иные RAS, составила 22,6% (21/93). В 10,8% случаев были выявлены замены L31M и Y93H, связанные с устойчивостью к большинству ингибиторов NS5A, а также менее значимые с клинической точки зрения замены L28M, R30Q, P58S/T, A92T.

Все проанализированные последовательности NS5a ВГС содержали в себе только по одной RAS, за исключением 3 изолятов ВГС-1b, несущих одновременно 2 замены: R30Q + Y93H, P58T + Y93Y и A92T + Y93H.

Одновременное исследование фрагмента core и NS5a ВГС-1b было доступно для 30 из 93 пациентов. Из 30 человек 3 являлись носителями вариантов ВГС-1b, имеющими одновременно несколько

лекарственно-резистентных мутаций в участках core и NS5a: у 1 пациента было выявлено сочетание core [R70Q + L91M] + NS5a [R30Q + Y93H]; у второго — core [R70H + L91M] + NS5a R30Q; у третьего пациента — core L91M + NS5a L31M (табл. 2). Выявленные у этих пациентов замены в NS5a связаны с устойчивостью сразу к нескольким ППД: R30Q — с резистентностью к даклтасвиру, омбитасвиру и элбасвиру; L31M и Y93H — с резистентностью к даклтасвиру, ледипасвиру, омбитасвиру, велпатасвиру и элбасвиру. Таким образом, частота выявления вариантов ВГС-1b, потенциально резистентных одновременно к ИФН и ингибиторам NS5a, составила 10% (3/30).

В своем исследовании мы сосредоточились на анализе последовательностей ВГС-1b, так как это наиболее часто встречающийся субтип ВГС на территории РФ [5], к тому же его наличие служит показанием к проведению терапии с использованием ППД по причине невысокой частоты УВО при назначении ИНФ [10].

Основной целью данного исследования являлось определение распространенности aa-замен в белке NS5a ВГС-1b среди нелеченных пациентов до начала широкого внедрения ППД в клиническую практику — то есть создание «нулевой точки» для последующего мониторинга возможного распространения этих полиморфизмов на фоне широкого применения ингибиторов NS5a. Именно полиморфизмы в NS5a, связанные с лекарственной устойчивостью, представляют особый интерес с точки зрения накопления в популяции. Показано, что полиморфизмы в NS5a, возникшие во время противовирусной терапии, не исчезают

после окончания курса препарата и могут сохраняться в вирусном квазивиде на протяжении нескольких лет после неудавшейся терапии и, следовательно, могут распространяться в человеческой популяции [11–13]. Кроме того, поскольку интерферонотерапия ХГС сохраняет свою актуальность в силу малой доступности ППД, задачей нашего исследования было установить долю пациентов, инфицированных штаммами ВГС-1b, потенциально резистентными как к ингибиторам NS5A, так и к препаратам ИНФ.

Распространенность некоторых полиморфизмов в NS5a может различаться в зависимости от географического региона [14–16]. Полученные нами данные о распространенности наиболее значимых полиморфизмов в NS5a ВГС-1b, расположенных в aa-позициях 31 и 93, свидетельствуют об их относительной редкости среди российских штаммов ВГС. Доля этих вариантов среди российских нелеченных пациентов с ВГС-1b составила 10,8%, что не превышает аналогичные показатели в Северной Америке, Европе и Китае [17–19].

Ранее нами было показано, что почти каждый третий человек, инфицированный ВГС-1b в РФ, имеет мутантный вариант вируса по aa-позиции 70 белка core, а значит, является носителем вируса потенциально устойчивого к терапии препаратами ИНФ и обладает повышенным риском развития ГЦК. Сравнительный анализ отечественных изолятов ВГС и трех географических регионов мира (Европа, Азия, Северная Америка) показал, что варианты R70Q/H среди субтипа 1b встречаются в РФ чаще, чем на территории близлежащих европейских стран. Северная Америка является

Таблица 2

Результаты выявления полиморфизмов в core и NS5a ВГС

№ образца	возраст пациента	пол пациента	aa замены в core	aa замены в NS5a	№ образца	возраст пациента	пол пациента	aa замены в core	aa замены в NS5a
1	26	м	R70Q + L91M	R30Q + Y93H	16	39	м	L91M	—
2	33	ж	R70H + L91M	R30Q	17	33	м	L91M	—
3	27	м	L91M	L31M	18	60	м	L91M	—
4	41	м	R70H + L91M	—	19	28	ж	L91M	—
5	35	м	R70Q + L91M	—	20	33	м	L91M	—
6	38	м	R70Q + L91M	—	21	26	м	L91M	—
7	46	м	R70Q + L91M	—	22	33	м	L91M	—
8	38	ж	R70Q + L91M	—	23	28	м	L91M	—
9	33	м	R70Q + L91M	—	24	28	м	L91M	—
10	81	ж	R70Q + L91M	—	25	31	м	L91M	—
11	24	м	R70Q	—	26	25	м	L91M	—
12	33	м	R70Q	—	27	65	м	—	—
13	45	м	L91M	—	28	36	м	—	—
14	38	м	L91M	—	29	24	м	—	—
15	28	м	L91M	—	30	38	м	—	—

Розовым цветом выделены клинически значимые aa-замены. Серым цветом выделены замены в белке core, клиническая значимость которых, по литературным данным, носит противоречивый характер. Зеленым цветом выделен дикий тип аминокислоты в исследуемых позициях.

единственным регионом, где частота встречаемости мутации Q70R оказалась гораздо выше, чем в РФ и в остальных регионах мира. Мутация M91L представлена в большей части штаммов ВГС-1b, циркулирующих в мире, за исключением Азии, где аа-лейцин (L) является доминирующей для позиции 91 [8].

В настоящем исследовании доля лиц, инфицированных штаммами ВГС-1b, потенциально резистентными одновременно к препаратам ИНФ и ингибиторам NS5a, составила 10%, при этом выявленные замены в NS5a связаны с резистентностью сразу к нескольким ППД. Учитывая небольшую выборку в данном пилотном исследовании, было бы опрометчиво говорить о широком распространении одновременной резистентности к ИНФ и ППД, однако существование такого явления продемонстрировано. Очевидно, полученные данные свидетельствуют в пользу целесообразности предварительного исследования профиля резистентности ВГС-1b перед назначением терапии для предотвращения выбора заведомо неэффективного препарата.

Очевидным ограничением данного исследования является включение в него последовательностей ВГС, выделенных только на территории Московского региона, что не позволяет экстраполировать полученные данные на остальные географические области России. С другой стороны, последовательности ВГС, выделенные в мегаполисе с большим числом приезжего населения, могут достоверно отражать генетическое разнообразие вируса в стране в целом. Так, исследование генетического разнообразия ВГС в нескольких крупных городах Китая продемонстрировало, что такие мегаполисы могут являться местом концентрации разных генотипов и штаммов ВГС [20].

Заключение.

Полученные данные о распространенности полиморфизмов в core и NS5A ВГС-1b, связанных с лекарственной устойчивостью, составляют «нулевую точку» в изучении распространенности данных мутаций, поскольку получены до внедрения в широкую практику терапии ХГС с применением ППД, но в момент времени, когда схемы на основе ИНФ уходят из практики. Следующим очевидным шагом является определение распространенности данных мутаций через несколько лет после широкого применения ППД. Эти исследования позволят оценить, насколько определенные замены в core и NS5a дают преимущество ВГС в сохранении и распространении вируса в условиях проведения противовирусной терапии.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 15-15-30039).

Литература

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018 // Journal of hepatology. — 2018. pii: S0168-8278(18):31968-8.
2. Vermehren J. et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database // Journal of Hepatology. — 2016. — Т. 64. — №. 2. — С. S188.
3. Wyles D. L. Resistance to DAAs: When to Look and When It Matters // Current HIV/AIDS Reports. — 2017. — Т. 14. — №. 6. — С. 229-237.
4. Никитин, И. Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России / И.Г. Никитин, Л.Д. Попович, Е.Г. Потапчик // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2015. — №. 6. — С. 9–13.
5. Petruzziello A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes // World Journal of Gastroenterology. — 2016. — Т. 22. — №. 34. — С. 7824.
6. Akuta N. et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy // Intervirology. — 2005. — Т. 48. — №. 6. — С. 372-380.
7. El-Shamy A., Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview // World Journal of Gastroenterology: WJG. — 2014. — Т. 20. — №. 24. — С. 7555.
8. Kichatova V. S. et al. Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitopic Context // Journal of immunology research. — 2018. — Т. 2018.
9. Sorbo M. C. et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018 // Drug Resistance Updates. — 2018.
10. Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданной тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента». Фармакоэкономический калькулятор / Н.Д. Ющук [и др.]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 64 с.
11. Krishnan P. et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r, ombitasvir and dasabuvir-based regimens // Journal of Hepatology. — 2015. — Т. 62. — С. S220.
12. Lahser F. et al. Interim analysis of a 3-year follow-up study of NS5A and NS3 resistance-associated substitutions after treatment with grazoprevir-containing regimens in participants with chronic HCV infection // Antiviral therapy. — 2018.
13. Wyles D. et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir // Antivir Ther. — 2017.
14. Hernandez D. et al. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors // Journal of Clinical Virology. — 2013. — Т. 57. — №. 1. — С. 13-18.
15. Krishnan P. et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2015. — Т. 59. — №. 9. — С. 5445-5454.
16. Krishnan P. et al. Analysis of hepatitis C virus genotype 1b resistance variants in Japanese patients treated with paritaprevir-ritonavir and ombitasvir // Antimicrobial agents and chemotherapy. — 2016. — Т. 60. — №. 2. — С. 1106-1113.

17. Zeuzem S. et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: prevalence and effect on treatment outcome // *Journal of hepatology*. — 2017. — Т. 66. — №. 5. — С. 910-918.

18. Li Z. et al. Prevalence of hepatitis C virus-resistant association substitutions to direct-acting antiviral agents in treatment-naïve hepatitis C genotype 1b-infected patients in western China // *Infection and drug resistance*. — 2017. — Т. 10. — С. 377.

19. Hernandez D. et al. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors // *Journal of Clinical Virology*. — 2013. — Т. 57. — №. 1. — С. 13-18.

20. Qi Y. et al. Subtype distribution of Hepatitis C virus in Jiangsu, China // *Journal of medical virology*. — 2016. — Т. 88. — №. 3. — С. 498-505.

References

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018; pii: S0168-8278(18)31968-8. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.026.

2. Vermehren J., Susser S., Dietz J., et al. Retreatment of patients who failed DAA-combination therapies: real-world experience from a large hepatitis C resistance database. *J Hepatol*. 2016. 64 (2): S188.

3. Wyles D. L. Resistance to DAAs: When to Look and When It Matters. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2017; 14 (6): 229-237. doi: 10.1007/s11904-017-0369-5.

4. Nikitin I.G., Popovich L.D., Potapchik E.G. Ekonomicheskoe bremya hronicheskogo gepatita S v Rossii [The economic burden of chronic hepatitis C in Russia]. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2015. 6: 9-13.

5. Petruzzello A., Marigliano S., Loquercio G., et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (34): 7824-40. doi: 10.3748/wjg.v22.i34.7824.

6. Akuta N., Suzuki F., Sezaki H., et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology*. 2005; 48 (6): 372-80. doi: 10.1159/000086064.

7. El-Shamy A., Hotta H. Impact of hepatitis C virus heterogeneity on interferon sensitivity: an overview. *World J Gastroenterol*. 2014 Jun 28; 20 (24): 7555-69. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7555.

8. Kichatova V.S., Kyuregyan K.K., Soboleva N.V., et al. Frequency of Interferon-Resistance Conferring Substitutions in Amino Acid Positions 70 and 91 of Core Protein of the Russian HCV 1b Isolates Analyzed in the T-Cell Epitopic Context. *J Immunol Res*. 2018 Feb 7; 2018: 7685371. doi: 10.1155/2018/7685371.

9. Sorbo M.C., Cento V., Di Maio V.C., et al. Hepatitis C virus drug resistance associated substitutions and their clinical relevance: Update 2018. *Drug Resist Updat*. 2018 Mar; 37: 17-39. doi: 10.1016/j.drug.2018.01.004.

10. Jushhuk N.D., et al. Medicinskaya tehnologiya opredeleniya farmakoekonomicheskoi opravdannosti taktiki lecheniya bolnih HGS, inficirovannih genotipom 1 VGS, s uchedom «portreta pacienta». Farmakoekonomicheskii kalkulyator [Medical technology for determining the pharmacoeconomically justified tactics of treatment of patients with HCV, infected with genotype 1 of HCV, taking into account the "portrait of the patient". Pharmacoeconomic calculator] GEOTAR-Media, 2017. — 64 p

11. Krishnan P., Tripathi R., Schnell G., et al. Long-term follow-up of treatment-emergent resistance-associated variants in NS3, NS5A and NS5B with paritaprevir/r, ombitasvir- and dasabuvir-based regimens. *J Hepatol* 2015; 62: S220-S220.

12. Lahser F., Galloway A., Hwang P., et al. Interim analysis of a 3-year follow-up study of NS5A and NS3 resistance-associated substitutions after treatment with grazoprevir-containing regimens in participants with chronic HCV infection. *Antivir Ther*. 2018 Jul 24. doi: 10.3851/IMP3253.

13. Wyles D., Mangia A., Cheng W., et al. Long-term persistence of HCV NS5A resistance associated substitutions after treatment with the HCV NS5A inhibitor, ledipasvir, without sofosbuvir. *Antivir Ther*. 2018; 23 (3): 229-238. doi: 10.3851/IMP3181.

14. Hernandez D., Zhou N., Ueland J., et al. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors. *J Clin Virol*. 2013 May; 57 (1): 13-8. doi:10.1016/j.jcv.2012.12.020.

15. Krishnan P., Tripathi R., Schnell G., et al. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Sep; 59 (9): 5445-54. doi: 10.1128/AAC.00998-15.

16. Krishnan P., Schnell G., Tripathi R., et al. Analysis of hepatitis C virus genotype 1b resistance variants in Japanese patients treated with paritaprevir-ritonavir and ombitasvir // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015 Dec 7; 60 (2): 1106-13. doi: 10.1128/AAC.02606-15.

17. Zeuzem S., Mizokami M., Pianko S., et al. NS5A resistance-associated substitutions in patients with genotype 1 hepatitis C virus: Prevalence and effect on treatment outcome. *J Hepatol*. 2017 May; 66 (5): 910-918. doi: 10.1016/j.jhep.2017.01.007.

18. Li Z., Chen Z.W., Li H., et al. Prevalence of hepatitis C virus-resistant association substitutions to direct-acting antiviral agents in treatment-naïve hepatitis C genotype 1b-infected patients in western China. *Infect Drug Resist*. 2017 Oct 31; 10: 377-392. doi: 10.2147/IDR.S146595.

19. Hernandez D., Zhou N., Ueland J., et al. Natural prevalence of NS5A polymorphisms in subjects infected with hepatitis C virus genotype 3 and their effects on the antiviral activity of NS5A inhibitors. *J Clin Virol*. 2013 May; 57 (1): 13-8. doi: 10.1016/j.jcv.2012.12.020.

20. Qi Y., Chen Q., Hao F., et al. Subtype distribution of Hepatitis C virus in Jiangsu, China. *J Med Virol*. 2016 Mar; 88 (3): 498-505. doi: 10.1002/jmv.24356.

Авторский коллектив:

Кичатова Вера Сергеевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, младший научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: vera_kichatova@mail.ru

Карлсен Анастасия Андреевна — научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: karlsen12@gmail.com

Исаева Ольга Владиславовна — ведущий научный сотрудник отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: isaeva.06@mail.ru

Солонин Сергей Александрович — старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии Научно-исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, к.м.н.; тел.: 8(495)620-12-49, e-mail: solonin@yahoo.com

Малинникова Елена Юрьевна — заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(499)458-95-30, e-mail: malinacgb@mail.ru

Кюрегян Карен Каренович — руководитель отдела изучения вирусных гепатитов научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, ведущий научный сотрудник лаборатории вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(495)945-70-82, e-mail: karen-kyuregyan@yandex.ru

Михайлов Михаил Иванович — руководитель научно-исследовательского центра Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заведующий лабораторией вирусных гепатитов Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)945-50-15, e-mail: michmich2@yandex.ru

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СХЕМ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ, ВКЛЮЧАВШИХ ФОСФАЗИД ИЛИ ТЕНОФОВИР

А.В. Кравченко¹, У.А. Куимова¹, О.С. Ефремова¹, Э.С. Иванова², А.А. Попова¹

¹Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

²Пермский краевой центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Пермь, Россия

Comparison of efficacy and safety of antiretroviral first-line therapy with phosphazide or tenofovir

A.V. Kravchenko¹, U.A. Kuimova¹, O.S. Efremova¹, E.S. Ivanova², A.A. Popova¹

¹Central Research Institute of Epidemiology of The Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance

²Perm Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infection Diseases, Perm, Russia

Резюме

Цель: сравнение эффективности и безопасности схем АРТ, включавших TDF или ФАЗТ, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения.

Материалы и методы: под наблюдением находилось 85 взрослых больных ВИЧ-инфекцией. Группу 1 составили 60 больных, которые получали TDF/FTC + EFV. Во вторую группу было включено 25 пациентов, получавших ФАЗТ + 3ТС + EFV. Исследование было нерандомизированным, сравнительным, группы пациентов были сопоставимы по основным показателям. Эффективность и безопасность лечения оценивали в течение первых 24 недель терапии.

Результаты: через 24 недели терапии у 74,5 % больных 1 группы и у 87,5 % 2 группы уровень РНК ВИЧ был менее 50 копий/мл (МИТТ-анализ). Увеличение медианы количества CD4+лимфоцитов после 24 недель лечения составило 143 и 135 клеток/мкл соответственно. Большинство НЯ (в том числе все НЯ, приведшие к изменению или отмене схемы лечения) были связаны с применением EFV. У 22,4 % пациентов, получавших TDF, была отмечена транзиторная протеинурия, а у 17,2 % отклонения уровня креатинина крови легкой степени выраженности. Наиболее безопасными были препараты ФАЗТ, FTC и 3ТС. Наиболее частым НЯ, связанным с использованием ФАЗТ, было снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов легкой степени.

Заключение. Исследование, проведенное в условиях, приближенных к реальной клинической практике, показало, что обе схемы АРТ первой линии, включающие, помимо 3ТС (FTC) и EFV, препараты Тенофовир или Фосфазад, были высокоэффективны и безопасны в течение первых 24 недель лечения. ФАЗТ является препаратом выбора в схемах АРТ первой линии при наличии противопоказаний к назначению TDF и/или ABC.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, АРТ, фосфазад, TDF.

Abstract

The aim of the study was to compare the efficacy and safety of ART regimens, which included TDF or PhAZT, in patients with HIV infection who had not received treatment previously.

Patients. The study included 85 adult patients with HIV infection. Group 1 consisted of 60 patients who received TDF/FTC + EFV. The second group included 25 patients who received PhAZT + 3TC + EFV. The study was not randomized, comparative, patient groups were similar in terms of the main indicators. The efficacy and safety of the treatment was assessed during the first 24 weeks of therapy.

Results. After 24 weeks of therapy, 74,5 % of patients in Group 1 and 87,5 % of patients in Group 2 had less than 50 copies/ml of HIV RNA (MITT analysis). The increase in the median CD4 + lymphocytes after 24 weeks of treatment was 143 and 135 cells/ μ l, respectively. Most of the AE (including all AE that caused change or cancellation of the treatment regimen) were associated with the use of EFV. In 22,4 % of patients receiving TDF, transient proteinuria was noted, and in 17,2 % – deviation of blood creatinine level deviation of mild severity. The safest drugs included PhAZT, FTC and 3TC. The most frequent AE associated with the use of PhAZT, there was a slight decrease in hemoglobin and red blood cell count.

Conclusion. The study conducted in the conditions close to real clinical practice showed that both first-line ART regimens, including TDF or Phosphazide in addition to 3TC (FTC) and EFV antiretroviral drugs, were highly effective and safe during the first 24 weeks of treatment. PhAZT is a drug of choice in the schemes of ART of the first line in the presence of contraindications to the prescription of TDF and/or ABC.

Key words: HIV infection, ART, phosphazide, TDF.

Введение

В настоящее время, согласно национальным рекомендациям по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации (Клинический протокол 2017) в состав предпочтительной схемы антиретровирусной терапии (АРТ) первой линии рекомендуют включать 2 препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ) тенофовир (TDF) или абакавир (ABC) в сочетании с эмтрицитабином (FTC) или ламивудином (ЗТС). В качестве третьего препарата следует назначать ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ (ННИОТ) препарат эфавиренз (EFV) [1].

Поскольку пациентам необходимо принимать АРТ в течение всей жизни, следует учитывать наличие у больных сопутствующих заболеваний для выбора наиболее безопасного терапевтического режима. При назначении TDF необходимо оценивать скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и снижение минеральной плотности костной ткани, так как снижение СКФ менее 50 мл/мин ограничивает использование TDF. Для выбора схемы АРТ с ABC ограничением является наличие риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и положительного результата теста на HLAB 5701 [1, 2].

Для достижения максимальной эффективности (вирусологической и иммунологической), а также хорошей и длительной безопасности схемы АРТ необходим индивидуальный подход к выбору терапевтического режима. Если пациент не может получать TDF или ABC, целесообразно использовать альтернативный вариант схемы АРТ. В альтернативный режим АРТ вместо TDF или ABC можно включить препарат фосфазид (ФАЗТ) [1]. Препарат Фосфазид с 1999 г. разрешен к применению на территории Российской Федерации, широко используется специалистами в клинической практике и до сих пор является единственным оригинальным отечественным препаратом из группы НИОТ для лечения ВИЧ-инфекции [3].

Цель исследования — сравнение эффективности и безопасности схем АРТ, включавших TDF или ФАЗТ, у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечения.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 85 взрослых больных ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших АРТ. У всех пациентов была установлена субклиническая стадия (3 стадия) ВИЧ-инфекции или стадия вторичных заболеваний 4А. На момент включения в исследование каких-либо вторичных заболеваний у пациентов выявлено не было. Исследование было нерандомизированным, сравнительным, группы пациентов были сопоставимы по основным показателям (табл.). В исследование не включали больных ВИЧ-инфекцией и острыми или хроническими вирусными гепатитами. Группу 1 составили 60 больных, которым впервые была назначена схема АРТ, включавшая комбинацию TDF/FTC + EFV. Во вторую группу было включено 25 пациентов, получавших ФАЗТ + ЗТС + EFV. До начала терапии РНК ВИЧ была равна 4,8 lg копий/мл (группа 1) и 4,56 lg копий/мл (группа 2); медиана количества CD4+ лимфоцитов составляла 349 и 355 клеток/мкл соответственно. Лечение пациентам назначали в условиях, максимально приближенных к реальной клинической практике. Перед началом терапии все пациенты подписали информированное согласие на назначение схемы АРТ и обработку их персональных данных. Эффективность и безопасность лечения оценивали в течение первых 24 недель терапии, которые завершили 47 больных 1 группы и 24 пациента 2 группы. В группе 1 из исследования выбыло 13 больных: 7 в связи с нежелательными явлениями (НЯ), из которых 4 НЯ были связаны со схемой АРТ (с приемом EFV), а 3 НЯ — не связаны. 5 больных выбыли из-за потери из-под наблюдения и 1 — из-за отказа от терапии (отозвал свое информированное согласие). Среди больных 2 группы выбыл только 1 больной из-за отказа от лечения (отзыв информи-

Таблица

Характеристики пациентов, включенных в исследование

Параметры	Группа 1 (TDF) N=60	Группа 2 (ФАЗТ) N=25
Мужчины/женщины (%)	65/35	64/36
Возраст (M ± , годы)	33,4 ± 8,3	35,7 ± 5,9
РНК ВИЧ (медиана lg копий/мл)	4,80	4,55
CD4+ лимфоциты (медиана клеток/мкл)	349	355
Завершило 24 недели АРТ, n (%)	47 (78,3%)	24 (96%)
Выбыло из-за НЯ, связанных с лечением, n (%)	4 (6,7%)	0
Выбыло из-за НЯ, не связанных с лечением, n (%)	3 (5%)	0
Потеря из-под наблюдения, n (%)	5 (8,3%)	0
Отказ от терапии, n (%)	1 (1,7%)	1 (4%)

рованного согласия). Количество CD4+ лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии, уровень РНК ВИЧ — методом ПЦР (чувствительность теста 50 копий/мл). Исследования проводили до начала, а также через 4, 12 и 24 недели после начала АРТ. Модифицированная популяция пациентов, получивших лечение (MITT = modified intent-to-treat), включала в анализ больных, завершивших 24 недели лечения и выбывших из исследования в связи с развитием НЯ, связанных с терапией, которых приравнивали к неудаче лечения. В анализ не включали больных, выбывших из-за причин, непосредственно не связанных с АРТ. Таким образом, в MITT-анализ был включен 51 больной 1-й группы и 24 пациента 2-й группы. Также применяли ОТ-анализ, при котором учитывали только пациентов, завершивших 24 недели лечения.

Безопасность схемы АРТ оценивали по частоте развития НЯ различной степени тяжести по данным субъективных жалоб, физикального осмотра, жизненных показателей, лабораторных исследований. Параметры анализа периферической крови и биохимического анализа крови исследовали до лечения, через 4, 12 и 24 недели терапии.

Внутригрупповые изменения параметра оценивали с помощью t-теста Стьюдента (для нормально распределённых данных) или знакового критерия Вилкоксона (Манна — Уитни) (для данных, не имеющих нормального распределения). В качестве теста на нормальность распределения использовали тест Шапиро — Уилка. Использовали компьютерную программу Biostat.

Результаты и обсуждение

Спустя 4 недели после начала терапии у 86% и 92% больных уровень РНК ВИЧ снизился на 1lg и более. Через 12 недель лечения у 81,5% и 79,2% больных обеих групп уровень РНК ВИЧ был менее 400 копий/мл, а после 24 недель — у 74,5% и 87,5% — менее 50 копий/мл соответственно (MITT-анализ, $p > 0,05$; рис.). При использовании ОТ-анализа через 24 недели лечения доля больных с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составляла 80,9% и 87,5% соответственно. У 22 больных 1 группы и у 5 больных 2 группы до начала лечения уровень РНК ВИЧ превышал 100 000 копий/мл. Через 24 недели терапии (MITT-анализ) уровень РНК ВИЧ менее 50 копий/мл регистрировали у 14 (63,6%) и 5 (100%) пациентов соответственно ($p > 0,05$).

Прирост количества CD4+ лимфоцитов по медиане через 12 недель терапии составил 122 и 94 клетки/мкл, а спустя 24 недели — 143 и 135 клеток/мкл соответственно. Таким образом, оба терапевтических режима продемонстрировали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность в течение первых 24 недель лечения.

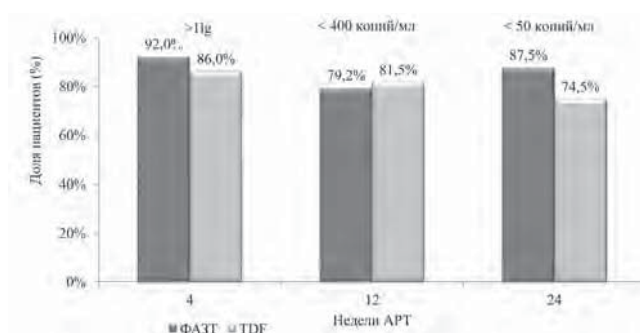


Рис. Доля пациентов со снижением уровня РНК ВИЧ в процессе терапии

У 3 из 4 больных 1 группы схема АРТ была изменена в связи с развитием аллергических реакций, обусловленных приемом EFV. Еще у 1 пациента 1 группы схема АРТ была отменена из-за развития цитолитического синдрома (повышение уровней АСТ, КФК, ЛДГ до 4 степени токсичности), связанного с применением EFV. Среди пациентов, получавших ФАЗТ+ЗТС+EFV, отмены терапии, обусловленной развитием НЯ, не было.

У 80% больных обеих групп регистрировали НЯ со стороны центральной нервной системы, связанные или вероятно связанные с приемом EFV. Как правило, у пациентов отмечали развитие депрессии, кошмарных сновидений, нарушений сна, внимания, раздражительности, перепадов настроения, агрессивности, апатии. Ни у одного из пациентов не были выявлены НЯ тяжелой степени тяжести, в результате которых схема АРТ была частично изменена или отменена целиком.

Оценка изменений показателей периферической крови показала, что наиболее частыми НЯ в течение первых 24 недель лечения у 7,1–14,3% больных 1 группы были лейкопения и нейтропения легкой степени тяжести, не потребовавшие какой-либо коррекции. У пациентов 2 группы лейкопения легкой степени (не достигавшая 1 степени токсичности) имела место у 2 пациентов (8%). Влияния режима АРТ, включавшего TDF, на количество эритроцитов и уровень гемоглобина отмечено не было. В группе больных, получавших ФАЗТ, через 8–12 недель терапии отмечено легкое снижение (относительно исходных значений) уровня гемоглобина (в 35% случаев) и количества эритроцитов (80%). Вместе с тем, необходимо отметить, что ни в одном случае изменение этих показателей не достигало 1 степени токсичности и, соответственно, не потребовало какого-либо вмешательства в процесс лечения.

Поскольку в исследование не включали больных, страдающих вирусными гепатитами, то до начала исследования только у 4,0–6,7% пациентов отмечали повышение уровней АлАТ и /или АсАТ

1 степени токсичности (повышение менее чем в 2,5 раза выше верхней границы нормальных значений). В течение 24 недель исследования каких-либо существенных колебаний уровней АсАТ и АлАТ у больных всех групп выявлено не было. Другие показатели биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, альбумин, гамма-ГТТ, ЛДГ, КФК, холестерин, глюкоза) изменялись незначительно. Изменения лабораторных показателей, как правило, не превышали 1–2 степень токсичности и не требовали изменения схемы АРТ или проведения корректирующей терапии, за исключением 1 больного из 1 группы, у которого имел место цитолитический синдром, обусловленный приемом EFV. У 22,4% пациентов 1 группы была отмечена транзиторная протеинурия, а у 17,2% отклонения уровня креатинина крови легкой степени выраженности. У больных 2-й группы в 1 случае (4%) регистрировали некоторое повышение уровня креатинина, значения которого (до 134 ммоль/л) были ниже 1 степени токсичности. Еще у 1 больного 2 группы однократно обнаруживали небольшое (0,25 г/л) содержание белка в моче.

Заключение

Исследование, проведенное в условиях, приближенных к реальной клинической практике, показало, что обе схемы АРТ первой линии, включающие, помимо ЗТС (FTC) и EFV, препараты Тенофовир или Фосфазад, были высокоэффективны в течение первых 24 недель лечения, в том числе и у больных ВИЧ-инфекцией с исходно высоким уровнем РНК ВИЧ (более 100 000 копий/мл). Доля пациентов с уровнем РНК ВИЧ менее 50 копий/мл составила 74,5% и 87,5% (МИТТ-анализ). Об иммунологической эффективности оцениваемых режимов АРТ свидетельствовало увеличение медианы количества CD4+ лимфоцитов на 143 и 135 клеток/мкл после 24 недель лечения соответственно.

Сходные результаты были получены при сравнении схем АРТ, включавших ФАЗТ или АВС в сочетании с ЗТС и EFV. Оба терапевтических режима были высокоэффективны (вирусологически и иммунологически) и безопасны, поскольку в процессе лечения не было выявлено существенных НЯ, вследствие которых схема АРТ была отменена или изменена [4].

В реальной клинической практике режим TDF (ABC) + ЗТС (FTC) + EFV возможно принимать 1 или 2 раза в сутки в количестве 2–4 таблеток/сутки. Схему ФАЗТ + ЗТС + EFV необходимо принимать 2 раза в сутки, а общее число таблеток равно 5. В настоящее время завершается процесс государственной регистрации первого отечественного комбинированного препарата Фосфазад/Ламивудин (Фосфаладин®) [5]. С учетом включения этого препарата в режимы первой линии терапии коли-

чество таблеток в сутки уменьшится до 3 (Фосфаладин® + EFV).

Оценивая безопасность обоих исследуемых режимов АРТ, следует отметить, что большинство НЯ (в том числе все НЯ, приведшие к изменению или отмене схемы лечения) были связаны с применением EFV. Наиболее безопасными были препараты ФАЗТ, FTC и ЗТС. При назначении препарата TDF необходимо обращать внимание на показатели анализа мочи и определять скорость клубочковой фильтрации, а перед назначением АВС необходимо провести исследование крови на HLAB5701 и целесообразно оценить риск развития у пациента сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Таким образом, ФАЗТ является препаратом выбора в схемах первой линии при наличии противопоказаний к назначению TDF и/или АВС [1].

Наиболее частым НЯ, связанным с использованием ФАЗТ, было снижение содержания гемоглобина и количества эритроцитов легкой степени. Проведенные ранее исследования показали, что при наличии вирусологического ответа и развитии анемии легкой степени, обусловленной терапией ФАЗТ, возможно двукратное уменьшение дозы препарата (до 400 мг/сутки) без риска снижения вирусологической и иммунологической эффективности лечения. При снижении суточной дозы ФАЗТ вдвое было достигнуто восстановление уровня гемоглобина, сопоставимое с заменой ФАЗТ другим препаратом [6].

В июне 2017 г. на территории Российской Федерации зарегистрирован первый отечественный препарат из группы ННИОТ — Эласульфавирин (ESV). Сравнительные исследования схем АРТ, включавших ESV или EFV, продемонстрировали сопоставимую вирусологическую и иммунологическую эффективность обоих терапевтических режимов в течение 48 недель лечения, при этом безопасность схемы, включавшей ESV, была существенно выше [7]. Режим АРТ, состоящий из Фосфаладина® и Эласульфавирина, представляется весьма перспективным для применения в качестве терапии первой линии. Необходимо отметить, что все препараты данного режима являются отечественными и их выпуск включает полный производственный цикл на территории России (включая производство субстанции).

Литература

1. Покровский, В.В. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией 2017. (Клинический протокол) / В.В. Покровский [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2017. — № 6, приложение 1. — 80 с.
2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalsociety.org>).

3. Кравченко, А.В. Фосфазид : монография / А.В. Кравченко, Г.А. Галегов, В.Г. Канестри. — М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2017. — 208 с.

4. Иванова, Э.С. Фосфазид и ламивудин как нуклеозидная основа схем первого ряда антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции / Э.С. Иванова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2016. — № 4. — С. 75–80.

5. Хохлов, А.Ф. Разработка и регистрация комбинированного лекарственного препарата для лечения ВИЧ-инфекции на основе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) — фосфазид и ламивудина / А.Ф. Хохлов, Б.В. Бровченко, А.А. Смирнов // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2016. — № 1(14). — С. 48–62.

6. Сизова, Н.В. Оценка эффективности и безопасности схем АРТ, содержащих низкие дозы фосфазид / Н.В. Сизова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 61–66.

7. Кравченко, А.В. Эффективность и безопасность нового российского ненуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы элсульфавирина в сочетании с тенофовиром/эмтрицитабном — многоцентровое сравнительное исследование с эфавирензом у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение / А.В. Кравченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2017. — Т. 15, № 3. — С. 5–13.

References

1. Pokrovsky V. V., Yurin O. G., Kravchenko A. V., Belyaeva V. V., Ermak T. N., Kanestri V. G., Shakhgildyan V. I., Kozyrina N. V., Buravtsova E. V., Narsiya R. S., Khokhlova O. N., Pokrovskaya V. A., Efremova O. S., Konnov V. V., Kuimova U. A., Popova A. A., Voronin E. E., Afonina L. Yu., Vasilyeva I. A., Zimina V. N. National guidelines for dispensary observation and treatment of patients with HIV-infection 2017. (The clinical

Protocol). Epidemiology and infectious diseases. The actual issues. — 2017. — No. 6, the Application. — 1-80 p. (Rus.)

2. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 9.0; October, 2017). European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidsclinicalociety.org>).

3. Kravchenko A. V., Galegov G. A., Kanestri V. G. // Monograph "PHOSPHAZIDE" // -M.: publishing house "MEDPRAKTIKA-M", 2017, 208 p. (Rus.)

4. Ivanova E. S. Phosphazide and lamivudine as a nucleoside basis of the schemes of the first row of antiretroviral therapy for HIV infection. Epidemiology and infectious diseases, 2016, №4, p. 75-80. (Rus.)

5. Khokhlov A. F., Brovchenko V. B., Smirnov A. A. The Development and registration of a combined medicinal product for the treatment of HIV infections is based on nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) — phosphazide and lamivudine. Development and registration of medicines. 2016; 1 (14): 48-62 (Rus.).

6. Sizova N. V., Modestova I. O., Shakhov F. F., Koblevskaia N. V., Klitsenko, O. A., Kravchenko A. V., Yurin O. G., Gusev D. A. Evaluation of the efficacy and safety of ART regimens containing low-dose phosphazide. Journal of Infectology, 2017, 9 (3), 61-66 (Rus.).

7. Kravchenko A. V., Orlova-Morozova E. A., Simonova T. E., Kozyrev O. A., Nagimova F. I., Zakharova N. G., Ivanova E. S., Kuimova U. A., Efremova O. S., Sonin D. B., Chernova O. E., Tonkikh O. S., Yakovlev A. A., Kurina N. V. Pokrovsky V. V., Bychko V. V., Vostokova, N. V. Zozulya, O. V. Efficacy and safety of a new Russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elsulfavirine in combination with tenofovir/emtricitabine — a multicenter comparative study with efavirenz in patients with HIV infection who have not previously received treatment. Infectious diseases, 2017, 15 (3), 5-13 (Rus.).

Авторский коллектив:

Кравченко Алексей Викторович — ведущий научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, д.м.н., профессор; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: alexey-kravtchenko@yandex.ru

Куимова Ульяна Андреевна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД ФБУН Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: uyanakuimova@gmail.com

Ефремова Оксана Станиславовна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18, e-mail: ks517@yandex.ru

Иванова Эльвира Сергеевна — заведующая отделом лечебной помощи Пермского краевого центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел.: 8(342)22-75-87, e-mail: aids_ivanova@mail.ru

Попова Анна Анатольевна — научный сотрудник СНИО ЭП СПИД Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(495)366-05-18; e-mail: asya-med@mail.ru

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ КОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ В ИСХОДЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕПАРАТОМ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ПАРИТАПРЕВИР/ РИТОНАВИР/ОМБИТАСВИР/ ДАСАБУВИР

Л.Л. Попова, Д.Ю. Константинов, Е.А. Стребкова, С.Ю. Васильев, Е.А. Константинова, О.О. Голик, Е.С. Киндалова, А.Ф. Новикова

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Clinico-laboratory and immunological characteristics of patients with compensated cirrhosis of the liver in the outcome of chronic hepatitis C on the background of treatment with a direct antiviral drug paritrapevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir

L.L. Popova, D.Yu. Konstantinov, Ye.A. Strebkova, S.Yu. Vasiliev, Ye.A. Konstantinova, O.O. Golik, Ye.S. Kindalova, A.F. Novikova

Samara State Medical University, Samara, Russia

Резюме

Цель: изучить влияние этиотропной терапии препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные параметры, включая субпопуляционный состав лимфоцитов, у больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С.

Материалы и методы: в исследование были включены больные компенсированным циррозом печени класс А (не более 6 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh), в исходе ХГС генотип 1b (группа 1, n=28). Группу сравнения (группа 2, n=25) составили больные, сопоставимые по гендерным и основным изучаемым параметрам, не получающие противовирусную терапию.

Результаты: устойчивый вирусологический ответ составил 96,8%. Серьезных нежелательных явлений, требующих отмены терапии, зарегистрировано не было. В результате лечения наблюдалось исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астеновегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ), а также нормализация баланса клеточного звена иммунитета, за счет повышения значений CD3+, CD4+, CD8+ – CD16+ лимфоцитов.

Заключение: этиотропная терапия препаратом паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир хорошо переносится пациентами с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС, имеет высокую эффективность, положительно влияет на динамику клинических проявлений, а также способствует уменьшению дисбаланса клеточного звена иммунитета.

Ключевые слова: хронический гепатит С, цирроз печени, противовирусные агенты прямого действия, субпопуляции лимфоцитов.

Abstract

Goal. Paritrapevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir on the clinical and laboratory parameters, including the subpopulation composition of lymphocytes, in patients with compensated cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C.

Materials and methods. The study included patients with compensated liver cirrhosis class A (no more than 6 on the Child – Turcotte – Pugh scale), in the outcome of chronic hepatitis C, genotype 1b (group 1, n = 28). The comparison group (group 2, n = 25) consisted of patients comparable in terms of gender and main study parameters, not receiving antiviral therapy.

Results. A stable virologic response was 96,8%. There were no serious adverse events requiring treatment reversal. As a result of treatment, there was a disappearance or a significant decrease in the severity of asthenovegetative and dyspeptic syndromes, a reduction in liver size, an improvement in liver functional parameters (biochemical response), and normalization of the balance of the cellular immunity by increasing CD3 +, CD4 +, CD8 + – CD16 + lymphocyte counts.

The conclusion. Etiotropic therapy with paritrapevir / ritonavir / ombitasvir / dasabuvir is well tolerated by patients with compensated cirrhosis in the outcome of chronic hepatitis C, has high efficacy, positively influences the dynamics of clinical manifestations, and also helps reduce the imbalance of the cellular immunity.

Key words: Chronic hepatitis C, liver cirrhosis, direct-acting antiviral agents, subpopulations of lymphocytes.

Введение

В настоящее время сохраняется высокая медико-социальная значимость HCV-инфекции. Это обусловлено широтой ее распространения, отсутствием специфической профилактики, высоким уровнем инфицированности населения и тяжестью неблагоприятных исходов (цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома) [1, 2]. Эрадикационная терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД) позволяет практически каждому пациенту иметь шанс излечения. Вместе с тем, известно, что длительное присутствие вируса гепатита С в организме, в том числе в иммунокомпетентных клетках, меняет иммунореактивность, формируя дисбаланс иммунного ответа, с угнетением клеточного звена иммунитета, что и является основой развития неблагоприятных исходов [3–5]. Работ, посвящённых состоянию клеточных факторов иммунитета при лечении препаратами прямого противовирусного действия, немного, их выводы неоднозначны [6–8]. Появились данные, свидетельствующие о сохранении и усугублении иммунных дисфункций, в том числе с развитием аутоиммунного гепатита, у пациентов, леченных ПППД, несмотря на достижение ими устойчивого вирусологического ответа [9, 10].

Цель исследования — изучение влияния этиотропной терапии препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные

параметры, включая субпопуляционный состав лимфоцитов, у больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С (ХГС).

Материалы и методы

В клинике инфекционных болезней Самарского государственного медицинского университета проводилось изучение влияния препарата паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир на клинико-лабораторные параметры (включая субпопуляционный состав лимфоцитов) у больных компенсированным циррозом печени в исходе ХГС. В исследование были включены больные компенсированным циррозом печени класс А (не более 6 баллов по шкале Child – Turcotte – Pugh), в исходе ХГС генотип 1b. 1-ю группу (n = 28) составили пациенты, получающие противовирусную терапию (ПВТ) препаратом паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир, 2-ю группу (n = 25) — больные, не получающие ПВТ. Группы были сопоставимы по полу, возрасту и основным изучаемым параметрам (табл. 1).

ПВТ проводилась в течение 12 недель по схеме: омбитасвир 75 мг, паритапревир 12,5 мг и ритонавир 50 мг в одной таблетке — по 2 таблетки в день однократно вместе с пищей и дасабувир 250 мг — по 1 таблетке 2 раза в день. Вирус гепатита С (качественно и количественно) определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с помощью набора реагентов «Реал Бест РНК ВГС», чувстви-

Таблица 1

Исходная общая характеристика больных в группах сравнения до старта лечения

Показатели $\bar{x} \pm s$	Группа I ПВТ (n = 28)	Группа II без ПВТ (n = 25)	p
Средний возраст, лет	52,9±2,48	51,5±2,54	0,695
Пол (мужской/женский, абс., %)	15 (53,6%) / 13 (46,4%)	14 (56,0%) / 11 (44,0%)	0,862
Длительность инфицирования более 10 лет (абс., %)	28 (100%)	25 (100,0%)	1,000
Виремия менее / более 800 000 МЕ/мл, (абс., %)	12 (42,9%) / 16 (57,1%)	11 (44,0%) / 14 (56,0%)	0,936
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	68,0 ± 9,75	69,3 ± 9,45	0,924
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	3,9±0,34	3,9±0,27	1,000
Нейтрофилы, $\times 10^9$ /л	1,4±0,24	1,5±0,17	0,084
Гемоглобин, г/л	135,6±4,17	131,8±3,78	0,001
Билирубин общий, ммоль/л	23,0±5,24	22,0±4,85	0,474
АЛТ, Е/л	75,8±13,98	72,0±14,73	0,347
Альбумин, г/л	31,1±1,90	30,4±2,03	0,202
ПТИ, %	75,4±2,06	76,2±2,00	0,782

p — достоверность различий исследуемых групп.

тельностью 15 МЕ/мл (ЗАО «Вектор-бест», г. Новосибирск). Для идентификации популяций и субпопуляций лимфоцитов использовали стандартную панель моноклональных антител производства Becton Dickinson, включающую антитела к CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺ – дифференцировочным антигенам лейкоцитов и соответствующие изотипические контроли. Изучаемые общеклинические, биохимические, молекулярно-биологические параметры оценивались перед стартом ПБТ, на момент ее завершения, а также через 24 недели после окончания лечения.

Полученные данные подвергали математико-статистической обработке, включавшей дескриптивное оценивание и сравнительный анализ. Поиск межгрупповых различий при наличии более двух сравниваемых групп количественных признаков осуществляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), который проводили по стандартной схеме. Сравнительный анализ двух групп количественных признаков, в том числе результатов парных измерений, осуществляли с использованием двустороннего варианта *t*-критерия для выборок с различными дисперсиями. Сравнительный анализ относительных частотных показателей проводили с использованием *z*-критерия и χ^2 -критерия. Статистическую обработку производили с использованием приложений Microsoft Excel пакета Office 2007 и Statistica (StatSoft) версии 7.0. Во всех использованных сравнительных тестах различия признавались значимыми при $\alpha < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На фоне ПБТ у больных 1-й группы вирусологический ответ (авиремия РНК ВГС в плазме крови) был достигнут у 27 пациентов (96,2%) и у всех сохранился через 24 недели после окончания ПБТ. У 1 пациента ответа на ПБТ не было (положительная РНК ВГС во все периоды наблюдения). Рецидивов ХГС после окончания ПБТ в нашем исследовании не наблюдалось. Серьезных нежелательных явлений, потребовавших коррекции лечения или его отмены, зарегистрировано не было.

Анализ результатов опроса и объективного осмотра через 12 недель лечения и через 24 недели последующего наблюдения в группах сравнения представлен в таблице 2.

У всех пациентов 1-й группы отмечено уменьшение степени выраженности и/или исчезновение основных клинических проявлений к моменту окончания лечения, достигнутая положительная динамика сохранилась к 24-й неделе после завершения терапии. Во 2-й группе положительной динамики по выраженности клинических синдромов не наблюдалось.

Результаты биохимического исследования крови, отражающие эффективность проведенной терапии, представлены в таблице 3.

«Биохимический ответ» был достигнут у всех пациентов первой группы, а в группе сравнения он отсутствовал.

Данные лабораторного (общеклинического) исследования крови представлены в таблице 4.

Таблица 2

Доля пациентов с наличием клинических синдромов в группах сравнения

Клинические признаки	Группа (№)	До старта ПБТ	12 нед. ПБТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПБТ	p*
Астеновегетативный синдром	1 (n = 28)	1,000	0,464	0,250	3,889·10 ⁻⁸
	2 (n = 25)	1,000	1,000	1,000	1,000
	p**	1,000	0,0001	> 0,0001	
Диспепсический синдром	1 (n = 28)	0,500	0,321	0,214	0,076
	2 (n = 25)	0,480	0,520	0,680	0,321
	p**	0,885	0,148	0,001	
Синдром правого подреберья	1 (n = 28)	0,429	0,250	0,143	0,053
	2 (n = 25)	0,440	0,560	0,640	0,360
	p**	0,936	0,025	0,001	
Геморрагический синдром	1 (n = 28)	0,464	0,250	0,179	0,052
	2 (n = 25)	0,440	0,480	0,560	0,688
	p**	0,862	0,087	0,006	

Здесь и далее * – достоверность различий исследуемых групп; указывает на внутригрупповые статистически значимые различия между сравниваемыми показателями до лечения, через 12 и 48 недель лечения ($p < 0,05$), ** – достоверность различий между группами сравнения в каждый период лечения.

Таблица 3

Динамика биохимических параметров крови в группах сравнения

Лабораторные показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До старта ПБТ	12 нед. ПБТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПБТ	p*
Билирубин общий, мкмоль/л	I	23,0±5,24	16,6±2,33	15,3±1,62	7,514·10 ⁻¹³
	II	22,0±4,85	21,4±4,18	20,9±3,59	0,657
	p**	0,474	5,411·10 ⁻⁶	2,886·10 ⁻⁹	0,657
АЛТ, Ед/л	I	75,8±13,98	25,6±3,40	21,1±2,60	3,928·10 ⁻⁴¹
	II	72,0±14,7	70,8±17,11	68,4±15,76	0,718
	p**	0,341	8,632·10 ⁻¹⁸	3,963·10 ⁻²⁰	
ГГТП, Ед/л	I	91,3±11,26	35,9±2,60	32,7±3,06	2,645·10 ⁻⁵⁰
	II	93,1±9,46	69,6±12,13	67,9±13,98	3,214·10 ⁻¹¹
	p**	0,530	1,298·10 ⁻¹⁸	6,434·10 ⁻¹⁷	
Тимоловая проба, ед	I	9,5±1,36	6,3±1,10	5,2±1,05	1,078·10 ⁻²²
	II	10,3±2,25	10,6±2,61	10,5±2,36	0,905
	p**	0,129	5,084·10 ⁻¹⁰	3,923·10 ⁻¹⁴	
Альбумин, г/л	I	31,1±1,90	39,7±1,60	40,8±2,40	5,853·10 ⁻³²
	II	30,4±2,03	30,1±2,24	29,9±2,19	0,712
	p**	0,202	1,727·10 ⁻²³	5,661·10 ⁻²³	
Гамма-глобулины, г/л	I	18,4±0,99	15,6±1,20	13,9±1,20	4,346·10 ⁻²⁴
	II	17,5±1,43	17,3±2,22	17,7±2,42	0,792
	p**	0,011	0,001	3,654·10 ⁻⁹	
ПТИ, %	I	75,4±2,06	81,3±4,80	85,7±3,70	9,045·10 ⁻¹⁶
	II	77,6±2,00	76,8±3,85	75,3±3,47	0,042
	p**	2,474·10 ⁻⁴	0,0004	1,970·10 ⁻¹⁴	

Таблица 4

Динамика параметров общеклинического анализа крови в группах сравнения

Лабораторные показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До старта ПБТ	12 нед. ПБТ (завершение)	Через 24 нед. после завершения ПБТ	p*
Гемоглобин, г/л	1 (n = 28)	135,6±4,17	139,0±2,30	135±3,22	3,113·10 ⁻⁵
	2 (n = 25)	131,8±3,78	134,7±3,85	137,0±1,13	1,058·10 ⁻⁶
	p**	0,001	1,149·10 ⁻⁵	0,003	
Эритроциты, ×10 ¹²	1 (n = 28)	4,1±0,55	4,5±0,30	4,2±0,20	0,0005
	2 (n = 25)	4,5±0,33	4,9±0,26	4,6±0,27	1,479·10 ⁻⁵
	p**	0,002	3,561·10 ⁻⁶	1,601·10 ⁻⁷	
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	1 (n = 28)	68,0 ± 9,75	93,2 ± 4,97	102,7 ± 6,45	1,696·10 ⁻²⁹
	2 (n = 25)	59,3 ± 13,71	60,3±14,29	58,5 ± 13,54	0,900
	p**	0,011	5,589·10 ⁻¹⁵	3,383·10 ⁻²⁰	
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	1 (n = 28)	3,9±0,34	4,5±0,43	5,6±0,20	8,443·10 ⁻³¹
	2 (n = 25)	3,9±0,27	4,1±0,34	4,3 ± 0,30	8,080·10 ⁻⁵
	p**	1,000	4,187·10 ⁻⁴	4,262·10 ⁻²⁴	
Нейтрофилы, ×10 ⁹ /л	1 (n = 28)	1,4 ± 0,24	1,9 ± 0,40	2,5 ± 0,20	1,810·10 ⁻²²
	2 (n = 25)	1,5 ± 0,17	1,6 ± 0,29	1,7 ± 0,28	0,024
	p**	0,084	2,741·10 ⁻³	2,985·10 ⁻¹⁶	
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л	1 (n = 28)	2,5±0,14	2,6±0,10	3,0±0,20	1,512·10 ⁻²⁰
	2 (n = 25)	2,4±0,18	2,4±0,18	2,5±0,13	0,053
	p**	0,030	9,471·10 ⁻⁶	6,317·10 ⁻¹⁵	
Моноциты, ×10 ⁹ /л	1 (n = 28)	0,1±0,02	0,1±0,01	0,1±0,02	1,000
	2 (n = 25)	0,1±0,03	0,1±0,01	0,1±0,03	1,000
	p**	1,000	1,000	1,000	

На фоне лечения получены данные о статистически значимом повышении количества тромбоцитов в 1-й группе пациентов — с $68,0 \pm 9,75 \times 10^9/\text{л}$ до старта лечения до $102,7 \pm 6,45 \times 10^9/\text{л}$ на 24-й неделе после окончания ПВТ. Помимо роста тромбоцитов, также отмечалось статистически значимое увеличение лейкоцитов и гемоглобина на 12-й и 24-й неделе после окончания ПВТ по сравнению со стартом терапии и относительно группы сравнения в аналогичные периоды исследования.

Результаты исследования абсолютного числа изучаемых субпопуляций лимфоцитов при проведении этиотропной терапии отражены в таблице 5.

Анализ результатов выявил положительное влияние ПВТ с применением ПППД на имевший место дисбаланс в их содержании, увеличив долю нормальных значений изучаемых показателей. Данный факт нашел свое отражение в повышении их средних величин.

Заключение

Таким образом, ПВТ с применением ПППД паритапревир/ритонавир/омбитасвир/дасабувир у пациентов с компенсированным циррозом печени в исходе ХГС хорошо переносится (серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было), имеет высокую эффективность, УВО — 96,8%, положительно влияет на динамику клинических проявлений (исчезновение или значительное уменьшение степени выраженности астено-вегетативного и диспепсического синдромов, сокращение размеров печени, улучшение функциональных показателей печени (биохимический ответ)), а также

уменьшает дисбаланс клеточного звена иммунитета за счет повышения значений CD3^+ , CD4^+ , CD8^+ - CD16^+ лимфоцитов.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад — Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. — 220 с.
2. Чуланов, В.П. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра / В.П. Чуланов, Н.Н. Пименов [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. — № 11. — С. 5—10.
3. Козлов, В.К. Хронический гепатит С: иммунопатогенез, аспекты диагностики и современная стратегия комплексного лечения: руководство для врачей / В.К. Козлов, В.В. Стельмах, В.Г. Радченко. — СПб.: Альтер Эго. 2009. — 172 с.
4. Лобзин, Ю.В. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания / Ю.В. Лобзин [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — № 6. — С. 75—84.
5. Попова, Л.А. Особенности иммунного ответа больных вирусным гепатитом С на фоне проведения противовирусной терапии: монография / Л.А. Попова. — Самара: Издательство Ас Город, 2012. — 110 с.
6. Meissner EG, Kohli A, Higgins J, Lee YJ, Prokunina O, Wu D, Orr C, Masur H, Kottlilil S. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection *Hepatology*. 2017 Sep, 1 (7): 586-594. doi: 10.1002 / hep4.1074. Epub 2017 24 июля.
7. Pollmann J, Götz JJ, Rupp D, Strauss O, Granzin M, Grünvogel O, Mutz P, Kramer C, Lasitschka F, Lohmann V, Björkstöm NK, Thimme R, Bartenschlager R, Cerwenka A. Virus-induced viral cell proliferation of the hepatitis virus includes cells derived from monocytes and the OX40 / OX40L axis. *J Hepatol*. 2018 Mar, 68 (3): 421-430. doi: 10.1016 / j.jhep.2017.10.021. Epub 2017 1 ноября.

Таблица 5

Показатели иммунного статуса субпопуляций лимфоцитов в группах сравнения

Показатели $\bar{x} \pm s$	Группа (№)	До ПВТ	Через 24 нед. после завершения ПВТ	Дельта, ($\bar{x} \pm s$)		p*
				Абс.	%	
$\text{CD3}^+, \times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	$1,05 \pm 0,10$	$1,26 \pm 0,07$	$0,21 \pm 0,12$	$21,3 \pm 14,1$	$1,706 \cdot 10^{-12}$
	2 (n = 25)	$1,04 \pm 0,12$	$1,05 \pm 0,11$	$0,01 \pm 0,15$	$2,1 \pm 15,4$	0,760
	p**	0,745	$7,596 \cdot 10^{-11}$			
$\text{CD4}^+, \times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	$0,62 \pm 0,08$	$0,74 \pm 0,04$	$0,12 \pm 0,09$	$20,8 \pm 17,6$	$2,842 \cdot 10^{-9}$
	2 (n = 25)	$0,61 \pm 0,09$	$0,64 \pm 0,08$	$0,03 \pm 0,12$	$7,1 \pm 20,3$	0,219
	p**	0,672	$7,183 \cdot 10^{-7}$			
$\text{CD8}^+, \times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	$0,41 \pm 0,04$	$0,56 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,06$	$37,8 \pm 17,2$	$2,007 \cdot 10^{-17}$
	2 (n = 25)	$0,40 \pm 0,04$	$0,41 \pm 0,04$	$0,02 \pm 0,05$	$5,4 \pm 14,3$	0,381
	p**	0,368	$1,253 \cdot 10^{-16}$			
$\text{CD16}^+, \times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	$0,20 \pm 0,03$	$0,24 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,04$	$25,7 \pm 25,1$	$6,667 \cdot 10^{-6}$
	2 (n = 25)	$0,17 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,03$	$0,03 \pm 0,04$	$17,4 \pm 22,5$	0,001
	p**	0,001	$1,220 \cdot 10^{-5}$			
$\text{CD19}^+, \times 10^9/\text{л}$	1 (n = 28)	$0,22 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,02$	$-0,02 \pm 0,03$	$-10,0 \pm 13,3$	$5,089 \cdot 10^{-5}$
	2 (n = 25)	$0,20 \pm 0,03$	$0,21 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,04$	$12,3 \pm 24,5$	0,172
	p**	0,019	0,0006			

8. Childs K, Merritt E, Considine A, Sanchez-Fueyo A, Agarwal K, Martinez-Llordella M, Carey I. Immunological predictors do not respond to the direct effect of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 3 апреля; 4 (2): ofx067. doi: 10.1093 / ofid / ofx067. eCollection 2017 Spring.

9. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. The high prevalence of various autoantibodies in a population infected with the hepatitis C virus. *APMIS.* 2018, 126 (6): 515-522. doi: 10.1111 / apm.12850.

10. Matsumoto K, Kikuchi K, Kajiyama Y, Takano Y, Mabuchi M, Doi S, Sato K, Miyakawa H, Yasuda I. Development of autoimmune hepatitis during antiviral therapy of direct action in chronic hepatitis C virus infection: a report on the situation. *Intern Med.* 2018 April 27. Doi: 10.2169 / internalmedicine.0613-17.

References

1. Sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu: Gosudarstvennyy doklad [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report] — Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'nykh i blagopoluchiya cheloveka [Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare], 2017. — 220 p.

2. Chulanov V.P. *Terapevticheskiy arkhiv.* — 2015. — № 11. — P. 5—10.

3. Kozlov V.K. Chronic hepatitis C: immunopathogenesis, aspects of diagnosis and the modern strategy of comprehensive treatment: a guide for doctors. St. Petersburg: Alter Ego. 2009.

4. Lobzin Yu.V. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* — 2007. — № 6. — 75-84.

5. Popova L.L. Features of the immune response of patients with viral hepatitis C on the background of antiviral therapy. Monograph. "Publishing House As City" Samara 2012. — 110 p.

6. Meissner EG, Kohli A, Higgins J, Lee YJ, Prokunina O, Wu D, Orr C, Masur H, Kottlil S. Rapid changes in peripheral lymphocyte concentrations during the treatment of chronic hepatitis C infection *Hepatology*. 2017 Sep, 1 (7): 586-594. doi: 10.1002 / hep4.1074. Epub 2017 24 июля.

7. Pollmann J, Götz JJ, Rupp D, Strauss O, Granzin M, Grünvogel O, Mutz P, Kramer C, Lasitschka F, Lohmann V, Björkstöm NK, Thimme R, Bartenschlager R, Cerwenka A. Virus-induced viral cell proliferation of the hepatitis virus includes cells derived from monocytes and the OX40 / OX40L axis. *J Hepatol.* 2018 Mar, 68 (3): 421-430. doi: 10.1016 / j.jhep.2017.10.021. Epub 2017 1 ноября.

8. Childs K, Merritt E, Considine A, Sanchez-Fueyo A, Agarwal K, Martinez-Llordella M, Carey I. Immunological predictors do not respond to the direct effect of antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. *Open Forum Infect Dis.* 2017 3 апреля; 4 (2): ofx067. doi: 10.1093 / ofid / ofx067. eCollection 2017 Spring.

9. Navarta LM, Espul CA, Acosta-Rivero N. The high prevalence of various autoantibodies in a population infected with the hepatitis C virus. *APMIS.* 2018, 126 (6): 515-522. doi: 10.1111 / apm.12850.

10. Matsumoto K, Kikuchi K, Kajiyama Y, Takano Y, Mabuchi M, Doi S, Sato K, Miyakawa H, Yasuda I. Development of autoimmune hepatitis during antiviral therapy of direct action in chronic hepatitis C virus infection: a report on the situation. *Intern Med.* 2018 April 27. Doi: 10.2169 / internalmedicine.0613-17.

Авторский коллектив:

Попова Лариса Леонидовна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, д.м.н.; e-mail: ll_porova@mail.ru

Константинов Дмитрий Юрьевич — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: dk.samgmu@mail.ru

Стребкова Елена Алексеевна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент, e-mail: eastrebkova@gmail.com

Васильев Сергей Юрьевич — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; e-mail: inf-samgmu@yandex.ru

Константинова Елена Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: a.konstanta@mail.ru

Голик Ольга Олеговна — доцент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: olga.golick@gmail.com

Киндалова Екатерина Сергеевна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета, к.м.н.; e-mail: ekaterinakindalova@yandex.ru

Новикова Анастасия Федоровна — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом эпидемиологии Самарского государственного медицинского университета; e-mail: anovikova89@mail.ru

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКЕ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Д.А. Валишин, Г.М. Хасанова, Р.Г. Яппаров
Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

Thrombocytopenia and endothelial dysfunction in hemorrhagic fever with renal syndrome

G.A. Mukhetdinova, R.M. Fazlyeva, D.A. Valishin, G.M. Khasanova, R.G. Yapparov
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Резюме

Цель: оценить содержание тромбоцитов и sP-селектина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом различной степени тяжести.

Материалы и методы: проведено клинико-лабораторное обследование 220 больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, в том числе легкой (52), среднетяжелой (112) и тяжелой (56) форм. Количественное содержание sP-селектина в сыворотке крови определено методом иммуноферментного анализа у 90 пациентов (по 30 человек из каждой группы).

Результаты: тромбоцитопения у больных с легкой формой заболевания в первые дни поступления в стационар была умеренной степени. При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания в начальном периоде уровень тромбоцитов — ниже $100 \times 10^9/\text{л}$; корреляционный анализ между уровнем тромбоцитов и содержанием креатинина выявил обратную связь между содержанием тромбоцитов в начальном периоде и уровнем креатинина в олигурическом периоде ($r = -0,526$; $p = 0,029$). Различия в содержании sP-селектина статистически значимы не только с контрольной группой, но и между группами пациентов в зависимости от тяжести заболевания, при всех формах заболевания выявлена корреляция между содержанием тромбоцитов и уровнем sP-селектина.

Заключение: активность sP-селектина и степень тромбоцитопении тесно взаимосвязаны между собой и характеризуют тяжесть заболевания.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, тромбоцитопения, sP-селектин.

Abstract

Purpose: to estimate the content of platelets and sP-selectin in patients with different severity of Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome.

Materials and methods: we have conducted the clinical and laboratory examination of 220 patients with Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, including mild (52), moderate (112) and severe (56) forms. The quantitative content of sP-selectin in blood serum was determined by enzyme immunoassay in 90 patients (30 people from each group).

Results: during first days of admission to the hospital thrombocytopenia in patients with mild form of HFRS was moderate. For moderate and severe forms of HFRS during the initial period the average value of the platelet was less than $100 \times 10^9/\text{l}$; correlation analysis between platelet count and creatinine level revealed an inverse relationship between the platelet count during the initial period and the level of creatinine during the oliguric period ($r = -0,526$; $p = 0,029$). The difference in the content of sP-selectin are statistically significant not only with the control group, but also between groups of patients depending on the severity of the disease, a correlation between the content of platelets and sP-selectin was revealed in all groups of patients.

Conclusion: the activity of sP-selectin and the degree of thrombocytopenia are closely interrelated and characterize the severity of the disease.

Key words: Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, thrombocytopenia, sP-selectin.

Введение

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) — острая вирусная природно-очаговая инфекция, характеризующаяся генерализованным вовлечением мелких сосудов, геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и поражением почек по типу острого тубулоинтерстициального нефрита с развитием острой почечной недостаточности [1]. Клиническая картина ГЛПС, ассоциированной с разными серотипами хантавирусов, демонстрирует сходство основных проявлений болезни, которыми являются: острое начало, лихорадка, общеток-

сические явления, ДВС-синдром, поражение почек и симптомы нарушения функций различных органов, вовлеченных в инфекционный процесс [2]. У части пациентов, как правило, при тяжелых формах встречаются абдоминальный [3] и респираторный синдромы [4].

Тромбоцитопения — характерный, но не патогномоничный гематологический симптом острого периода у больных ГЛПС. При этом тяжесть тромбоцитопении, по данным ряда авторов, не коррелирует с нарушением функции почек, но зависит от выраженности воспаления [5]. Хантавирусы проявляют тропизм к эндотелиальным клеткам.

Основным патологическим изменением в эндотелиоцитах является усиленная сосудистая проницаемость, которая связана с эндотелиальной активацией, повышением экспрессии адгезивных молекул, включая селектины, молекулы межклеточной и сосудистой адгезии. Р-селектин находится в особых гранулах эндотелиальных клеток — «тельцах Вейбеля — Паладе» и в альфа-гранулах тромбоцитов. В случае повреждения ткани и последующей активации эндотелия sP-селектин способен быстро высвободиться из клетки, в связи с чем он относится к маркерам дисфункции эндотелия. Учитывая ведущую роль дисфункции эндотелия и активации тромбоцитов в патогенезе ГЛПС, на наш взгляд, изучение sP-селектина при данном заболевании представляет особый интерес [6].

Цель исследования — оценить содержание тромбоцитов и sP-селектина при геморрагической лихорадке с почечным синдромом различной степени тяжести.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 220 больных ГЛПС. Преобладали мужчины — 180 (81,8%) пациентов, женщин было 40 (18,2%), что еще раз подчеркивает гендерные различия при ГЛПС. В 1 группу включено 52 пациента с легкой формой ГЛПС, мужчин — 39 (75%), женщин — 13 (25%); в возрасте от 18 до 53 лет, средний возраст составил $31,27 \pm 10,20$ лет. Во 2 группу включено 112 пациентов со среднетяжелой формой ГЛПС, мужчин — 94 (83,9%), женщин — 18 (16,1%); в возрасте от 18 до 65 лет, средний возраст составил $35,02 \pm 14,38$ лет. В 3 группу включено 56 пациентов с тяжелой формой ГЛПС, мужчин — 47 (83,9%), женщин — 9 (16,1%) в возрасте от 18 до 60 лет, средний возраст составил $36,86 \pm 14,36$ лет.

Диагноз ставился на основании клинической картины, характерной для ГЛПС, эпидемиологического анамнеза, данных лабораторных исследований, включая непрямую иммунофлуоресценцию (НМФА) в парных сыворотках (критерием диагностики явилось 4-кратное возрастание титра антител).

Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, без упоминания о ГЛПС в анамнезе, мужчин — 22 (73,3%), женщин — 8 (26,7%); в возрасте от 18 до 45 лет, средний возраст составил $31,96 \pm 10,8$ лет.

Всем больным было проведено обследование, которое включало общеклинические методы, лабораторные методы — общий анализ крови на автоматическом анализаторе Cobas Micros, общий анализ мочи; биохимические исследования — определение в сыворотке крови следующих показателей — общего белка, билирубина, креатинина,

мочевины, глюкозы, электролитов (калий, натрий), УЗИ почек; серологические методы — выявление специфических антител в парных сыворотках с помощью НМФА, используя коммерческий «Культуральный поливалентный диагностикум ГЛПС для выявления антител непрямым МФА» производства ФГУП ПИПВЭ им. М.П. Чумакова РАМН. Исследование биохимических показателей проводилось в стационаре в стандартных условиях.

Определение количественного содержания sP-селектина в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием «иммуноферментного набора для количественного определения растворимого человеческого sP-селектина в человеческой сыворотке, плазме, амниотической жидкости, культуральной среде и других биологических жидкостях» фирмы Bender MedSystems. Исследование с применением метода ИФА проведено в исследовательском центре «Лаборатория» (руководитель — профессор А.Р. Мавзютов, г.Уфа).

Статистический анализ включал: методы описательной статистики с расчетом «меры центральной тенденции» и «меры рассеяния» признака. При нормальном распределении данных в качестве «меры центральной тенденции» использовали среднее арифметическое (M), а «меры рассеяния» — среднее квадратическое (стандартное) отклонение (σ). При распределении признака, отличающегося от нормального, в качестве меры центральной тенденции использовали медиану (Me), а в качестве меры рассеяния — первый и третий квартили (Q_1 ; Q_3). Оценка нормальности распределения признака проводилась с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Проверку гипотез при сравнении количественных величин в двух независимых группах проводили с использованием параметрического t-критерия Стьюдента (при нормальном распределении признака) или непараметрического U-критерия Манна — Уитни (при распределении признака, отличающегося от нормального). Для анализа взаимосвязи двух признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену. Межгрупповые различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, статистически высокозначимыми при $p < 0,01$. Вычисления и анализ выполнялся с использованием программы STATISTICA.

Результаты и обсуждение

При объективном осмотре классический симптом (инъекция сосудов склер) констатирован у 28,8% больных легкой формой ГЛПС, нарушение зрения отмечали 11,5% пациентов данной группы. Геморрагический синдром при легкой форме заболевания не выражен. Видимые геморрагии у пациентов отсутствовали, и только у 1 пациента наблюдалась макрогематурия.

При среднетяжелой форме инъекция сосудов склер наблюдалась у 62,5% пациентов, т.е. в 2,2 раза чаще, чем при легкой форме заболевания. Геморрагический синдром клинически проявлялся кровоизлияниями в склеры (13/11,6%), в подкожную клетчатку в местах инъекций (17/15,2%), носовыми кровотечениями (10/8,9%), макрогематурией (20/17,9%).

У пациентов тяжелой формой ГЛПС геморрагический синдром проявлялся кровоизлияниями в склеры (17,9%), в подкожную клетчатку в местах инъекций (41,7%), носовыми (21,4%) и желудочно-кишечными (8,9%) кровотечениями; в анализах мочи — макрогематурия (28,6%); микрогематурия (100%).

Тромбоцитопения у больных легкой формой ГЛПС в первые дни поступления в стационар была умеренной степени, данный показатель высокозначимо отличался не только от контрольного значения, но и от соответствующего показателя в олиго- и полиурическом периодах (табл.). В олигурическом периоде уровень тромбоцитов несколько повысился, но был статистически значимо ниже и контрольного значения, и показателя полиурического периода. В полиурическом периоде уровень тромбоцитов несколько превысил контрольное значение, но различия незначимы. Корреляционный анализ не выявил зависимости между уровнем тромбоцитов и содержанием креатинина в сыворотке крови при легкой форме ГЛПС.

При среднетяжелой и тяжелой формах заболевания в начальном периоде среднее значение уровня тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$, различия высокозначимы как с контрольной группой, так и с группой пациентов с легкой формой заболевания.

При этом тромбоцитопения при тяжелой форме заболевания более выражена и сохраняется длительное время. Следует отметить прогностическое значение тромбоцитопении: корреляционный анализ между уровнем тромбоцитов и содержанием креатинина выявил статистически значимую обратную связь между содержанием тромбоцитов в начальном периоде и уровнем креатинина в олигурическом периоде ($r = -0,526$; $p = 0,029$).

Четкая зависимость уровня тромбоцитов от тяжести и периодов заболевания, развитие тромбоцитопении в начале заболевания определено обусловлены непосредственным участием тромбоцитов в патогенетических механизмах.

Изучение содержания sP-селектина в сыворотке крови было проведено у 90 пациентов ГЛПС в динамике, в том числе у 30 больных — легкой, 30 — среднетяжелой и 30 — тяжелой формами заболевания. Следует отметить, что sP-селектин — один из немногих параметров, содержание которого даже при легкой форме заболевания в начальном периоде, равное 355,3 (318,4; 480,9) нг/мл, выше контрольного значения ($p_k < 0,001$). При среднетяжелой форме в начальном периоде медиана показателя, равная 690,1 нг/мл, в 3,6 раза превышает контрольное значение ($p_k < 0,001$) и в 1,9 раза — значение при легкой форме ($p < 0,001$). При тяжелой форме ГЛПС медиана, равная 851,3 нг/мл, превышает контрольное значение в 4,5 раза, а максимальный показатель в этой группе более чем в 8 раз превышает медиану контрольной группы. Различия статистически значимы не только с контрольной группой, но и между группами пациентов в зависимости от тяжести заболевания. В олигурическом периоде при легкой и среднетяжелой формах за-

Таблица

Содержание тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) у больных ГЛПС различной степени тяжести

Степень тяжести	Начальный период	Олигурический период	Полиурический период	Контроль
Легкая форма	$127,1 \pm 47,8$ $p_k < 0,0001$ $p_o = 0,0005$ $p_n < 0,0001$	$162,9 \pm 53,6$ $p_k < 0,0001$ $p_o = 0,0005$ $p_n < 0,0001$	$289,8 \pm 69,8$ $p_n < 0,0001$ $p_o < 0,0001$	$266,9 \pm 64,0$
Среднетяжелая форма	$78,1 \pm 20,5$ $p_k < 0,0001$ $p_o < 0,0001$ $p_n < 0,0001$ $p_1 < 0,0001$	$138,5 \pm 46,8$ $p_k < 0,0001$ $p_n < 0,0001$ $p_n < 0,0001$ $p_1 = 0,039$	$309,0 \pm 89,9$ $p_k = 0,038$	$266,9 \pm 63,9$
Тяжелая форма	$65,7 \pm 22,6$ $p_k < 0,0001$ $p_n < 0,0001$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 = 0,022$	$77,2 \pm 41,4$ $p_k < 0,0001$ $p_n < 0,0001$ $p_1 < 0,0001$ $p_2 < 0,0001$	$270,3 \pm 95,4$ $p_n < 0,0001$ $p_o < 0,0001$	$266,9 \pm 63,9$

p — статистически значимый показатель достоверности p_k — с контрольной группой, p_1 — с группой пациентов с легкой формой, p_2 — с группой пациентов среднетяжелой формой, p_n — с начальным периодом, p_o — с олигурическим периодом, p_n — с полиурическим периодом.

болевания (рис. а, б) наблюдается незначительное снижение концентрации sP-селектина, но его уровень все еще превышает контрольное значение. При тяжелой форме заболевания в олигурическом периоде, наоборот, отмечена тенденция к повышению этого показателя (рис. в). К концу полиурического периода медиана показателя при легкой форме заболевания чуть ниже контрольного значения, а при среднетяжелой форме сопоставима с ним. При тяжелой форме заболевания сохраняется повышение данного показателя в сравнении с контролем ($p_k = 0,046$).

Проведен корреляционный анализ содержания sP-селектина в сыворотке крови и уровня тромбоцитов. При легкой форме заболевания статистически значимая обратная зависимость средней силы отмечена в начальном периоде ($r = -0,543$; $p = 0,036$). При среднетяжелой форме обратная корреляционная зависимость выявлена во всех периодах заболевания, сила связи в динамике изменялась от

сильной в начальном периоде ($r = -0,880$; $p < 0,001$) до средней в олигурическом ($r = -0,635$; $p = 0,004$) и полиурическом ($r = -0,564$; $p = 0,015$) периодах. При тяжелой форме заболевания сильная обратная связь между вышеуказанными параметрами наблюдалась как в начальном ($r = -0,960$; $p < 0,001$), так и в олигурическом ($r = -0,878$; $p < 0,001$) периодах; в полиурическом периоде сила связи была средней ($r = -0,671$; $p = 0,006$).

Полученные нами результаты несколько отличаются от данных исследования Bodur H. et al. (2010) по определению молекул межклеточной адгезии при конго-крымской геморрагической лихорадке, в котором отмечено, что уровень sP-селектина у пациентов был ниже, чем в контрольной группе [7]; но в полной мере согласуются с результатами Connolly-Andersen A.M. et al. (2015), отметивших значительную активацию тромбоцитов и возрастание уровня sP-селектина у пациентов ГЛПС [8].

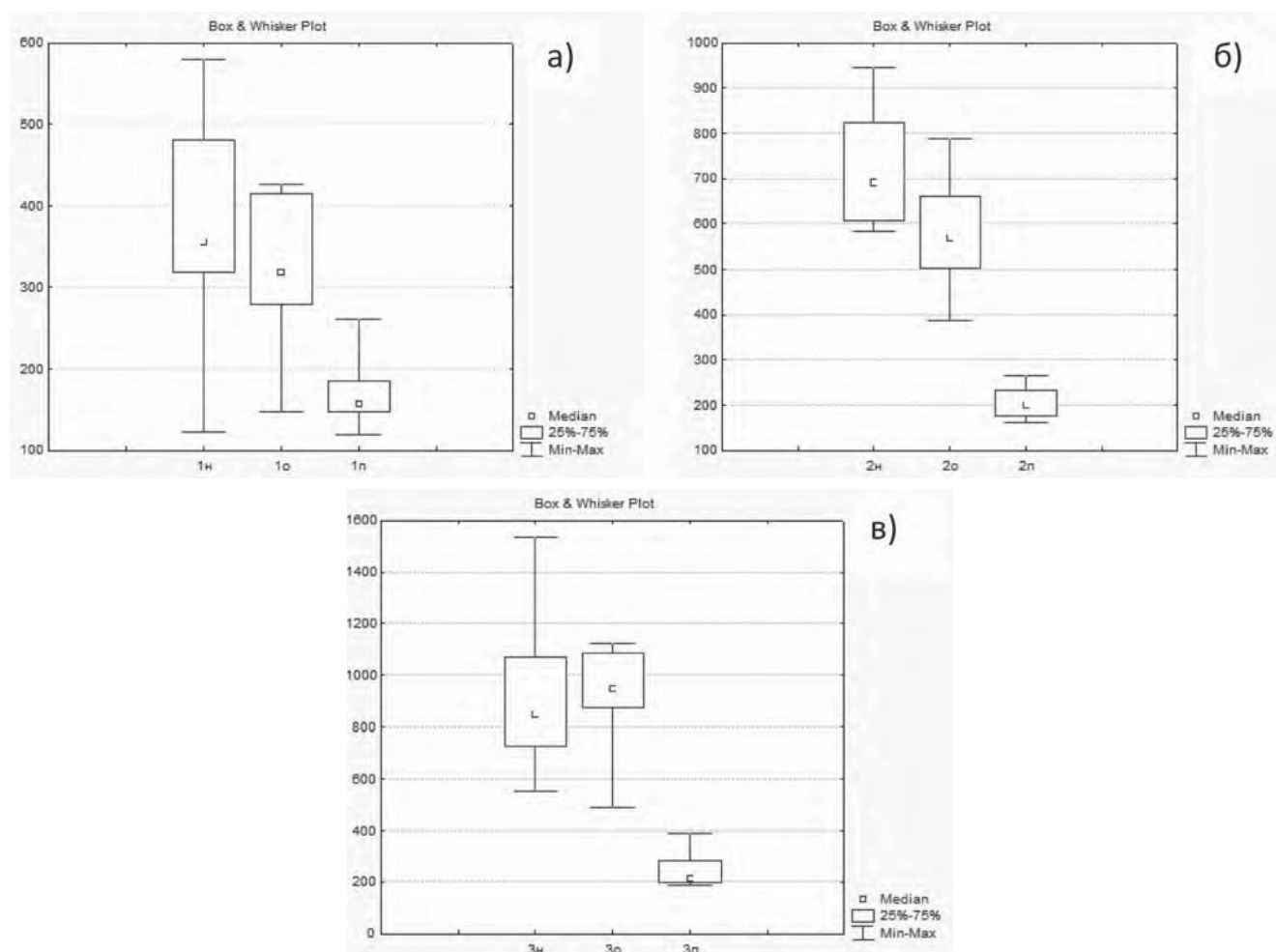


Рис. Динамика концентрации sP-селектина в нг/мл при легкой (а), среднетяжелой (б) и тяжелой (в) формах заболевания

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют, что активность sP-селектина и степень тромбоцитопении тесно взаимосвязаны между собой и характеризуют тяжесть заболевания: чем тяжелее заболевание, тем выше активность sP-селектина и ниже уровень тромбоцитов; чем тяжелее заболевание, тем длительнее сохраняется активность sP-селектина и тромбоцитопения.

Выявленное нами повышение уровня sP-селектина, основным источником которого являются тромбоциты, и в меньшей степени эндотелиоциты, свидетельствует о нарушениях в системе сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Все это, в свою очередь, может играть пусковую роль в развитии ДВС-синдрома, являющегося обязательным компонентом при среднетяжелой и тяжелой формах ГЛПС.

Литература

1. Валишин, Д.А. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Д.А. Валишин, Ю.Я. Венгеров // Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — С. 835–843.
2. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом / Р.А. Слонова [и др.] — Владивосток, 2006. — 246 с.
3. Павлов, В.Н. Абдоминальный синдром у больных с тяжелой формой геморрагической лихорадки и острой почечной недостаточностью / В.Н. Павлов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. — 2015. — Т. 10, № 3. — С. 106–108.
4. Фазлыева, Р.М. Pathology of the lungs in hemorrhagic fever with renal syndrome / Р.М. Фазлыева, Г.А. Мухетдинова // Казанский медицинский журнал. — 2011. — Т. 92, № 2. — С. 237–240.
5. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S, et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Sep;48(9):682-7.
6. Мухетдинова, Г.А. Изучение содержания Р-селектина у больных геморрагической лихорадкой с почечным синдромом / Г.А. Мухетдинова, Р.М. Фазлыева, Д.Х. Хунафина, Н.А. Кудашева // Инфекционные болезни. — 2012. — Т. 10, прил. № 1. — С. 265–266.
7. Bodur H., Akinci E., Ongürü P. et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis*. 2010. Aug; 8:704-7.
8. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C. et al. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients. *J Infect Dis*. 2015 Oct 1;212(7):1061-9.

References

1. Valishin D.A. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / D.A. Valishin, Yu.Ya. Vengerov // Infectious diseases: national guidelines / ed. N.D. Yushchuka, Yu.Ya. Vengerova. — M.: GEOTAR-Media, 2009. — P. 835-843 (in Russian).
2. Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome / R.A. Slonova et al. — Vladivostok, 2006 (in Russian).
3. Pavlov V.N., Kazikhinurov A.A., Safiullin R.I. et al. *Medit-sinskiy vestnik Bashkortostana*. 2015; 3:106-8 (in Russian).
4. Fazlyeva R.M., Mukhetdinova G.A. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 2: 237-40 (in Russian).
5. Outinen TK, Laine OK, Mäkelä S, et al. Thrombocytopenia associates with the severity of inflammation and variables reflecting capillary leakage in Puumala Hantavirus infection, an analysis of 546 Finnish patients. *Infect Dis (Lond)*. 2016 Sep;48(9):682-7.
6. Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Khunafina D.Kh., Kudashova N.A. *Infektsionnye bolezni*. 2012; 10(1):265-6.
7. Bodur H., Akinci E., Ongürü P. et al. Evidence of vascular endothelial damage in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Int. J. Infect. Dis*. 2010. Aug; 8:704-7.
8. Connolly-Andersen AM, Sundberg E, Ahlm C. et al. Increased Thrombopoiesis and Platelet Activation in Hantavirus-Infected Patients. *J Infect Dis*. 2015 Oct 1;212(7):1061-9.

Авторский коллектив:

Мухетдинова Гузель Ахметовна — профессор кафедры факультетской терапии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)273-92-82, e-mail: gmukhetdinova@yandex.ru

Фазлыева Раиса Мугатасимовна — профессор кафедры факультетской терапии Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)273-92-82, e-mail: renleila@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович — заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(347)250-18-88, e-mail: damirval@yandex.ru

Хасанова Гузель Миргасимовна — профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., доцент; тел.: 8(347)250-18-88, e-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Яппаров Рафаэль Галиевич — ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО Башкирского государственного медицинского университета; тел.: 8(347)250-18-88, e-mail: rafdoc@yandex.ru

ТЕРАПИЯ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С, ОСЛОЖНЁННОГО РАЗВИТИЕМ СМЕШАННОЙ КРИОГЛОБУЛИНЕМИИ

Н.В. Дунаева¹, Е.Ю. Колпашникова¹, С.Ю. Романова¹, С.Н. Кижло¹, С.В. Лапин², Д.А. Гусев^{1,2}

¹ Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Санкт-Петербург, Россия

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

Treatment of the chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents

N.V. Dunaeva¹, E.Yu. Kolpashchikova, S.Yu. Romanova¹, S.N. Kizhlo¹, S.V. Lapin², D.A. Gusev^{1,2}

¹ Center for AIDS and Other Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

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

Резюме

Цель: изучить вирусологическую клиническую и иммунологическую эффективность противовирусной терапии (ПВТ) хронического гепатита С (ХГС), осложнённого развитием вторичной смешанной криоглобулинемии с использованием препаратов прямого противовирусного действия (ППД) в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы: в исследование включено 12 больных ХГС (без ко-инфекции ВИЧ, вирусом гепатита В), осложнённым развитием смешанной криоглобулинемии с криокритом более 5 % и наличием клинических проявлений криоглобулинемии. Проводилась терапия препаратами ППД: 2 пациента получали даклатасвир и асунапревир, 3 пациента — даклатасвир и софосбувир и 7 пациентов — Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир.

Результаты: среди всех включённых в исследование пациентов устойчивый вирусологический ответ на 12-й и 24-й неделях наблюдения отмечен у 91,6 % (11/12). У 1 пациентки (на схеме даклатасвир и асунапревир) развилась резистентность к обоим препаратам. Клиническая эффективность составила 83 % — 10/12 (25 % — полный ответ, 58 % — частичный ответ). Два пациента с тяжёлой нефрологической патологией, достигнув УВО, клинического ответа со стороны почек не достигли. В случаях частичного ответа чаще всего персистировали (с положительной тенденцией) нефрологические симптомы. Летальных исходов в ходе терапии и в периоде 24-недельного наблюдения не было. Один пациент умер на 25-й неделе наблюдения от двусторонней пневмонии на фоне тромбоза мелких ветвей лёгочной артерии, осложнившей патогенетическую терапию преднизолоном и цитостатиками, назначенную в связи с отсутствием клинического ответа на ПВТ со стороны почек. Иммунологическая эффективность: у 25 % пациентов произошла элиминация криоглобулинов уже к моменту завершения ПВТ, у 75 % — снижение уровня криокрита.

Заключение: полученные данные демонстрируют вирусологическую, клиническую и иммунологическую

Abstract

The aim of the study was to evaluate clinical, immunologic and anti-viral efficacy of antiviral therapy (AVT) with drugs of the direct antiviral action (DAA) of the chronic hepatitis C (CHC) complicated with secondary mixed cryoglobulinemia in small cohort of patients.

Patients and methods: The cohort consisted of 12 patients with CHC (without signs of a coinfection of HIV, a hepatitis B virus) complicated with mixed cryoglobulinemia (criocrit more than 5 % and presence of cryoglobulinemia-related symptoms). Standard DAA based therapy was indicated in all patients: 2 cases daclatasvir and asunaprevir, 3 cases daclatasvir and sofosbuvir and 7 cases Dasabuvir; Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir.

Results: Anti-viral response at 12 and 24 weeks was found in 91,6 % (11/12) treated patients. In one case (on the daclatasvir and asunaprevir) resistance to both drugs developed. Clinical response was confirmed in 83 % — 10/12 (25 % — the complete response, 58 % — the partial response). Despite of anti-viral response kidney damage persisted in 2 patients without apparent improvement. There was one lethal outcome at 25th week since the beginning of treatment because of bilateral pneumonia and thromboembolism in patient with kidney involvement treated with steroids and cytostatics.

In 25 % of patients total elimination of cryoglobulins was confirmed by the end of AVT and in 75 % dramatic decrease of criocrit was found. Conclusion: We confirmed good virologic, clinical and immunologic response and safety of AVT with DDA in patients with HCV induced cryoglobulinemia, especially when using schemes with a high genetic barrier (daclatasvir and sofosbuvir, Dasabuvir; Ombitasvir+Paritaprevir+Ritonavir).

эффективность и безопасность ПВТ ППД, особенно при использовании схем с высоким генетическим барьером (даклатасвир и софосбувир, Дасабувир; Омбитасвир+Паритапревир+Ритонавир).

Ключевые слова: криоглобулинемия, криокрит, внепечёночные проявления, гепатит С, терапия.

Введение

Криоглобулинемия (КГМ) — это патологическое состояние, при котором в крови обнаруживаются иммуноглобулины, способные преципитировать в условиях холода [1]. Среди внепечёночных проявлений хронического гепатита С (ХГС) криоглобулинемия является наиболее распространённым, достигая 37,2% и более [2, 3]. В 10-летнем проспективном исследовании было показано, что у больных ХГС КГМ развивается с частотой 2,3% в год [4]. В большинстве случаев КГМ протекает бессимптомно и является лабораторной находкой [2], частота развития криоглобулинемического синдрома составляет 0,3% в год [4].

Терапия пациентов с КГМ может представлять значительные трудности в случае наличия её клинических проявлений. Этиотропной терапией является противовирусная терапия (ПВТ), применяемая в зависимости от наличия на фармацевтическом рынке противовирусных препаратов в различных режимах: монотерапия интерфероном короткого действия [5, 6], интерфероном короткого действия в сочетании с рибавирином [7, 8], пегилированным интерфероном в сочетании с рибавирином [7, 9, 10], пегилированным интерфероном с рибавирином и ингибиторами протеазы [11, 12], безинтерфероновыми схемами [13–17]. Этиотропная терапия в ряде случаев должна быть дополнена патогенетической терапией (криофильтрацией, глюкокортикостероидами, биологическими агентами [18–20]). Достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) обеспечивает уменьшение риска развития тяжёлых внепечёночных осложнений ХГС, в частности криоглобулинемического васкулита, гломерулонефрита и других ассоциированных с ХГС проявлений [21], причём ранее начало лечения значительно снижает магнитуду риска развития гломерулонефрита, ассоциированного с вирусом гепатита С (HCV) [21]. Назначение ПВТ в наиболее тяжёлых случаях осложнений HCV-инфекции ассоциируется с повышением выживаемости пациентов [22]. К сожалению, как было показано ранее нами [10] и рядом других исследователей [11, 23, 24], эффективность интерферонсодержащих схем у пациентов с криоглобулинемией, особенно при умеренных (5–10%) и высоких цифрах криокрита (> 10%) не имеет достаточной вирусологической эффективности, а в случае высоких цифр криокрита (> 10%) ещё и небезопасна. В связи с этим

Key words: cryoglobulinemia, criocrit, extrahepatic manifestation, hepatitis C, treatment, direct antiviral action drugs.

в рекомендациях международных групп исследователей последних лет пациентам с криоглобулинемией, имеющим опосредованные криоглобулинемией внепечёночные проявления, предлагается использовать схемы ПВТ на основе препаратов прямого противовирусного действия (ППД) [23, 25, 26].

Цель исследования — в условиях реальной клинической практики изучить вирусологическую, клиническую и иммунологическую эффективность ПВТ препаратами прямого противовирусного действия ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с криокритом более 5% и наличием клинических проявлений.

Материалы и методы

Проанализированы амбулаторные карты 12 больных ХГС, осложнённым развитием смешанной КГМ, которым была начата терапия ППД в период с 2015 по 2017 г. Все включённые в исследование пациенты имели на старте терапии уровень криокрита более 5% и прошли обследование в момент завершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения ПВТ. Некоторые пациенты к моменту обработки данных прошли также обследование через 48 и 72 недели после завершения терапии.

Из исследования были исключены пациенты с клинико-лабораторными признаками гепатитов В или D, а также пациенты с наличием вируса иммунодефицита человека, системными заболеваниями (сахарный диабет, амилоидоз, дерматомиозит, системная красная волчанка и т.д.).

Анализировали следующие параметры на старте ПВТ: возраст на момент включения в исследование, пол, предположительный срок инфицирования, уровень криокрита, количество ревматоидного фактора, тип КГМ, наличие васкулита кожных покровов, артралгий, признаки повреждения почек (оценивали по показателям общего анализа мочи, расчётной скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI 2009 [27]), при необходимости проводили биопсию почки), уровень аланинаминотрансферазы (АЛАТ), генотип вируса гепатита С, количество вируса гепатита С в плазме крови (вирусную нагрузку), активность и стадию патологического процесса в ткани печени по Metavir [28].

Оценивали вирусологический, клинический и иммунологический ответ на ПВТ (на момент за-

вершения терапии, через 12 и 24 недели после завершения). Вирусологический ответ: вирусологический прорыв — повторное появление РНК HCV в сыворотке крови в течение ПБТ после первоначального исчезновения; устойчивый вирусологический ответ (УВО) — неопределяемый уровень РНК HCV в сыворотке крови через 12 и 24 недели после прекращения терапии (показатель рассчитывали на всех включённых в исследование); рецидив — повторное появление РНК HCV в плазме крови в течение 12 и 24 недель после прекращения терапии. Клинический ответ: купирование кожных признаков васкулита, артралгий, нормализация показателей общего анализа мочи, повышение СКФ. Иммунологический ответ: редукция криоглобулинемии и ревматоидного фактора.

Использовали следующие методики:

- этиологическую принадлежность вирусного гепатита определяли прижизненным выделением специфических маркёров вирусов гепатитов С, В, D (HBsAg, HBcAb, HCVAb, HDVAb) из сыворотки крови методом твёрдофазного иммуноферментного анализа;

- генотипирование HCV, выделение рибонуклеиновой кислоты (РНК) вируса из плазмы крови проводили методом качественной полимеразноцепной реакции (ПЦР) с последующей электрофоретической верификацией 1а, 1в, 2 и 3а генотипа на тест-системах «АмплиСенс» (ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия));

- количественное определение вируса гепатита С в плазме крови проводили на тест-системах «АмплиСенс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (г. Москва, Россия);

- гистологическую активность и стадию фиброза ткани печени (по Metavir) определяли методом чрескожной биопсии печени или фиброзастографии на аппарате FibroScan® 502 (Echosens, Франция);

- полуколичественное визуальное определение наличия криоглобулинов в сыворотке крови выполняли по методике, оптимизированной нами ранее для условий клинико-диагностических лабораторий [29];

- детекцию ревматоидного фактора (РФ) проводили с использованием количественного турбидиметрического теста (Biosystems S.A., Испания).

Применяли в зависимости от генотипа и доступности Дасабувир/Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир (Викейра Пак®, ООО «ЭббВи», Россия, регистрационное удостоверение ЛП-002965 от 21.04.2015), софосбувир (Совальди®, Гилеад Сайенсиз Интернешнл Лимитед, Великобритания, регистрационное удостоверение ЛП-003527 от 25.03.16), даклатавир (Даклинза®, Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, регистрационное удостоверение ЛП-003088 от 14.07.15), асунапревир (Сунвепра®,

Бристол-Майерс Сквибб Компани, США, регистрационное удостоверение ЛП-003022 от 03.06.15), рибавирин (Ребетол®, Шеринг-Плау Лабо Н.В., Бельгия, регистрационное удостоверение П Т011755/01).

Пациентов вели согласно рекомендациям European Association for the Study of the Liver — EASL [25, 26].

Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие, составленное в соответствии со статьями 13, 19, 20, 22 Федерального закона РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ в действующих на момент подписания согласия редакциях.

Обработка первичных данных произведена с использованием программы SPSS 20.0. Характеристики выборок представлены в виде медианы (25/75%). Проверку закона распределения при необходимости анализа количественных переменных проводили при помощи теста Шапиро — Уилка. В последующем в связи с тем, что распределения отличались от нормального, использовали критерий знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок.

Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждения

Клиническая, вирусологическая и иммунологическая характеристика пациентов на старте ПБТ представлена в таблице 1.

Большая часть включённых в исследование пациентов были женского пола (58%, 7 чел.), медиана возраста — 62,5 года (25/75% — 47/71 год, минимум 37 лет, максимум 79 лет), медиана предположительного срока инфицирования — 11 лет (25/75% — 11/24 года, минимум — 5 лет, максимум 31 год).

Уровень криокрита колебался от 6 до 42%, медиана (25/75%) — 21,5 (8/27)%. В 3 случаях (25%) было зафиксировано наличие моноклонального компонента, представленного IgM каппа в криопреципитате (II тип криоглобулинемии), у остальных пациентов выявлена поликлональная криоглобулинемия (III тип). Медиана активности ревматоидного фактора при 37С° составила 97 (57/286) МЕ/мл (минимум 0 МЕ/мл, максимум 475 МЕ/мл), при 4С° — 77,5 (12,7/122) МЕ/мл (минимум 0 МЕ/мл, максимум 220 МЕ/мл). Артралгии зафиксированы у всех пациентов. Подавляющее большинство пациентов (9 человек) имели геморрагические кожные высыпания различной интенсивности, одна пациентка (№ 3) имела язвенно-некротическую форму кожного васкулита (рис.).

Таблица 1

**Клиническая, вирусологическая и иммунологическая характеристика пациентов на старте
противовирусной терапии (n=12)**

№ пациента	Возраст, лет	Пол, м/ж	Предположительный срок инфицирования HCV, годы	Уровень криокрита, %	Уровень РФ 37° C/4°С, МЕ/мл	Тип КГМ	Кожные проявления васкулита	Арталгии	Признаки повреждения почек	СКФ СКД-ЕРІ (2009), мл/мин1,73м ²	Белок в общем анализе мочи, г/л	Эритроциты в общем анализе мочи, кл в п/зр	Уровень АЛАТ, МЕ/л	Гистология печени или фиброэластометрия, Metavir	Генотип HCV	Вирусная нагрузка на старте, МЕ/мл
1	38	ж	>11	27	77/0	II	+	+	МБПГН	76	1,12	212	25	A1F1	1b	1,15*10(5)
2	79	ж	27	16	475/149	III	+	+	+	53	0	6	20	F1**	2	2,8*10(5)
3	54	ж	>10	27	116/91	II	+	+	+	72	0,45	18	27	F0**	1b	1,7*10(4)
4	47	ж	11	6	69/64	III	-	+	+	103	<0,1	4	51	A1F1	3a	1,8*10(6)
5	72	м	>10	23	125/124	III	+	+	+	77	0	2	71	A3F1	1b	1,8*10(5)
6	69	ж	31	42	96/93	III	+	+	+	23	1,0	120	25	A3F4	1b	7,2*10(4)
7	37	м	5	30	53/51	III	-	+	ТМА	17	1,81	6	16	A1F1	1a	5,8*10(5)
8	72	ж	>10	20	410/116	III	+	+	+	69	0	0	28	A3F3	1b	5,0*10(4)
9	66	м	НД	23	340/220	II	-	+	ФСГС	76	9,7	1	17	A1F1	1b	8,8*10(5)
10	67	ж	15	8	52/52	III	+	+	+	53	0	0	65	НД	1b	1,78*10(6)
11	59	ж	НД	8	98/0	III	+	+	+	72	0	0	42	A2F4	1b	5,1*10(5)
12	48	м	23	7,5	0/0	III	+	+	+	93	0	0	478	F4**	3a	1,39*10(5)

HCV — вирус гепатита С, РФ — ревматоидный фактор, КГМ — криоглобулинемия, СКФ СКД-ЕРІ (2009) — скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКФ СКД-ЕРІ (2009), АЛАТ — аланинаминотрансфераза, МБПГН — мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, ТМА — тромботическая микроангиопатия, ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз, НД — нет данных, ** — степень фиброза определяли методом фиброэластометрии печени на аппарате Fibroscan 502 (Echosens, Франция).

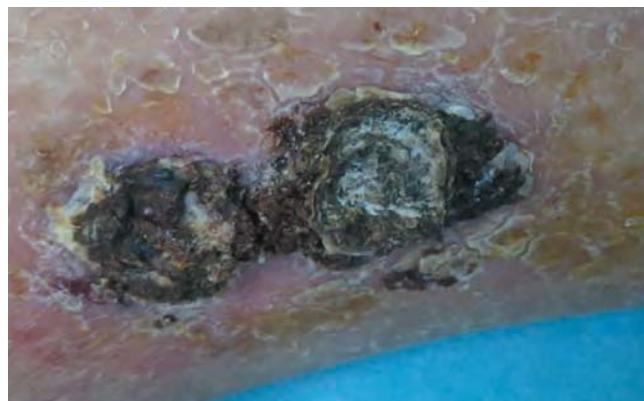


Рис. Язвенно-некротический васкулит. Пациентка № 3. Язвенный дефект окончательно самостоятельно эпителизовался к 36-й неделе наблюдения после завершения противовирусной терапии. Местной терапии дефекта не проводили

Восьми пациентам была выполнена биопсия печени, при морфологическом исследовании биоптатов во всех случаях были выявлены альтеративно-пролиферативные изменения артерий портальных трактов различной выраженности.

Признаки хронической болезни почек в виде стойкого снижения СКФ и/или наличие изменений в анализе мочи ± изменения при ультразвуковом исследовании почек отмечены у всех пациентов. На момент старта медиана уровня СКФ, рассчитан-

ная по формуле СКД-ЕРІ (2009), составила 72 мл/мин/1,73м² (25/75% — 53/76 мл/мин1,73м², минимум 17 мл/мин1,73м², максимум 103 мл/мин1,73м²). Протеинурия в разовом анализе мочи — 0,05(0/1,09) г/л (минимум 0 г/л, максимум 9,7 г/л), эритроцитурия — 3(0/15) клеток в поле зрения (минимум 0 клеток в поле зрения, максимум 212 клеток в поле зрения). В ряде случаев имела место развёрнутая картина почечного повреждения, потребовавшая выполнения нефробиопсии у троих пациентов. Анализ не-

фробиоптатов показал наличие мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита (МБПГН) в одном случае, тромботической микроангиопатии — в одном случае и фокально-сегментарного гломерулосклероза — в одном случае.

Пациентка № 1 является классическим примером HCV-инфекции, осложнённой криоглобулинемией II типа с активностью IgM каппа с клиническими проявлениями (криоглобулинемический геморрагический васкулит с поражением сосудов кожи, печени (альтеративно-пролиферативный васкулит), почек (МБПГН III типа, хроническая болезнь почек II степени, вторичная артериальная гипертензия). Ход терапии и период наблюдения данной пациентки вплоть до 12-й недели подробно описаны нами ранее [30].

Генотипический анализ показал наличие 2-го генотипа в 1 случае, 3а генотипа — в 2 случаях, 1-го генотипа — у 9 больных (из них 1а — 1 пациент, остальные 1b). Вирусная нагрузка колебалась от 17 300 до 1 800 000 МЕ/мл (медиана 230 000 (25/75% — 82479/805000) МЕ/мл). Однако следует помнить, что часть вируса находится в связанном виде в криопреципитате, поэтому у пациентов с выраженным криокритом узнать истинный уровень вирусной нагрузки не представляется возможным.

Большая часть пациентов были наивными, два человека имели неудачную терапию в анамнезе (пациент № 7 — монотерапию интерфероном, снят из-за нежелательных явлений, пациентка № 11 — терапию интерфероном и рибавирином, снята из-за неответа на 24-й неделе).

Вирусологическая, клиническая и иммунологическая эффективность противовирусной терапии представлены в таблице 2.

Вирусологическая эффективность терапии

Частота УВО12 и УВО24 составила 91,6% (11/12 человек). Вирусологическая неэффективность отмечена у 1 пациентки, получавшей терапию даклатавиром и асунапревиром. Пациентка достигла авиремии к 8-й неделе терапии, но на 20-й неделе произошёл вирусологический прорыв. При исследовании мутаций устойчивости к проводимой терапии выявлены мутация D168E в локусе кодирования NS3-протеина, L31V — в локусе кодирования NS5A-протеина, мутаций в локусе кодирования NS5B-протеина не выявлено. Все остальные обследованные пациенты достигли устойчивого вирусологического ответа (УВО 12 и УВО 24). Частота УВО12 в зависимости от схемы терапии: даклатавир + асунапревир — 50% (1/2), Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир — 100% (7/7), даклатавир + софосбувир — 100% (3/3).

Переносимость всех схем терапии была хорошей. Серьёзных нежелательных явлений не зафиксировано.

Клиническая эффективность терапии

Клиническая эффективность терапии была удовлетворительной (табл. 2, 3) — 83% (10/12). Полный клинический ответ к моменту окончания терапии достигли 3 человека (25%), все были с III типом КГМ. Семь пациентов (58%) достигли частичного клинического ответа разной степени.

Один пациент (пациент № 7) клинически ухудшился. Пациент страдал ХГС, 1а генотип, фиброз 1 степени. В анамнезе эпизоды наркопотребления. Два года назад началось прогрессивное ухудшение почечной функции, при обследовании выявлены криоглобулины, тогда же была выполнена нефробиопсия — выявлены гистологические признаки хронической и острой ТМА: диффузный выраженный эндотелиоз; тяжёлый артериоло-артериосклероз с тотальной и субтотальной обтурацией просвета сосудов; вторичный сегментарный гломерулосклероз (11%); выраженный тубуло-интерстициальный фиброз (50%). Диффузный умеренный тубуло-интерстициальный нефрит с «лимфоцитарным» тубулитом. Попытка терапии пегилированным интерфероном альфа 2а (без рибавирина) не увенчалась успехом — снят из-за нежелательных явлений. Терапия в режиме Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир была начата при СКФ на уровне хронической болезни почек С4А3 стадии, наличии рено-паренхиматозной злокачественной артериальной гипертензии. Пациент получал более 5 сопутствующих фармакологических препаратов. Больной достиг вирусологического и иммунологического ответа. Однако показатели функции почек данного пациента к концу терапии ухудшились (снизилась СКФ, выросла протеинурия). Пациент прошёл углублённое нефрологическое обследование и через 16 недель после завершения ПВТ был взят на заместительную терапию методом хронического гемодиализа и включен в лист ожидания трансплантации почки.

Один пациент (пациент № 9) — мужчина 66 лет с ХГС 1b генотип, фиброзом 1 степени, криокритом 23% на старте и фокально-сегментарным гломерулосклерозом, к моменту окончания ПВТ сохранял протеинурию на нефротическом уровне, снизил уровень СКФ до стадии ХБП С3а.

К 12-й неделе наблюдения клиническая эффективность осталась в целом на прежнем уровне — у 3 человек (25%) был полный ответ. Два человека (пациенты № 7 и 9) продолжили ухудшаться в нефрологическом плане (№ 7 снижал СКФ, № 9 наращивал протеинурию). Остальные имели незначительную клиническую положительную динамику, но полного клинического ответа не достигли.

К 24-й неделе наблюдения 3 человека (25%) сохраняли полный клинический ответ. Пациент № 7 был взят на заместительную терапию методом хронического гемодиализа (с 16-й недели). Пациенту

Таблица 2

**Вирусологическая, клиническая и иммунологическая эффективность
противовирусной терапии (n=12)**

№ пациента	Наличие ПВТ в анамнезе	Схема ПВТ	Длительность ПВТ, недели	Вирусологический ответ			Клинический ответ к моменту завершения терапии					Иммунологический ответ к моменту завершения терапии	
				Авириемия на момент завершения терапии	УВО12, +/-	УВО24, +/-	Полный	Частичный	СКФ СКД-ЕРП (2009), мл/мин1,73м ²	Белок в общем анализе мочи, г/л	Эритроциты в общем анализе мочи, кл в п/зр	Уровень криокрита, %	Уровень РФ, при 37°С/4°С, МЕ/мл
1	—	3D	12	+	+	+	—	+	94	0	18	9	61/58
2	—	SOF+DCV	12	+	+	+	—	+	49	0	1	10	187/181
3	—	3D	12	+	+	+	—	+	64	0,27	10	19	144/135
4	—	SOF+DCV	12	+	+	+	+	+	82	0	0	0	37/35
5	—	3D	12	+	+	+	—	+	80	0	0	6,5	860/490
6	—	DCV+ASP	24	+	+	+	—	+	33	0,1	18	8,5	142/139
7	+	3D	12	+	+	+	—	—	13	5,0	4	0	20/20
8	—	DCV+ASP	24	—	—	—	—	+	91	0	0	9	240/115
9	—	3D	12	+	+	НП	—	+	56	4,1	6	14	77/77
10	—	3D	12	+	+	+	—	+	59	0	0	НД	НД
11	+	3D+RIB	12	+	+	+	+	+	75	0	0	0	0/0
12	—	SOF+DCV+RIB	12	+	+	+	+	+	82	0	0	6	0/0

ПВТ — противовирусная терапия, УВО — устойчивый вирусологический ответ (оцененный через 12 и 24 недели после завершения курса ПВТ), СКФ СКД-ЕРП (2009) — скорость клубочковой фильтрации по формуле СКФ СКД-ЕРП (2009), РФ — ревматоидный фактор, 3D — Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир, SOF — софосбувир, DCV — даклатасвир, ASP — асунапревир, RIB — рибавирин, НП — не применимо.

Таблица 3

Динамика лабораторных параметров клинической и иммунологической эффективности противовирусной терапии и их статистическая значимость в сравнении со стартовыми показателями (n=12)

Показатель	Старт терапии, медиана (25/75%)	Завершение терапии, медиана (25/75%), p-value*	12 недель наблюдения, медиана (25/75%), p-value**
СКФ, мл/мин1,73м ²	72(53/76)	68(50/82), p=0,790	88(41/101), p=0,173
Протеинурия, г/л	0,05(0/1,09)	0(0/0,22), p=0,249	0(0/0,38), p=0,5
Эритроцитурия, клеток в поле зрения	3(0/15)	0,5(0/9), p=0,058	1(0/7), p=0,028
Криокрит, %	21,5(8/27)	7,5(0/9,7), p=0,002	3(0/8), p=0,008
Количество РФ при 37°С, МЕ/мл	97(57/286)	69(5/176), p=0,182	29(0/142), p=0,327
Количество РФ при 4°С, МЕ/мл	78(13/122)	68(5/138), p=0,575	28(0/139), p=0,917

* p-value критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (старт — завершение терапии), ** p-value критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок (старт — 12 недель наблюдения).

№ 9 после достижения УВО 12 и при сохраняющемся росте протеинурии (до 15 г/сутки) в нефрологическом отделении был назначен преднизолон 1 мг/кг веса и циклоспорин 150 мг/сутки. Пациент на 25-й неделе наблюдения скончался от двусторонней пневмонии на фоне тромбоза мелких ветвей лёгочной артерии. Остальные пациенты оставались в разделе «частичного клинического ответа», в ос-

новном по причине отсутствия полной нормализации лабораторных показателей функции почек.

Иммунологическая эффективность терапии

Криоглобулинемия в процессе терапии купировалась у 4 человек (25%). У остальных произошло снижение уровня криокрита (см. табл 2, 3). Однако у двух пациентов снижение криокрита сопровождалось к концу терапии ростом активности РФ: у од-

ного — в 4 раза (у данного пациента (пациент № 5) к концу терапии купировались кожные проявления васкулита, но выросли полиневропатические боли в нижних конечностях, сохраняющиеся в последующем вплоть до 24-й недели наблюдения с незначительной положительной динамикой), у другой пациентки (пациентка № 3) на фоне снижения криокрита отмечалось нарастание ревматоидного фактора и моноклонального компонента в 1,5 раза.

В дальнейшем уровень криокрита у пациентов постепенно снижался.

Среди 3 пациентов со II типом криоглобулинемии: пациентка № 1 элиминировала моноклональный компонент к 3-му месяцу наблюдения после ПВТ (в последующем вплоть до настоящего времени (прошло более 2 лет после ПВТ) моноклональный компонент не выявляли); пациент № 9 выбыл из исследования на 25-й неделе (умер, причина смерти указана выше) с сохраняющимся моноклональным компонентом; пациентка № 3 демонстрировала колебания моноклонального компонента от 1,72 г/л на старте через подъём до 2,84 г/л (8-я неделя ПВТ) к снижению до 0,93 г/л к 24-й неделе наблюдения, но к 48-й неделе наблюдения отмечен подъём IgM каппа до 5,33 г/л и количества РФ (при сохраняющемся постепенном снижении уровня криокрита (27% на старте → 5,6% на 48-й неделе наблюдения). В связи с этим пациентка проконсультирована гематологом, рекомендовано продолжить наблюдение.

Полученные данные свидетельствуют о высокой вирусологической эффективности ПВТ препаратами ППД ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с криокритом более 5% и наличием клинических проявлений. Частота УВО среди всех пролеченных пациентов составила 91,6%; среди пациентов, получивших режимы с высоким генетическим барьером (Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир или софосбувир и даклатасвир), — 100%. Полученные результаты вполне соответствуют данным наших зарубежных коллег, пациенты которых продемонстрировали уровень УВО от 83 до 100% [13–17], причём при использовании режимов с высоким генетическим барьером (например, софосбувир с даклатасвиром) уровень УВО составлял 100% [16, 17]. Абсолютно все исследователи, так же, как и мы, зафиксировали хорошую переносимость терапии, отсутствие прерывания терапии по причине ПВТ-ассоциированных нежелательных явлений.

Клиническая эффективность у наших пациентов была несколько ниже вирусологической и составила 83% (25% — полный ответ, 58% — частичный ответ). Аналогичные данные получили и наши коллеги — никто из исследователей не фиксировал 100% клинического ответа (даже частичного). Во всех исследованиях были пациенты, в том числе

достигшие УВО, не достигшие клинического ответа или достигшие лишь частичного клинического ответа [13–17, 24]. Чаще всего у наших пациентов персистировали (с положительной тенденцией) нефрологические симптомы. Ситуация представляется закономерной, поскольку патогенетически у больных НСВ-ассоциированной криоглобулинемией, как было описано нами на основе литературных источников и собственных наблюдений ранее, развивается каскад альтеративно-пролиферативных изменений, заканчивающихся полным или частичным склерозированием части гломерул и участков тубуло-интерстициальной ткани почек, что потенциально не может быть полностью обратимо [10, 31]. Повторные нефробиопсии у пациентов, сохраняющих клинику нефрологического повреждения, подтверждают сохранение у них хронических изменений мезангиального матрикса в виде склероза, тубулярной атрофии и интерстициального фиброза вне зависимости от достижения вирусологической и иммунологической ремиссии [32].

Два пациента, отнесённые нами к не имеющим клинического ответа (продемонстрировали отрицательную нефрологическую динамику), по всей видимости, имели более сложный патогенез своего заболевания, чем только криоглобулин-опосредованный: оба больных, несмотря на высокие уровни криокрита, не имели видимых признаков васкулита кожных покровов, в гепатобиоптате у них был зафиксирован альтеративно-пролиферативный васкулит ветвей а. hepatica, в нефробиоптате — морфологическая картина повреждения почек, описанная ранее у больных КГМ [22, 33], но отличная от классического для криоглобулинемического повреждения почек криоглобулинемического МБПГН (у одного была картина тромботической микроангиопатии, у другого — фокально-сегментарного гломерулосклероза), с большим процентом частичного или полного склероза гломерул, значительным склерозом тубуло-интерстициального пространства. Следует отметить, что зарубежные исследователи тоже обратили внимание на более редкую редукцию нефрологической симптоматики, чем, например, кожных проявлений [14, 15, 17].

В сравнительных исследованиях была показана лучшая клиническая эффективность схем на основе ППД в сравнении с интерфероновыми схемами и положительное влияние терапии ППД на продолжительность жизни [24]. Так, P. Casoub et al. при пролонгированном наблюдении (от 1 до 262 месяцев, в среднем 61 месяц) отметили более низкий уровень смертности в группе пациентов, получивших терапию препаратами ППД, в сравнении с группой больных, получавших терапию интерферон-содержащими режимами без ППД (14,8% против 24,4% соответственно) [24].

Иммунологическая эффективность оценивается нами как хорошая: несмотря на исходно умеренные или высокие цифры криокрита, у 25% пациентов произошла элиминация криоглобулинов уже к моменту завершения ПВТ, у 75% — снижение уровня криокрита. Наши коллеги также фиксировали хорошую иммунологическую эффективность терапии [13, 14, 17] и остаточную персистенцию криоглобулинов (в основном с постепенным снижением уровня криокрита) весь период наблюдения у части пациентов [13, 17]. Иммунологическая эффективность ассоциировалась с исходно более низким уровнем криокрита [14]. Как было показано ранее экспериментально, в ходе ПВТ ППД происходит сокращение патологически активированных В-лимфоцитов, что и приводит к снижению уровня криокрита или полной элиминации криоглобулинов. Однако у части пациентов после вирусной эрадикации, по пока не объяснимым причинам, сохраняется длительная циркуляция патологически активированных В-лимфоцитов, что иммунологически проявляется персистенцией криоглобулинемии [34].

Заключение

Таким образом, ПВТ препаратами ППД имеет высокую эффективность и хорошую переносимость у пациентов с умеренными и высокими уровнями криокрита. Однако в ходе терапии, как правило, не удаётся достичь полной клинической и иммунологической ремиссии. В период последующего наблюдения продолжается положительная клиническая и иммунологическая динамика. В связи с этим мы рекомендуем проводить терапию ХГС, осложнённого развитием смешанной КГМ с высокими цифрами криокрита, препаратами ППД, по возможности с использованием схем с высоким генетическим барьером (например, Дасабувир; Омбитасвир + Паритапревир + Ритонавир; софосбувир и даклатасвир); после завершения ПВТ придерживаться индивидуального подхода к пациентам и при отсутствии острой необходимости избегать назначения глюкокортикостероидов и цитостатиков в ближайший период наблюдения. В заключение также хочется отметить, что при увеличении затрат на проведение терапии ППД пациентов с криоглобулинемическими васкулитами (в сравнении с интерферонсодержащими схемами) происходит одномоментное снижение затрат на госпитальное лечение и на проведение сопутствующей терапии [24].

Литература

1. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. Ed. by Brady HR, Wilcox CS.: W.B.Saunders Company; 1999. Chap.18; p.125-29.
2. Дунаева, Н.В. Распространенность и факторы риска развития криоглобулинемии, ассоциированной с хроническим гепатитом С / Н.В. Дунаева [и др.] // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 6. — С. 575 — 580.
3. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology*. 2002 Oct;36(4 Pt 1):978-85.
4. Viganò M, Lampertico P, Rumi MG, Folli C, Maggioni L, Morabito A, Del Ninno E, Cicardi M, Colombo M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):835-42.
5. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol*. 1997 Dec;25(4):612-8.
6. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, Doretto P, Mazzi G, Crovatto M, Santini GF, Tulissi P, Gregoretti M, Mazzoran L, Russo A, Silvestri F, Pozzato G. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1997 Aug;29(4):343-50.
7. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, Yebra M, Escartín P. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999 Sep;13(9):1179-86.
8. D'Amico E, Chincoli C, Cacciatore P, di Pasqua G, Cosentino L, Riario-Sforza G, Pennese E, Capani F, Palazzi C. Effects of combined antiviral therapy on asymptomatic mixed cryoglobulinemia in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Dig Dis Sci*. 2005 Dec;50(12):2344-7.
9. Gagnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbri A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannace C, Laffi G, Zignego AL; MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-53.
10. Дунаева, Н.В. Опыт терапии пегилированным интерфероном альфа и рибавирином хронического гепатита С, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии / Н.В. Дунаева [и др.] // Вестник НовГУ. — 2017. — Т. 106, № 8. — С. 75 — 82.
11. Gagnani L, Fabbri A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, Piluso A, Caini P, Ranieri J, Monti M, Laffi G, Zignego AL. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):833-7.
12. Saadoun D., Rigon M.R., Pol S., Thibault V., Blanc F., Pialoux G., Karras A., Bazin-Kara D., Cazorla C., Vittecoq D., Musset L., Peltier J., Decaux O., Ziza J-M., Lambotte O., Cacoub P. PegIFNα/ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis // *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):24-30.
13. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):408-17.
14. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Forns X, Hernández-Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583.e1.

15. Emery JS., Kuczynski M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, Wong D, Janssen HLA, Feld JJ. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol.* 2017 Aug;112(8):1298-1308.
16. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology.* 2017 Jul;153(1):49-52.e5.
17. Hassan AM, Osman HA, Mahmoud HS, Hassan MH, Hashim AA, Ameen HH. Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience. *Infect Drug Resist.* 2018 Jun 27;11:895-901.
18. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, Tavoni A, Sebastiani M, Baldovino S, Urraro T, Saccardo F, Sbreglia C, Mazzaro C, Pioltelli P, Fraticelli P, Filippini D, Gabrielli A, Perrella O, Scarpato S, Roccatello D, Zignego AL, Ferri C, Bombardieri S, Pietrogrande M, Monti G, Galli M, De Vita S. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun.* 2015 Sep;63:88-93.
19. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Di Simone D, Menegatti E. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol.* 2016 Apr;43(4):251-60.
20. Игнатова, Т.М. Криоглобулинемический васкулит, ассоциированный с вирусом гепатита С: 20-летний опыт лечения / Т.М. Игнатова [и др.] // *Терапевтический архив.* — 2017. — Т. 89, № 5. — С. 46 — 52.
21. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, Kramer JR. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut.* 2018 Mar;67(3):553-561.
22. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, Yagüe J, Forn X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013 Sep;92(5):273-84.
23. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C., Brito-Zerón P., Retamozo S., Casato M., Lamprecht P., Mangia A., Saadoun D., Tzioufas A.G., Younossi Z.M., Cacoub P.; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J Hepatol.* 2017 Jun;66(6):1282-1299.
24. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Lafuma A, Saadoun D. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int.* 2017 Dec;37(12):1805-1813.
25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology.* 2015 Jul; 63(1): 199-236.
26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology.* 2018 Aug;69(2):461-511.
27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May; 150(9):604-12.
28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996 Aug;24(2):289-93.
29. Неустроева, Ю.А. Оптимизация полуколичественного метода выявления криоглобулинов в условиях клинико-диагностической лаборатории / Ю.А. Неустроева [и др.] // *Клин.лаб.диагностика.* — 2007. — № 1. — С. 37 — 41.
30. Дунаева, Н.В. Противовирусная терапия хронического гепатита С, осложнённого системным криоглобулинемическим васкулитом / Н.В. Дунаева [и др.] // *Журнал инфектологии.* — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 40 — 47.
31. Дунаева, Н.В. Криоглобулинемия и вирус гепатита С / Н.В. Дунаева, Е.В. Эсауленко // *Журнал инфектологии.* — 2011. — Т. 3, № 2. — С. 15 — 20.
32. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, Dhupar S, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep.* 2018 Apr 10;3(4):985-990.
33. Yu XJ, Yu F, Song D, Wang SX, Song Y, Liu G, Zhao MH. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World Journal.* 2014;2014:680502.
34. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, Tosato F, Nabergoj M, Fogar P, Piva E, Gambato M, Franceschet E, Floreani A, Farinati F, Burra P, Russo FP, Plebani M. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat.* 2017 Dec;24(12):1168-1176.

References

1. D'Amico G, Fornasieri A. Cryoglobulinemia. Therapy in nephrology and hypertension: a companion to Brenner and Rector's The kidney. Ed. by Brady HR, Wilcox CS.: W.B.Saunders Company; 1999. Chap.18; p.125-29.
2. Dunaeva N.V., Neustroeva Ju.A., Tihomirova T.A., Sysoev K.A., Alekseeva N.P., Lapin S.V., Jesaulenko E.V., Dobronravov V.A., Chuhlovina A.B., Totoljan Areg A. Medicinskaja immunologija. 2007; 9(6): 575-580 (in Russian).
3. Kayali Z, Buckwold VE, Zimmerman B, Schmidt WN. Hepatitis C, cryoglobulinemia, and cirrhosis: a meta-analysis. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):978-85.
4. Viganò M, Lampertico P, Rumi MG, Folli C, Maggioni L, Morabito A, Del Ninno E, Cicardi M, Colombo M. Natural history and clinical impact of cryoglobulins in chronic hepatitis C: 10-year prospective study of 343 patients. *Gastroenterology.* 2007 Sep;133(3):835-42.
5. Akriviadis EA, Xanthakis I, Navrozidou C, Papadopoulos A. Prevalence of cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection and response to treatment with interferon-alpha. *J Clin Gastroenterol.* 1997 Dec;25(4):612-8.
6. Mazzaro C, Carniello GS, Colle R, Doretto P, Mazzi G, Crovatto M, Santini GF, Tulissi P, Gregoretto M, Mazzoran L, Russo A, Silvestri F, Pozzato G. Interferon therapy in HCV-positive mixed cryoglobulinaemia: viral and host factors contributing to efficacy of the therapy. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1997 Aug;29(4):343-50.
7. Calleja JL, Albillos A, Moreno-Otero R, Rossi I, Cacho G, Domper F, Yebra M, Escartín P. Sustained response to interferon-alpha or to interferon-alpha plus ribavirin in hepatitis C virus-associated symptomatic mixed cryoglobulinaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Sep;13(9):1179-86.
8. D'Amico E, Chincoli C, Cacciato P, di Pasqua G, Cosentino L, Riario-Sforza G, Pennese E, Capani F, Palazzi C. Effects of combined antiviral therapy on asymptomatic mixed cryoglobulinemia in naive patients with chronic hepatitis C virus infection: a preliminary study. *Dig Dis Sci.* 2005 Dec;50(12):2344-7.
9. Gragnani L, Fognani E, Piluso A, Boldrini B, Urraro T, Fabbrizzi A, Stasi C, Ranieri J, Monti M, Arena U, Iannaccone

C, Laffi G, Zignego AL; MaSVE Study Group. Long-term effect of HCV eradication in patients with mixed cryoglobulinemia: a prospective, controlled, open-label, cohort study. *Hepatology*. 2015 Apr;61(4):1145-53.

10. Dunaeva N.V., Gezej M.A., Kolpashnikova E.Ju., Romanova S.Ju., Shevchik Ju.I., Drozdova Ju.V., Mazing A.V., Lapin S.V., Arhipova E.I., Gusev D.A., Stukolkina N.E. *Vestnik Nov-GU*. 2017; 8(106): 75-82 (in Russian).

11. Gragnani L, Fabbrizzi A, Triboli E, Urraro T, Boldrini B, Fognani E, Piluso A, Caini P, Ranieri J, Monti M, Laffi G, Zignego AL. Triple antiviral therapy in hepatitis C virus infection with or without mixed cryoglobulinaemia: a prospective, controlled pilot study. *Dig Liver Dis*. 2014 Sep;46(9):833-7.

12. Saadoun D., Rigon M.R., Pol S., Thibault V., Blanc F., Pialoux G., Karras A., Bazin-Kara D., Cazorla C., Vittecoq D., Musset L., Peltier J., Decaux O., Ziza J-M., Lambotte O., Cacoub P. PegIFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in severe hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis // *J Hepatol*. 2015 Jan;62(1):24-30.

13. Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, Steele D, Thiim M, Williams WW, Hashemi N, Kim AY, Thadhani R, Chung RT. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents. *Hepatology*. 2016 Feb;63(2):408-17.

14. Bonacci M, Lens S, Londoño MC, Mariño Z, Cid MC, Ramos-Casals M, Sánchez-Tapias JM, Fornis X, Hernández-Rodríguez J. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Apr;15(4):575-583.e1.

15. Emery JS., Kuczyński M, La D, Almarzooqi S, Kowgier M, Shah H, Wong D, Janssen HLA, Feld JJ. Efficacy and Safety of Direct Acting Antivirals for the Treatment of Mixed Cryoglobulinemia. *Am J Gastroenterol*. 2017 Aug;112(8):1298-1308.

16. Saadoun D, Pol S, Ferfar Y, Alric L, Hezode C, Si Ahmed SN, de Saint Martin L, Comarmond C, Bouyer AS, Musset L, Poynard T, Resche Rigon M, Cacoub P. Efficacy and Safety of Sofosbuvir Plus Daclatasvir for Treatment of HCV-Associated Cryoglobulinemia Vasculitis. *Gastroenterology*. 2017 Jul;153(1):49-52.e5.

17. Hassan AM, Osman HA, Mahmoud HS, Hassan MH, Hashim AA, Ameen HH. Sofosbuvir-daclatasvir improves hepatitis C virus-induced mixed cryoglobulinemia: Upper Egypt experience. *Infect Drug Resist*. 2018 Jun 27;11:895-901.

18. Quartuccio L, Zuliani F, Corazza L, Scaini P, Zani R, Lenzi M, Tavoni A, Sebastiani M, Baldovino S, Urraro T, Saccardo F, Sbreglia C, Mazzaro C, Pioltelli P, Fraticelli P, Filippini D, Gabrielli A, Perrella O, Scarpato S, Roccatello D, Zignego AL, Ferri C, Bombardieri S, Pietrogrande M, Monti G, Galli M, De Vita S. Retreatment regimen of rituximab monotherapy given at the relapse of severe HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: Long-term follow up data of a randomized controlled multicentre study. *J Autoimmun*. 2015 Sep;63:88-93.

19. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, Rossi D, Alpa M, Naretto C, Di Simone D, Menegatti E. Improved (4 Plus 2) Rituximab Protocol for Severe Cases of Mixed Cryoglobulinemia: A 6-Year Observational Study. *Am J Nephrol*. 2016 Apr;43(4):251-60.

20. Ignatova T.M., Kozlovskaja L.V., Gordovskaja N.B., Chernova O.A., Milovanova S.Ju., Novikov P.I., Nekrasova T.P.,

Beketova T.V., Muhin N.A. *Terapevticheskij arhiv*. 2017; 89(5): 46-52 (in Russian).

21. Mahale P, Engels EA, Li R, Torres HA, Hwang LY, Brown EL, Kramer JR. The effect of sustained virological response on the risk of extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Gut*. 2018 Mar;67(3):553-561.

22. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, Yagüe J, Fornis X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore)*. 2013 Sep;92(5):273-84.

23. Ramos-Casals M., Zignego A.L., Ferri C., Brito-Zerón P., Retamozo S., Casato M., Lamprecht P., Mangia A., Saadoun D., Tzioufas A.G., Younossi Z.M., Cacoub P.; International Study Group of Extrahepatic Manifestations related to HCV (ISG-EHCV). Evidence-based recommendations on the management of extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection // *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1282-1299.

24. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Lafuma A, Saadoun D. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int*. 2017 Dec;37(12):1805-1813.

25. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology*. 2015 Jul; 63(1): 199-236.

26. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. European Association for the Study of the Liver. *J. of Hepatology*. 2018 Aug;69(2):461-511.

27. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009 May; 150(9):604-12.

28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2):289-93.

29. Neustroeva Ju.A., Tihomirova T.A., Dunaeva N.V., Lapin S.V., Totoljan A.A. *Klin.lab.dagnostika*. 2007; 1: 37-41 (in Russian).

30. Dunaeva N.V., Karev V.E., Vorob'jova O.A., Mazing A.V., Lapin S.V., Smirnov A.V., Gusev D.A. *Zhurnal Infektologii*. 2016; 8(2): 40- 47 (in Russian).

31. Dunaeva N.V., Jesaulenko E.V. *Zhurnal Inektologii*. 2011; 3(2): 15-20 (in Russian).

32. Santoriello D, Pullela NK, Uday KA, Dhupar S, Radhakrishnan J, D'Agati VD, Markowitz GS. Persistent Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in Patients Successfully Treated With Direct-Acting Antiviral Therapy. *Kidney Int Rep*. 2018 Apr 10;3(4):985-990.

33. Yu XJ, Yu F, Song D, Wang SX, Song Y, Liu G, Zhao MH. Clinical and renal biopsy findings predicting outcome in renal thrombotic microangiopathy: a large cohort study from a single institute in China. *Scientific World Journal*. 2014;2014:680502.

34. Schiavinato A, Zanetto A, Pantano G, Tosato F, Nabergoj M, Fogar P, Piva E, Gambato M, Franceschet E, Floreani A, Farinati F, Burra P, Russo FP, Plebani M. Polyclonal and monoclonal B lymphocytes response in HCV-infected patients treated with direct-acting antiviral agents. *J Viral Hepat*. 2017 Dec;24(12):1168-1176.

Авторский коллектив:

Дунаева Наталья Викторовна — заведующая отделением соматической патологии Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н., доцент; тел. + 7-921-741-88-20; e-mail: nvch@mail.ru

Колпащикова Елена Юрьевна — врач-инфекционист отделения хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. + 7-906-251-09-63; e-mail: polet_orla@mail.ru

Романова Светлана Юрьевна — заведующая отделением хронических гепатитов Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, к.м.н.; тел. + 7-921-919-82-57; e-mail: romanova_su@mail.ru

Кижло Светлана Николаевна — заведующая первым инфекционным отделением Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями; тел. 8(812)495-92-68; e-mail: skizhlo@yandex.ru

Лапин Сергей Владимирович — заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел. 8(812)994-53-24; e-mail: autoimmun@mail.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел. 8(812)251-08-53; e-mail: gusevden-70@mail.ru

СРАВНЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ ШКАЛ ВЕЗИКАРИ И КЛАРКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЯЖЕСТИ ВИРУСНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ

К.Д. Ермоленко¹, Н.В. Гончар^{1,2}, М.К. Бехтерева^{1,3}, Ю.В. Лобзин^{1,2,4}

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

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Comparison of vezikari and clark scale for determination of of viral intestinal infections sevitivity and predicting their outputs in children

K.D. Ermolenko¹, N.V. Gonchar^{1,2}, M.K. Behtereva^{1,3}, Yu.V. Lobzin^{1,2,4}

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

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

³Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

⁴Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Введение: для оценки тяжести острых гастроэнтеритов у детей используются две шкалы тяжести: 20-балльная шкала Везикари и 24-балльная шкала Кларка. Однако между этими шкалами имеются существенные отличия и практически отсутствуют исследования, где проводится сопоставление их эффективности на одной репрезентативной группе пациентов.

Цель: провести сопоставление согласованности и эффективности шкал Везикари и Кларка при оценке тяжести острых эпизодов вирусных кишечных инфекций и прогнозирования вероятности формирования их неблагоприятных отдаленных исходов у детей.

Материалы и методы: проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 143 детей от 1 до 7 лет, перенёвших вирусные кишечные инфекции ротавирусной, норовирусной и рота-норовирусной этиологии. Тяжесть состояния пациентов оценивали с использованием и шкалы Кларка, и шкалы Везикари. Реконвалесценты продолжали находиться под наблюдением в течение 12 месяцев с целью выявления неблагоприятных исходов в виде функциональных гастроинтестинальных расстройств.

Результаты: при оценке тяжести вирусных кишечных инфекций по шкалам Кларка и Везикари у детей наблюдаются существенные различия, а изменение классификационных критериев шкал не приводит к кардинальному повышению уровня корреляции между ними. Шкала Везикари значительно точнее оценивает тяжесть кишечной инфекции в острый период заболевания. В то же время применение шкалы Кларка способствует уточнению прогноза развития постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств и своевременной их профилактике.

Заключение: существует потребность в создании новой шкалы универсальной оценки тяжести острых

Abstract

Introduction. To assess the severity of acute gastroenteritis in children, two scales of gravity are used: a 20-point Vesicari scale and a 24-point Clark scale. However, there are significant differences between these scales and there are practically no studies comparing their effectiveness in one representative group of patients.

Material and methods: Complex clinical and laboratory examination of 143 children aged 1 to 7 with intestinal viral infections caused by rotavirus and norovirus was carried out. The severity of the patients' condition was assessed using both Clark and Vesicary scale. Convalescences continued to be monitored for 12 months to open adverse outcomes.

Results: In assessing the severity of viral intestinal infections using Clark and Vesicari scales, there were significant differences in children. The Vesicari scale significantly more accurately estimates the severity of intestinal infection in the acute period of the disease. At the same time, the use of the Clark scale contributes to the refinement of the prognosis for the development of post-infection gastroenterological pathology and its timely prevention.

Conclusion: There is a need to create a new scale of universal assessment of the severity of viral intestinal infections that combines the advantages of both scales.

диарейных заболеваний у детей, включающей параметры, применяемые как в шкале Кларка, так и в шкале Везикари, и объединяющей в себе возможности оценки тяжести интоксикации и дегидратации.

Ключевые слова: вирусные кишечные инфекции, дети, оценка тяжести, прогнозирование, постинфекционные функциональные гастроинтестинальные расстройства.

Введение

Острые вирусные кишечные инфекции (ОВКИ) являются одной из ведущих проблем детской инфектологии, что обусловлено их ubiquitous распространённостью и высокой социально-экономической значимостью. Ежегодно в мире регистрируется не менее 1 млрд диарейных заболеваний и не менее 600 тысяч смертей от кишечных инфекций различной этиологии [1, 2]. Около 30–40% всех случаев кишечных инфекций приходится на ротавирусную инфекцию (РВИ), около 12–22% — на норовирусную инфекцию (НВИ) [3]. Существенна доля сочетанных вирусных инфекций, среди которых рота-норовирусная инфекция (РНВИ) составляет не менее 3–8% верифицированных эпизодов ОКИ у детей [4]. Считается, что вне зависимости от региона проживания и социального статуса семьи каждый ребёнок к возрасту 3–5 лет хотя бы один раз был инфицирован ротавирусами, а один из трёх детей — норовирусами [5]. Стоит, однако, отметить, что лишь в 1–2% случаев ОВКИ протекают с тяжёлыми клиническими проявлениями и выраженной дегидратацией, требующими стационарного лечения и неотложной медицинской помощи [6].

В педиатрической практике существует постоянная необходимость объективной оценки со-

Key words: viral intestinal infections, children, severity assessment, prognosis, postinfectious functional gastrointestinal disorders.

стояния ребёнка с проявлениями ОВКИ. Ошибки при определении тяжести кишечных инфекций на амбулаторном этапе могут приводить к необоснованной госпитализации пациентов с легкими формами заболевания или несвоевременному оказанию специализированной медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара пациентам с тяжёлыми формами инфекции. Более того, тяжёлые формы ОВКИ, помимо прямого ущерба в отсутствие адекватного лечения, нередко являются причиной формирования длительно сохраняющихся диспептических явлений, негативно сказывающихся на качестве жизни пациента [7].

Для объективизации клинической оценки тяжести ОВКИ используют стандартизированные шкалы. Наиболее часто в практической медицине применяют две шкалы: 20-бальную шкалу Везикари, согласно которой тяжёлой форме ОВКИ соответствует оценка не менее 11 баллов [9], и 24-бальную шкалу Кларка, при которой ОВКИ средней тяжести соответствует оценка 9–16 баллов, а тяжёлой форме ОВКИ — более 16 баллов. В указанных шкалах более высокий суммарный балл пропорционален более высокой тяжести заболевания [10]. Критерии тяжести острых гастроэнтеритов, учитываемые в шкалах Кларка и Везикари, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Шкалы Везикари и Кларка для оценки тяжести острых гастроэнтеритов у детей

Критерии тяжести		Выраженность проявлений заболевания		
		1 балл	2 балла	3 балла
Шкала Кларка	Количество дефекаций в день	2–4	5–7	≥8
	Длительность диареи (дни)	1–4	5–7	≥8
	Количество эпизодов рвоты в день	1–3	4–6	≥7
	Длительность сохранения рвоты (дни)	2	3–5	≥6
	Повышение температуры тела (°C)	37,1–38,2	38,3–38,7	≥38,8
	Длительность сохранения лихорадки (дни)	1–2	3–4	≥5
	Изменения общего состояния	Взволнованность/ отказ от игры	Летаргичность/ апатия	Судороги/ потеря сознания
	Длительность сохранения патологических поведенческих симптомов (дни)	1–2	3–4	≥5

Окончание таблицы 1

Критерии тяжести		Выраженность проявлений заболевания		
		1 балл	2 балла	3 балла
Шкала Везикари	Длительность диареи (дни)	1 – 4	5	≥6
	Максимальное количество дефекаций / 24 ч	1 – 3	4 – 5	≥6
	Длительность сохранения рвоты (дни)	1	2	≥3
	Максимальное количество эпизодов рвоты / 24 ч	1	2 – 4	≥5
	Повышение температуры тела (°C)	37,1 – 38,4	38,5 – 38,9	≥39,0
	Дегидратация	Отсутствует	Умеренная	Умеренная – тяжелая
	Лечение	Регидратация	Госпитализация	-

Обе шкалы оценивают частоту и продолжительность диареи и рвоты, а также максимальную температуру тела в острый период болезни. В дополнение к этим параметрам шкала Кларка оценивает выраженность и продолжительность изменения общего состояния и лихорадки, тогда как шкала Везикари оценивает тяжесть дегидратации и эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Несмотря на то, что обе шкалы широко используются в клинической практике, на сегодняшний день имеется мало данных об их информативности, полученной путем сопоставления результатов оценки тяжести кишечных инфекций у детей в проспективных исследованиях. Остаётся без ответа также вопрос о точности прогнозирования тяжести ОВКИ при использовании этих шкал. Кроме того, весьма существенным представляется вопрос о том, какую из шкал лучше использовать для оценки вероятности формирования неблагоприятных исходов вирусных диарей у детей.

Цель исследования — проведение сопоставления согласованности и информативности шкал Везикари и Кларка при оценке тяжести острых эпизодов ОВКИ и прогнозирования вероятности формирования их неблагоприятных отдаленных исходов у детей.

Материалы и методы

Исследование было проведено в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней (ДНКЦИБ) и в Научно-исследовательском институте эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. В ходе работы было проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование 143 детей в возрасте от 1 до 7 лет, перенёсших ОВКИ ротавирусной (РВИ), норовирусной (НВИ) и сочетанной рота-норовирусной этиологии (РНВИ). Отбор больных для исследований осуществляли в клинике ДНКЦИБ. Включение детей в исследование проводилось методом случайной выборки. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту ($H=0,89$; $p=0,64$) и полу ($\chi^2=1,44$; $p=0,47$). Данные о половом и возрастном составе исследованных групп представлены в таблице 2.

Лабораторное подтверждение диагноза осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® ОКИ скрин-FL» производства «ИнтерЛабСервис» (г. Москва) с применением набора реагентов для выявления и дифференциации генетического материала микроорганизмов рода *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Campylobacter spp.*, аденовирусов группы F, ро-

Таблица 2

Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемых группах

Группы пациентов	Признаки					Количество пациентов
	Девочки		Мальчики		Средний возраст, лет	
	абс. число	%	абс. число	%		
РВИ	36	60,0	24	40,0	2,7±0,2	60
НВИ	30	54,5	25	45,5	2,8±0,2	55
РНВИ	13	46,4	15	53,6	2,6±0,3	28
Всего	79	55,2	64	44,8	2,69±0,4	143

тавирусов группы А, норовирусов 2 генотипа и астровирусов в клиническом материале (в фекалиях больных). Дополнительно у всех пациентов проводилось стандартное бактериологическое исследование фекалий для исключения бактериальных кишечных инфекций.

Клиническое наблюдение за больными в стационарных условиях осуществлялось ежедневно. Проводили динамическую оценку тяжести симптомов острой кишечной инфекции — диареи, рвоты, болей в животе, метеоризма, общих симптомов интоксикации (снижения активности, отсутствия аппетита, нарушения сна), выраженности лихорадочной реакции, наличия катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и признаков эксикоза (снижение тургора, эластичности кожных покровов, появление сухости слизистых оболочек, наличие жажды и олигоурии).

Тяжесть состояния пациентов оценивали на основании выраженности симптомов поражения желудочно-кишечного тракта, интоксикации и дегидратации с использованием и шкалы Кларка, и шкалы Везикари (см. табл. 1). Для шкалы тяжести Везикари собирали информацию о продолжительности и частоте диареи и рвоты, высоте лихорадки и степени обезвоживания. Для шкалы тяжести Кларка, помимо этого, дополнительно учитывали информацию о продолжительности лихорадки и измененных поведенческих симптомах (судороги, раздражительность или вялость). Результаты наблюдения симптомов у каждого пациента оценивали в балльном эквиваленте, а сумма баллов отражала общую степень тяжести заболевания.

После выздоровления от ОВКИ дети продолжали находиться под врачебным наблюдением в течение 12 месяцев с целью своевременного выявления формирования постинфекционных функциональных гастроинтестинальных расстройств (ФГИР). В течение всего времени наблюдения родители пациентов имели возможность ежедневно связаться с курирующим их врачом и сообщить о нарушении состояния ребёнка. Помимо этого, в 4 контрольных периодах исследования, а именно каждые 3 месяца (90, 180, 270 и 360 дней), врачом проводилась обязательная оценка самочувствия и состояния пациентов. Интерпретацию результатов катamnестического наблюдения и диагностику ФГИР проводили на основании Римских критериев IV пересмотра [11].

Статистическая обработка материала была проведена с помощью программы Statistica for Windows, v. 10 (StatSoft, США) с использованием параметрических и непараметрических критериев. Сравнение частоты встречаемости признаков в группах и анализ таблиц сопряженности выполняли с помощью χ^2 -критерия Пирсона и точного метода Фишера. Коэффициент Коэна (κ) использо-

вался для измерения соглашения между шкалами Кларка и Везикари.

Для подсчета коэффициента Коэна шкала тяжести Везикари (в каноническом варианте имеющая два диапазона: < 11 и ≥ 11 баллов), в соответствии с распространённой в научных исследованиях методикой [Aslan], была разделена на три диапазона: легкая — менее 11 баллов; средней тяжести — от 11 до 16 баллов и тяжелая — более 16 баллов. Степень согласия между стандартной и модифицированной шкалами Везикари соответствовала значению κ -коэффициента больше, чем 0,6, что было идентифицировано как статистически значимое [10].

Результаты и обсуждение

Анализ тяжести заболевания с применением шкалы Кларка показал наличие статистически значимых отличий ($p=0,003$) при ОВКИ различной этиологии. Ротавирусная инфекция как в виде моноинфекции (РВИ — $12,6 \pm 1,3$ балла), так и в виде микст-инфекции (РНВИ — $13,2 \pm 1,0$ балла) характеризовалась большей тяжестью по сравнению с НВИ ($10,9 \pm 0,16$ балла; $p_{\text{РВИ-НВИ}}=0,36$; $p_{\text{РНВИ-НВИ}}=0,003$; $p_{\text{РВИ-РНВИ}}=0,006$). Выявить наличие статистически значимых отличий среднего значения тяжести при оценке по шкале Везикари при ОВКИ различной этиологии не удалось ($p=0,08$). Однако значения среднего балла аналогичным образом убывало в ряду: РНВИ ($12,6 \pm 1,4$ балла), РВИ ($12,0 \pm 1,9$ балла) и НВИ ($11,1 \pm 1,6$ балла).

Нельзя не отметить, что в зависимости от этиологии ОВКИ тяжесть клинических проявлений, оцениваемых по шкале Кларка, определялась разными показателями (рис. 1).



Рис. 1. Сравнение тяжести вирусных гастроэнтеритов различной этиологии по шкале Кларка. По осям отмечены средние значения выраженности клинических признаков ОВКИ (в баллах) в соответствии с критериями шкалы Кларка

Так, высокое значение среднего балла у больных РНВИ было обусловлено преимущественно длительностью сохранения диареи и лихорадки. Кроме того, особенностью РНВИ было быстрое одновременное появление многократной рвоты и жидкого частого стула на фоне интоксикационного синдрома. У детей с РНВИ значительно чаще при поступлении в стационар отмечались клинические и лабораторные признаки выраженной дегидратации: сухость кожи, слизистых, вялость, адинамия, задержка или уменьшение объема выделяемой жидкости, биохимические признаки поражения почек в виде нарастания уровня мочевины и креатинина.

В качестве характерных черт РВИ было отмечено частое ($n=49$; 81,7%) сочетание рвоты и жидкого стула на фоне более выраженного, чем при НВИ, интоксикационного синдрома (частота лихорадки выше $38,0^{\circ}\text{C}$ — 73,3% и 43,6% соответственно, $p=0,01$). Клиника НВИ отличалась доминированием рвоты на фоне умеренно выраженного интоксикационного синдрома. При НВИ значительно реже, чем при РНВИ и РВИ, отмечалось развитие диарейного синдрома ($n=29$; 52,7%), а длительность сохранения клинических симптомов заболевания была меньше (3,4; 5,2 и 6,1 суток соответственно, $p=0,07$).

При использовании канонической шкалы Везикари частота выявления тяжелых форм ОВКИ (общий балл не менее 11) составила 91,6%, подтверждая обоснованность госпитализации подавляющего большинства больных в круглосуточный инфекционный стационар.

Частота выявления легких форм ОВКИ при оценке по шкале Кларка (общий балл менее 9) не превысила 5%. Надо заметить, что все случаи легких форм вирусной диареи ($n=7$) относились к НВИ. Это позволяет говорить как о наиболее благоприятном течении инфекционного процесса у детей данной группы, так и о трудности оценки

состояния ребёнка по причине быстрого развития симптомов заболевания одновременно с кратковременностью их сохранения.

Из 131 случая тяжелых форм ОВКИ по канонической шкале Везикари только 18 (12,6%) были классифицированы как тяжелые по шкале Кларка, а 111 (77,6%) и 2 (1,4%) — как среднетяжелые и легкие соответственно.

Проведенная нами трансформация двухкатегорийной шкалы Везикари в трехкатегорийную позволила определить степень согласованности между шкалами Везикари и Кларка (табл. 3). В таблице 4 представлено согласование различных по тяжести форм вирусных гастроэнтеритов при интерпретации по разным шкалам оценки. В заштрихованных ячейках указано количество пациентов при каждой из форм, когда оценка по двум шкалам совпадала.

Важно отметить, что трансформация шкалы Кларка из трех- в двухкатегорийную путем слияния легких и среднетяжелых форм в одну форму привела к значительному снижению k -коэффициента и не имела практического значения.

Таким образом, сопоставление шкалы Кларка и модифицированной шкалы Везикари показало среднюю степень согласия. Наиболее высокая степень расхождения отмечалась при выявлении тяжелых форм ОВКИ: из 35 случаев тяжелых форм вирусных диарей при оценке по модифицированной шкале Везикари только 12 (34,3%) было расценено аналогично по шкале Кларка. Кроме того, из 118 случаев, которые были определены как среднетяжелые в соответствии со шкалой Кларка, 23 (19,5%) были классифицированы как тяжелые по шкале Везикари.

Как видно из таблицы 4, где представлены результаты сопоставления частоты выявления различных по тяжести форм вирусных кишечных инфекций по шкале Везикари и Кларка, наиболее значимые отличия между двумя шкалами отмечаются при оценке состояния детей с РНВИ.

Таблица 3

Сопоставление оценки степеней тяжести вирусных диарей по шкале Кларка и модифицированной шкале Везикари

Критерии тяжести вирусных диарей в баллах		Модифицированная шкала тяжести Везикари			
		Менее 11 (легкая форма)	11 – 15 (среднетяжелая форма)	Не менее 16 (тяжелая форма)	Всего
Шкала тяжести Кларка	Менее 9 (легкая форма)	5	2	0	7
	9 – 16* (среднетяжелая форма)	5	90	23	118
	Более 16 (тяжелая форма)	2	4	12	18
	Всего	12	96	35	143

$k = 0,388$ (среднее согласие); $P = 0,08$; * — шкала Везикари, первоначально разделенная на 2 диапазона (менее 11 баллов и не менее 11 баллов), для проведения сопоставления была разделена на 3 диапазона: менее 11 баллов, 11 – 15 баллов, не менее 16 баллов.

Таблица 4

**Частота диагностики вирусных диарей различной тяжести по шкале
Кларка и модифицированной шкале Везикари**

Группы больных ОВКИ	Легкая форма				р	Среднетяжелая форма				р	Тяжелая форма				р	Всего
	шкала Кларка		М-шкала Везикари			шкала Кларка		М-шкала Везикари			шкала Кларка		М-шкала Везикари			
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%		
РВИ	0	—	2	3,3		52	86,7	41	68,3		8	13,3	17	28,3	*	60
НВИ	7	12,7	9	16,4		45	81,8	44	80,0		3	5,5	2	3,6		55
РНВИ	0	—	1	1,7		21	75,0	11	39,3	*	7	25,0	16	57,1		28
Всего	7	4,9	12	8,4		118	82,5	96	67,1		18	12,6	35	24,5		143

Шкала Везикари, первоначально разделенная на 2 диапазона (менее 11 баллов и не менее 11 баллов), для проведения сопоставления была разделена на 3 диапазона: менее 11 баллов, 11 – 15 баллов, не менее 16 баллов (М-шкала Везикари); * – $p < 0,05$; ^ – $p < 0,005$.

Модифицированная шкала Везикари значительно чаще, чем шкала Кларка, расценивала клинические случаи рота-норовирусного гастроэнтерита как тяжёлые (57,1% и 25,0%; $p = 0,002$), соответственно достоверно уменьшая число среднетяжелых форм (39,3% и 75,0%; $p = 0,01$).

По результатам катamnестического наблюдения реконвалесцентов ОВКИ в течение 12 месяцев ФГИР были диагностированы у 30 детей (21,0%). Частота манифестации ФГИР была максимальной у детей, перенесших РНВИ (25,0%), несколько реже они наблюдались после РВИ (23,3%) и НВИ (16,4%).

Частота формирования ФГИР при легких формах ОВКИ была незначительной ($n = 2$; 6,7% всех случаев ФГИР) и свидетельствовала о невысокой вероятности неблагоприятного течения постинфекционного периода.

По результатам проведенного сопоставления частоты формирования постинфекционных ФГИР у детей с ОВКИ различной тяжести (оцененной по шкале Кларка и модифицированной шкале Везикари) были рассчитаны отношения шансов (рис. 2).

Как видно из рисунка 2, ФГИР чаще развивались у пациентов с тяжелыми формами ОВКИ (как по оценке тяжести по шкале Кларка, так и по шкале Везикари). Однако достоверное повышение шанса формирования постинфекционных ФГИР ($OR = 6,8 [3,2; 15,3]$, $p = 0,03$) было выявлено только при определении тяжелой формы ОВКИ по шкале Кларка.

Заключение

По результатам проведенной работы было показано наличие значимых расхождений между шкалой Кларка (24-балльной) и шкалой Везикари (20-балльной) в отношении определения частоты различных форм тяжести ОВКИ у детей. Наиболее

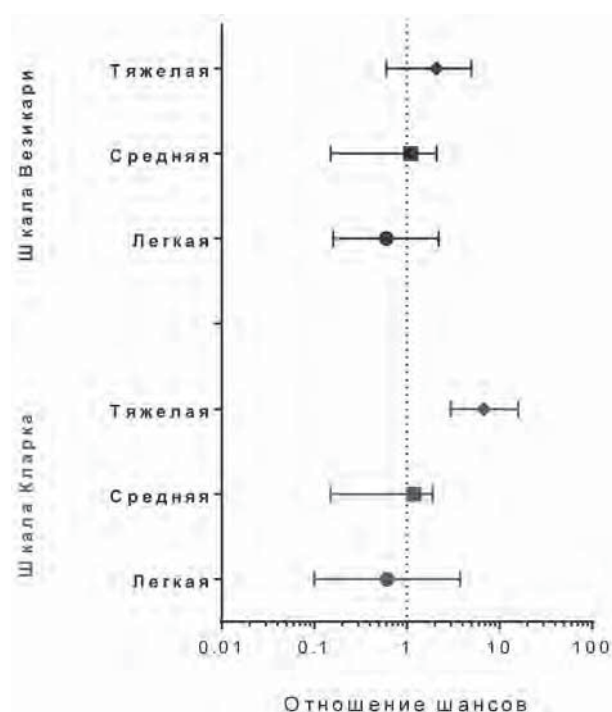


Рис. 2. Отношение шансов формирования постинфекционных ФГИР у пациентов с ОВКИ различной степени тяжести, установленной по шкале Кларка и модифицированной шкале Везикари

значимые различия затронули оценку тяжёлых форм заболевания: в то время как каноническая шкала Везикари определяла 91,6% всех клинических случаев как тяжёлые, шкала Кларка выявляла только 12,6% тяжёлых форм.

Особого внимания заслуживает тот факт, что 2 случая, расцененные как легкие по шкале Кларка, при интерпретации по шкале Везикари были отнесены к тяжёлым. Подобный феномен был отмечен в аналогичном исследовании, проведенном индийскими учеными, показавшими, что использование шкалы Кларка приводило к недооценке

ряда эпизодов ОВКИ, при которых требовалось проведение внутривенной регидратации [12]. Из-за отсутствия критериев оценки дегидратации в шкале Кларка она менее точна, чем шкала Везикари, для идентификации тяжести ОВКИ. По этой же причине шкала Везикари в настоящее время считается лучшим средством оценки тяжести РВИ при проведении клинических испытаний ротавирусных вакцин [8].

Однако в числе недостатков шкалы Везикари следует отметить необходимость учета проводимого лечения как фактора оценки тяжести заболевания. Данный критерий является производным от других клинических параметров и, помимо этого, сильно зависит от доступности методов лечения в разных медицинских учреждениях и в разных регионах.

Наши исследования показали, что очевидным преимуществом шкалы Кларка оказалась её высокая прогностическая способность. Шкала Кларка значительно точнее, чем шкала Везикари, предсказывала повышение шанса формирования ФГИР у детей, перенёсших ОВКИ. Это подтверждает результаты предшествующих исследований, в которых оценка тяжести инфекции по шкале Кларка являлась одной из составляющих модели прогнозирования ФГИР у детей после РВИ [13].

Несмотря на наличие различных клинических методов оценки тяжести кишечных инфекций, существенными остаются проблемы рационального применения каждого из них и взаимного согласования результатов оценки. По данным проведенного исследования, модификация шкалы Везикари с дополнительным диапазоном тяжести (не менее 16 баллов) позволяет добиться максимального уровня согласования между сравниваемыми шкалами, который всё же остаётся средним (в соответствии с таблицами интерпретации к-коэффициента). Исследование, проведенное в Израиле, показало невысокую степень согласия между двумя шкалами с использованием аналогичного метода категоризации [13]. Тем не менее, в том же исследовании было отмечено, что попытка разделить шкалу Везикари на три диапазона, как и в шкале Кларка, улучшила корреляцию оценки тяжести между этими шкалами [13].

Другие методы сопоставления двух шкал, в частности упрощение шкалы Кларка до 2 диапазонов или уменьшение дополнительного уровня градации до 13 баллов для шкалы Везикари, также оказались недостаточно эффективными [12].

Таким образом, было показано, что при оценке тяжести вирусных кишечных инфекций по шкалам Кларка и Везикари у детей наблюдаются существенные различия, в том числе при интерпретации результатов, полученных в каждой этиологической группе. Изменение классификационных

критериев шкал не приводит к кардинальному повышению уровня корреляции между двумя шкалами.

Шкала Везикари значительно точнее оценивает тяжесть кишечной инфекции в острый период заболевания, способствуя тем самым своевременной госпитализации и проведению внутривенной регидратации, и может быть рекомендована как на догоспитальном, так и на стационарном этапах оказания медицинской помощи детям с вирусными гастроэнтеритами. В то же время для создания более точного прогноза развития постинфекционной гастроэнтерологической патологии и своевременной её профилактики целесообразно применение шкалы Кларка для оценки тяжести ОВКИ у детей.

При этом необходимо признать, что существует потребность в создании новой шкалы универсальной оценки тяжести острых диарейных заболеваний у детей, включающей параметры, применяемые как в шкале Кларка, так и в шкале Везикари и объединяющей в себе возможности оценки тяжести интоксикации и дегидратации.

Литература

1. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review / C.F. Lanata [et al.] // PLoSOne. — 2013. — Vol. 8, № 9. — P. e72788.
2. Ермоленко, К.Д. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике / К.Д. Ермоленко, Ю.В. Лобзин, Н.В. Гончар // Журн. инфектологии. — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22–32.
3. Горелов, А.В. Ротавирусная инфекция у детей / А.В. Горелов, Д.В. Усенко // Вопр. соврем. педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 78–84.
4. Денисюк, Н.Б. Этиологическая структура и некоторые клинические особенности кишечных инфекций у детей, госпитализированных в инфекционный стационар г. Оренбурга / Н.Б. Денисюк, Ю.Д. Каган // Мед. альманах. — 2013. — Т. 30, № 6. — С. 143–146.
5. Маянский, Н.А. Ротавирусная инфекция: эпидемиология, патология, вакцинопрофилактика / Н.А. Маянский, А.Н. Маянский // Вестн. Рос. академии мед. наук. — 2015. — № 1. — С. 47–54.
6. Руженцова Т.А. Осложнения ротавирусной инфекции у детей / Т.А. Руженцова, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов // PEDIATRIA named after GN Speransky. — 2016. — Т. 95. — № 2.
7. Бельмер, С.В. Функциональные и структурные нарушения органов пищеварения у детей: в поисках границ и критериев / С.В. Бельмер // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 4–7.
8. Aslan A. et al. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children // Infectious Diseases. — 2015. — Т. 47. — № 5. — С. 332–337.
9. Schnadower D. et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments // Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. — 2013. — Т. 57. — № 4. — С. 514.

10. Viera A. J. et al. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic // *Fam Med.* — 2005. — Т. 37. — №. 5. — С. 360-363.

11. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV / D.A. Drossman // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, № 6. — P. 1262-1279.

12. Sowmyanarayanan T. V. et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization // *Vaccine.* — 2012. — Т. 30. — С. A167-A172.

13. Ермоленко, К.Д. Роль острых кишечных инфекций вирусной этиологии в формировании функциональной патологии желудочно-кишечного тракта у детей / К.Д. Ермоленко [и др.] // *Фарматека.* — 2016. — №. 1. — С. 55–61.

14. Givon-Lavi N., Greenberg D., Dagan R. Comparison between two severity scoring scales commonly used in the evaluation of rotavirus gastroenteritis in children // *Vaccine.* — 2008. — Т. 26. — №. 46. — С. 5798-5801.

References

1. Child Health Epidemiology Reference Group of the World Health Organization and UNICEF Global causes of diarrheal disease mortality in children younger 5 years of age: a systematic review / C.F. Lanata [et al.] // *PLoSOne.* — 2013. — Vol. 8, № 9. — P. e72788.

2. Ermolenko, K.D. Virusnye gastroenterity u detej: sovremennye predstavleniya ob ehpidemologii i profilaktike / K.D. Ermolenko, YU.V. Lobzin, N.V. Gonchar // *ZHurn. infektologii.* — 2015. — Т. 7, № 3. — С. 22-32.

3. Gorelov, A.V. Rotavirusnaya infekciya u detej / A.V. Gorelov, D.V. Usenko // *Vopr. sovrem. pediatrii.* — 2008. — Т. 7, № 6. — С. 78-84.

4. Denisjuk, N.B. EHtiologicheskaya struktura i nekotorye klinicheskie osobennosti kishechnyh infekcij u detej, hospitalizirovannyh v infekcionnyj stacionar g. Orenburga / N.B. Denisjuk, YU.D. Kagan // *Med. al'manah.* — 2013. — Т. 30, № 6. — С. 143-146.

5. Mayanskij, N.A. Rotavirusnaya infekciya: ehpidemiologiya, patologiya, vakcinoprofilaktika / N.A. Mayanskij, A.N. Mayanskij // *Vestn. Ros. akademii med. nauk.* — 2015. — № 1. — С. 47-54.

6. Ruzhencova T. A., Ploskireva A. A., Gorelov A. V. Oslozheniya rotavirusnoj infekcii u detej // *Pediatrics named after GN Speransky.* — 2016. — Т. 95. — №. 2.

7. Bel'mer, S.V. Funkcional'nye i strukturnye narusheniya organov pishchevareniya u detej: v poiskah granic i kriteriev / S.V. Bel'mer // *Ros. vestn. perinatologii i pediatrii.* — 2013. — Т. 58, № 1. — С. 4-7.

8. Aslan A. et al. Comparison of Vesikari and Clark scales regarding the definition of severe rotavirus gastroenteritis in children // *Infectious Diseases.* — 2015. — Т. 47. — №. 5. — С. 332-337.

9. Schnadower D. et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* — 2013. — Т. 57. — №. 4. — С. 514.

10. Viera A. J. et al. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic // *Fam Med.* — 2005. — Т. 37. — №. 5. — С. 360-363.

11. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV / D.A. Drossman // *Gastroenterology.* — 2016. — Vol. 150, № 6. — P. 1262-1279.

12. Sowmyanarayanan T. V. et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization // *Vaccine.* — 2012. — Т. 30. — С. A167-A172.

13. Ermolenko K. D. i dr. Rol' ostryh kishechnyh infekcij virusnoj ehologii v formirovanii funkcional'noj patologii zhe-ludочно-kishechnogo trakta u detej // *Farmateka.* — 2016. — №. 1. — С. 55-61.

14. Givon-Lavi N., Greenberg D., Dagan R. Comparison between two severity scoring scales commonly used in the evaluation of rotavirus gastroenteritis in children // *Vaccine.* — 2008. — Т. 26. — №. 46. — С. 5798-5801.

Авторский коллектив:

Ермоленко Константин Дмитриевич — младший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: +7-952-371-28-80, e-mail: ermolenko.kd@yandex.ru

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

Бехтерева Мария Константиновна — старший научный сотрудник отдела кишечных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; доцент кафедры инфекционных болезней у детей ФПК и ПП Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-911-749-44-02, e-mail: mkbechtereva@mail.ru

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

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ РАССТРОЙСТВА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛУЧЕВЫЕ АСПЕКТЫ

М.Ю. Фомина¹, М.А. Титова²

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

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Cerebrovascular disorders in children with perinatal HIV infection: clinical and radiation aspects

M.Yu.Fomina¹, M.A. Titova²

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

² North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: изучение клинко-нейровизуализационных особенностей церебральных осложнений у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы: в условиях Республиканской клинической инфекционной больницы обследованы 96 перинатально ВИЧ-инфицированных пациентов, в возрасте от 3 до 17 лет в период 2014–2018 гг. Пациентам проводилось клинко-лабораторное обследование, нейровизуализация (МРТ), электрофизиологические исследования (ЭЭГ, ЭНМГ). Цереброваскулярная патология выявлена у 48 пациентов (50 %).

Ключевые слова: перинатальная ВИЧ-инфекция, цереброваскулярные нарушения, инсульт, магнитно-резонансная томография, МР-ангиография.

Введение

Система профилактики, диагностики, лечения с применением адекватной антиретровирусной терапии (АРВТ) и разработка алгоритмов динамического наблюдения в значительной степени способствовали снижению количества тяжелых форм ВИЧ-ассоциированных неврологических нарушений у детей. Однако за последние годы нами прослеживаются следующие тенденции: выявляется группа детей, находящихся под постоянным наблюдением в специализированных центрах, с прогрессированием неврологических симптомов при нормализации иммунологических и вирусологических показателей на фоне АРВТ и группа детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, с прогрессированием неврологических расстройств, вызванных недостаточной приверженностью к терапии. Кроме того, до настоящего времени выявляются пациенты, инфицированные перинатально, у которых

Abstract

The article presents data of a clinical-neuroimaging survey of patients with perinatal infection. In order to study the peculiarities of cerebral complications, an analysis of the data of 96 children aged from 3 to 17 years was carried out. Patients underwent a clinical and laboratory examination, neuroimaging (MRI), electrophysiological studies (EEG, ENMG). The data of own clinical observations of children with HIV-vasculopathy, complicated by acute disorders of cerebral circulation, are given. The results of dynamic observation of two patients with occlusive vasculopathy are presented. According to the study, cerebrovascular pathology was detected in 48 patients (50 %).

Key words: perinatal HIV infection, cerebrovascular disorders, stroke, magnetic resonance imaging, MR - angiography.

ВИЧ-инфекция диагностируется на стадии выраженной иммуносупрессии.

Приводятся различные теории возникновения феномена прогрессирования неврологических расстройств на фоне контролируемой вирусной нагрузки, прежде всего генетическая дивергенция и несовпадение профилей лекарственной устойчивости субпопуляций ВИЧ, циркулирующих в спинномозговой жидкости (СМЖ) и крови. Также описан феномен забарьерной репликации ВИЧ в СМЖ, которая взаимосвязана с прогрессивным ухудшением неврологических функций у ВИЧ-инфицированных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой в крови на фоне приема антиретровирусной терапии. Недостаточная приверженность к лечению также является фактором формирования резистентности к антиретровирусным препаратам, так как увеличивает риск автономной активной репликации ВИЧ в различных тканях, обладающих барьером для свободного пе-

ремещения лекарственных веществ из крови, таких как ЦНС (гематоэнцефалический барьер) и генитальный тракт (гематотестикулярный барьер). Таким образом, возможно формирование условий для избирательной репликации и селекции устойчивых вариантов ВИЧ в тканях, где ингибирующие концентрации препаратов снижены. Такие резервуары становятся источником генетически различающихся вариантов вируса и прогрессирования заболевания, несмотря на кажущуюся эффективность схемы терапии, и способствуют микроэволюции вируса по пути увеличения сопротивляемости иммунной системе и антиретровирусным препаратам.

Васкулиты — это гетерогенная группа заболеваний центральной нервной системы, характеризующихся неатероматозным воспалением и некрозом стенки сосудов. Поражаются сосуды любых размеров, особенно ветви 2 и 3 порядка, степень их сужения варьирует от минимальной до полной окклюзии. Следствием васкулита являются ишемические инсульты, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, формирование стенозов и окклюзий сосудов, с участками дилатации сегментов, формированием аневризматических изменений. ВИЧ-ассоциированное поражение чаще обусловлено именно васкулопатией. У детей повышен риск развития цереброваскулярной патологии, что связано как с прямым цитопатогенным действием вируса, так и с иммуносупрессией. Для этих пациентов характерно бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях. Подострое течение васкулопатии обуславливает невыраженные неврологические проявления, поэтому МРТ-скрининг является необходимым для ранней диагностики и мониторингирования цереброваскулярных нарушений.

Нами было проведено нейровизуализационное обследование (МРТ головного мозга) 96 ВИЧ-инфицированным пациентам в возрасте от 3 до 17 лет в период 2014–2018 гг. на базе Республиканской клинической инфекционной больницы. Средний возраст пациентов составил 9 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола в этой группе составило 1:1,2.

Протокол МРТ головного мозга включал стандартные импульсные последовательности, в том числе DWI с построением карт ADC. Бесконтрастная МР-ангиография была проведена 44 (46%) больным.

На момент обследования 85 (89%) человек получали антиретровирусную терапию (АРТ). В зависимости от сроков назначения АРТ все пациенты были разделены на четыре группы: до 1 года — 9 человек (9%), 1–3 года — 21 (22%), 3–5 лет — 20 (21%), старше 5 лет — 35 (36,5%). В 11 (11,5%) случаях АРТ не проводилась. На момент проведения

обследования 83 (86%) пациента имели неопределяемый уровень вирусной нагрузки в плазме крови (<150 коп/мл) и отсутствие иммуносупрессии.

У 48 человек (50%) были выявлены нарушения со стороны центральной нервной системы в виде цереброваскулярной патологии. Средний возраст пациентов с цереброваскулярной патологией составил 11 лет. Соотношение лиц мужского и женского пола в этой группе составило 1:1,4. В нашем исследовании наиболее часто (в 50% случаев (24 человека)) цереброваскулярная патология встречалась в группе пациентов с поздним началом АРТ.

В 4 (8%) случаях выявлялись большие ишемические инфаркты, распространяющиеся на белое и серое вещество головного мозга, формирование которых обусловлено поражением крупных артерий, в 2 (4%) — лакунарные инфаркты в проекции базальных ядер и/или в перивентрикулярном либо субкортикальном белом веществе, образующиеся в результате патологии мелких артерий. Во всех 48 случаях (100%) в белом веществе полушарий большого мозга определялись очаги глиоза.

Такие типы цереброваскулярных осложнений при врожденной ВИЧ-инфекции, как аневризматическое расширение сосудов и кальцификация базальных ядер, в нашем исследовании ни в одном случае диагностированы не были.

У 3 (6%) пациентов были выявлены признаки ОНМК в каротидных бассейнах. В первом случае большой острый ишемический инфаркт локализовался в бассейне правой средней мозговой артерии с вовлечением белого и серого вещества правой лобной доли, а также имели место сопутствующие множественные мелкие очаги острой ишемии в обоих полушариях большого мозга. Во втором случае признаки острого ишемического инфаркта отмечались в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка, одновременно в проекции базальных ядер слева — зона вазогенного отека, обусловленная последствием НМК. В третьем случае острый лакунарный инфаркт дифференцировался в перивентрикулярном белом веществе левой лобной доли. Во всех трех случаях поражение вещества головного мозга было обусловлено патологией крупных артерий — прогрессирующей окклюзирующей артериопатией. При проведении МР-ангиографии головного мозга была выявлена окклюзия внутренних сонных артерий и их крупных сегментов.

Клинический пример 1

Пациент 2001 года рождения, поступил в Республиканскую клиническую инфекционную больницу для уточнения диагноза. Обследован в связи с выявленным семейным контактом по ВИЧ. Перинатальный анамнез отягощен. До двух лет отмечались рецидивирующая вирусно-бак-

териальная инфекция (бронхиты), проводилась плевральная пункция. Пациенту в возрасте 13 лет установлен диагноз ВИЧ-инфекция 4 Б (ВЗ), выраженная иммуносупрессия и назначена АРТ по схеме АЗТ + ЗТС + АТВ. Вирусная нагрузка с декабря 2014 г. неопределяемая. Пациент не предъявлял жалоб, очаговых неврологических симптомов не отмечено. Пациенту в июле 2014 г. проведена МРТ головного мозга, выявлена зона постишемических глиозно-атрофических изменений в левой теменно-височной области, постишемические кисты в проекции лентиккулярных ядер с обеих сторон, многоочаговое поражение белого вещества обоих полушарий мозга, очаг острой ишемии в перивентрикулярных отделах белого вещества левой лобной доли, умеренная смешанная гидроцефалия (рис. 1).

В июле 2015 г. пациенту проведена МРТ головного мозга в динамике и бесконтрастная МР-ангиография. По сравнению с данными предыдущего МР-исследования от 2014 г. отмечается отрицательная динамика изменений в виде появления постишемической кисты в белом веществе правой лобной доли (рис. 2).

Бесконтрастная МР-ангиография выявила: тромбоз терминального супраклиноидного сегмента левой ВСА; стенозы сегментов А1 передних мозговых артерий (ПМА) с обеих сторон; в левом каротидном бассейне отсутствует изображение всех отделов СМА, а в правом сохраняется узкий просвет сегмента М1, что обеспечивает избирательное заполнение кровью некоторых ветвей правой СМА. На фоне резкого обеднения сосудистого рисунка магистральных артерий выявляются множественные коллатеральные сосуды на основании мозга (расширенные глубокие перфорантные артерии); дополнительной коллатеральной сети в орбитах не обнаружено (рис. 3, 4).

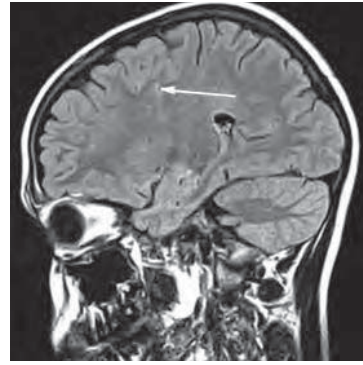


Рис. 2. Болезнь Мойя-Мойя. Тот же пациент через год. Магнитно-резонансная томограмма. FLAIR ИП, сагиттальная плоскость. Появившаяся постишемическая киста в белом веществе правой лобной доли

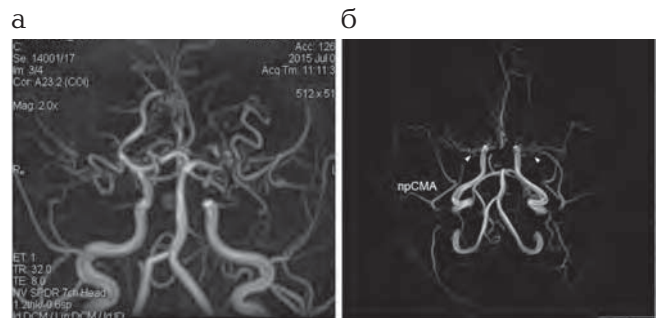


Рис. 3. Болезнь Мойя-Мойя. МР-ангиография в режиме 3D-TOF, проекция максимальной интенсивности: а — тромбоз терминального супраклиноидного сегмента левой ВСА, отсутствует изображение всех отделов СМА. Стенозы сегментов А1 передних мозговых артерий (ПМА) с обеих сторон; в левом каротидном бассейне отсутствует изображение всех отделов СМА, а в правом сохраняется узкий просвет сегмента М1, что обеспечивает избирательное заполнение кровью некоторых ветвей правой СМА; б — множественные расширенные глубокие перфорантные артерии (стрелки)

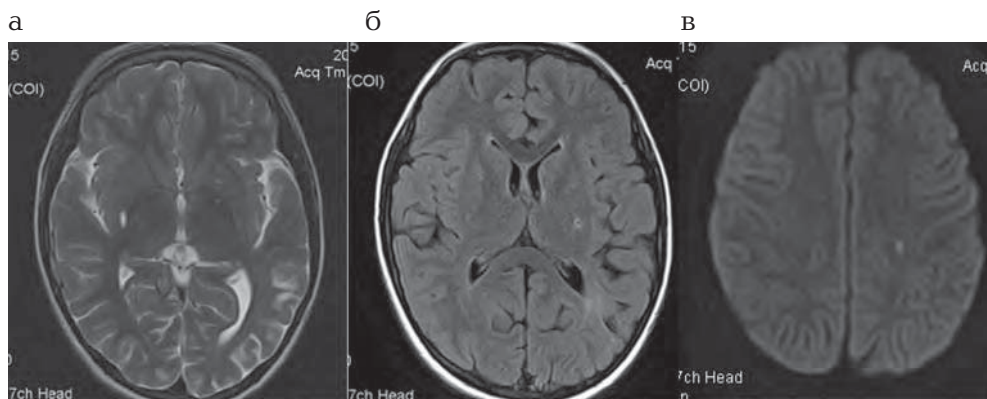


Рис. 1. Пациент 13 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а — T2 ВИ, аксиальная плоскость. Постишемическая киста в проекции лентиккулярного ядра справа; б — FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Зона постишемических глиозно-атрофических изменений в левой теменно-височной области, постишемическая киста в проекции лентиккулярного ядра слева; в — DWI, аксиальная плоскость. Очаг острой ишемии в перивентрикулярных отделах белого вещества левой лобной доли

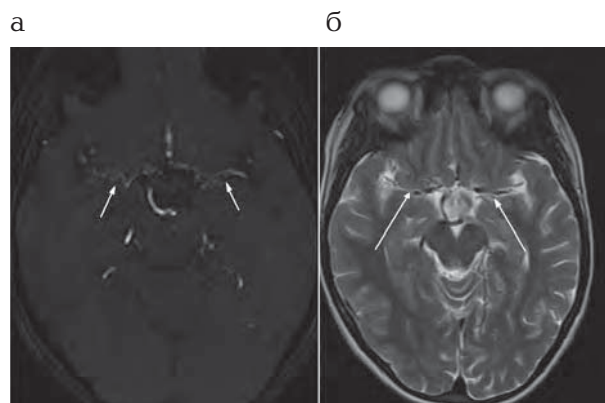


Рис. 4. Множественные коллатеральные сосуды на основании мозга при болезни Мойя-Мойя: а — МР-ангиография в режиме 3D-TOF демонстрирует гипертрофию лентикулостриарных артерий (стрелки); б — T2 ВИ, аксиальная плоскость. Дилатированные лентикулостриарные сосуды на основании мозга (стрелки)

Клинический пример 2

Пациент 2011 года рождения, поступил в июне 2016 г. для обследования, постоянно наблюдался по поводу перинатальной ВИЧ-инфекции, проводилась стабильная антиретровирусная терапия, достигнута клиничко-иммунологическая ремиссия. С марта 2016 г. отмечались пароксизмальные расстройства в виде подергивания правых конечностей, адверсии головы и глаз влево, с последующим Тоддовским парезом, которые расценивались как парциальные эпилептические приступы, по месту жительства назначена антиэпилептическая терапия, которая была неэффективна, приступы не купированы. ВидеоЭЭГ-мониторинг не выявил эпилептиформных изменений, иктальных паттернов получено не было. В стационаре у пациента в течение суток были отмечены эпизоды утраты сознания, сопровождающиеся нарушением речи (анартрия, затем — дизартрия в течение нескольких минут), слабостью правых конечностей. Ребенок переведен в нейрохирургическую клинику с диагнозом «Острое нарушение мозгового кровообращения», который впоследствии был подтвержден. На 7-е сутки от развития острого нарушения мозгового кровообращения проведен первый этап реваскуляризирующей операции. Пациенту проведена МРТ головного мозга 03.2016 г., которая выявила зону острой ишемии в правой теменной области, множественные мелкие очаги острой ишемии и глиоза в белом веществе обоих полушарий мозга (рис. 5).

В июле 2016 г. пациенту проведена МРТ головного мозга в динамике и бесконтрастная МР-ангиография. По сравнению с данными предыду-

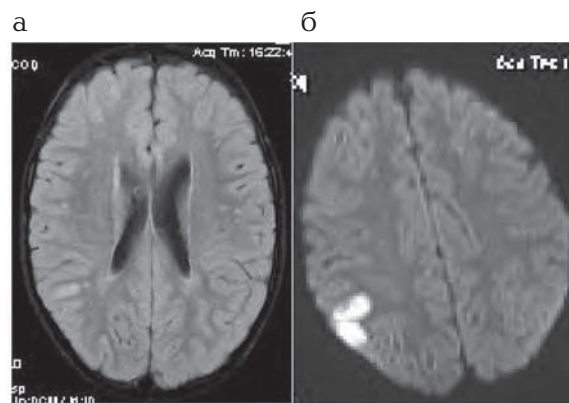


Рис. 5. Пациент 4 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а — FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Множественные мелкие очаги глиоза в белом веществе обоих полушарий мозга; б — DWI, аксиальная плоскость. Зона острой ишемии в кортико-субкортикальных отделах правой теменной доли (бассейн правой СМА), множественные мелкие очаги острой ишемии в белом веществе лобно-теменных областей с обеих сторон

щего МР-исследования от 03.2016 г. отмечается формирование зоны постишемических глиозно-атрофических изменений в кортикальных отделах правой теменной доли (рис. 6).

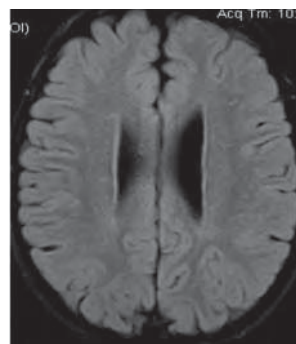


Рис. 6. Болезнь Мойя-Мойя. Тот же пациент через 4 месяца. Магнитно-резонансная томограмма. FLAIR ИП, аксиальная плоскость. Зоны постишемических глиозно-атрофических изменений в кортикальных отделах правой теменной доли

МР-ангиографии выявила: неравномерное сужение терминального супраклиноидного сегмента правой ВСА, проксимальных отрезков сегментов М1 обеих СМА; стеноз сегмента А1 левой ПМА. На фоне резкого обеднения сосудистого рисунка магистральных артерий выявляются немногочисленные коллатеральные сосуды на основании мозга (расширенные глубокие перфорантные артерии) (рис. 7).

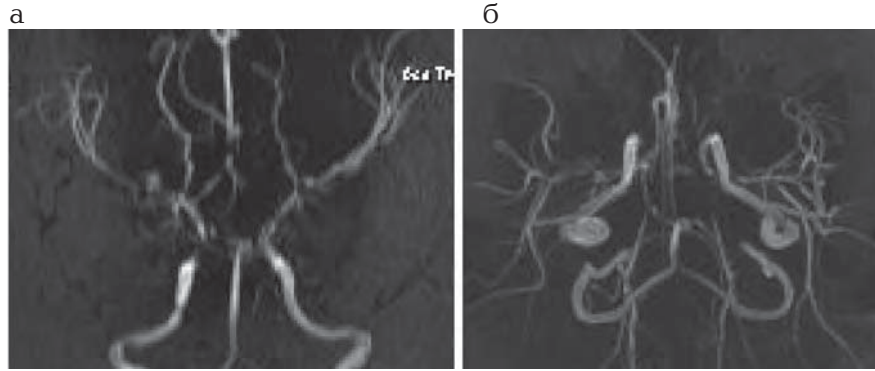


Рис. 7 Болезнь Мойя-Мойя. МР-ангиография в режиме 3D-TOF, проекция максимальной интенсивности: а — неравномерное сужение терминального супраклиноидного сегмента правой ВСА, проксимальных отрезков сегментов М1 обеих СМА, стеноз сегмента А1 левой ПМА; б — немногочисленные расширенные глубокие перфорантные артерии

Клинический пример 3

Пациент 2011 года рождения, диагноз ВИЧ-инфекция установлен в возрасте 2 лет, рекомендована антиретровирусная терапия, от которой родители отказывались. К февралю 2016 г. диагностирована стадия 4 В (С), тяжелая иммуносупрессия (СД4 1% — 12 клеток) и начата АРТ. В мае 2018 г. остро развился правосторонний гемипарез, диагностировано острое нарушение мозгового кровообращения в бассейне левой среднемозговой артерии. Пациенту проведена МРТ головного мозга и

бесконтрастная МР-ангиография. МРТ головного мозга от 05.2018 г. выявила зону острой ишемии в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка, одновременно в проекции базальных ядер слева — следствие нарушения мозгового кровообращения в виде зоны вазогенного отека (рис. 8).

МР-ангиография выявила окклюзию интракраниального отдела левой внутренней сонной артерии (рис. 9).

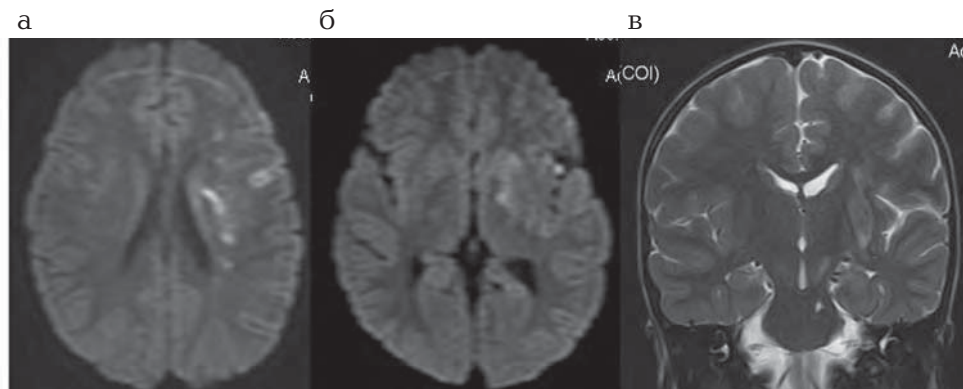


Рис. 8. Пациент 6 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. Магнитно-резонансные томограммы: а — DWI, аксиальная плоскость. Зона острой ишемии в перивентрикулярных и кортикальных отделах левой лобной доли и островка (бассейн правой СМА); б — зона вазогенного отека в проекции базальных ядер слева; в — T2 ВИ, фронтальная плоскость. Постишемическая киста в левых отделах моста

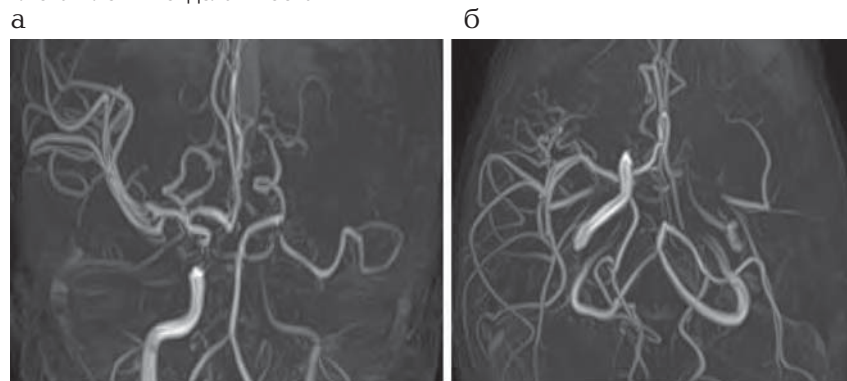


Рис. 9. Пациент 6 лет. Диагноз: ВИЧ-инфекция. МР-ангиография в режиме 3D-TOF, проекция максимальной интенсивности: а — окклюзия левой ВСА, б — отсутствует изображение всех отделов левой СМА

Заключение

Таким образом, в результате проведенного исследования установлена высокая распространенность цереброваскулярных осложнений у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Так как у большинства пациентов отмечается бессимптомное течение процесса, МРТ становится скрининговым методом для раннего выявления цереброваскулярной патологии, а также играет важное значение для определения распространенности процесса и оценки результатов проводимого лечения. Наиболее часто цереброваскулярная патология встречалась в группе пациентов с поздним началом АРТ. А следовательно, ранняя профилактика антиретровирусными препаратами может уменьшить заболеваемость и, возможно, — степень тяжести церебральной васкулопатии.

Литература

1. Фомина, М.Ю. Актуальные проблемы в диагностике и коррекции неврологических нарушений при ВИЧ-инфекции: материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» / М.Ю. Фомина, М.А. Титова. — СПб., 2017. — С. 189–196.
2. Осборн, А.Г. Лучевая диагностика. Головной мозг / А.Г. Осборн, К.Л. Зальцман, М.Д. Завери. — М.: ООО «Издательство Панфилова», 2018. — С. 294–297, 348–351, 667.
3. Вольф, К.-Ю. Лучевая диагностика: Артерии и вены / Карл-Юрген Вольф. — М.: Медпресс-информ, 2011. — С. 48–54.
4. Зартор, К. Лучевая диагностика: Головной мозг / К. Зартор, С. Хэннэль, Б. Кресс. — М.: Медпресс-информ, 2009. — С. 103.
5. Пономарев, В.В. Редкие неврологические синдромы и болезни / В.В. Пономарев. — СПб.: «ФОЛИАНТ», 2005. — С. 73–82.
6. Patsalides D. et al. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: Neuroimaging findings. American Journal of roentgenology 2002; 179: 999-1003
7. Корсунская, Л.Л. Особенности патогенеза и клинического течения цереброваскулярных заболеваний у ВИЧ-позитивных пациентов / Л.Л. Корсунская // Международный неврологический журнал. — 2011. — Вып. 4 (42). — С. 35–41.
8. Фомина, М.Ю. Цереброваскулярные расстройства при перинатальной ВИЧ-инфекции у детей: материалы международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку» / М.Ю. Фомина. — СПб., 2015. — С. 138–145.
9. Фомина, М.Ю. Хроническая окклюзирующая васкулопатия у ребенка с ВИЧ-инфекцией / М.Ю. Фомина, Е.Е. Воронин, М.А. Титова // Научно-практический журнал «Нейрохирургия и неврология детского возраста». — 2016. — Вып. 1 (47). — С. 16–21.
10. Izlem Izbudak et al. Perinatally HIV-Infected youth presenting with acute stroke: progression/evolution of ischemic disease on neuroimaging. Neuroradiol. 2013; 40(3): 172-180
11. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic blacks living with HIV in the AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials cohort. / AIDS, 2018 Jun 1;32(9):1125-1135

References

1. Fomina M.Yu., Titova M.A. Actual problems in the diagnosis and correction of neurological disorders in HIV infection. Materials of the International Scientific and Practical Conference "Actual issues of HIV infection. Women and HIV. " - 2017, St. Petersburg, p. 189-196. (In Russian).
2. Osborn AG, Salzman KL, Zaveri M.D Radiation diagnosis. The brain . Tr. with English: "Panfilov's Publishing House". Moscow; 2018.
3. Wolf Karl-Jurgen. Radiation diagnostics: Arteries and veins; trans. with English: Medpress-inform; Moscow; 2011.
4. Zarter K, Hannel S, Kress B. Radiodiagnosis: The brain; trans. with English. Medpress-inform; Moscow; 2009.
5. Ponomarev V.V. Rare neurological syndromes and diseases: «Foliant» St. Petersburg; 2005.(In Russian).
6. Patsalides D. et al. Cerebrovascular disease in HIV-infected pediatric patients: Neuroimaging findings. American Journal of roentgenology 2002; 179: 999-1003.
7. Korsunskaya LL, Features of pathogenesis and clinical course of cerebrovascular diseases in HIV-positive patients. International Neurological Journal. Issue 4 (42), 2011 (In Russian).
8. Fomina M.Yu. Cerebrovascular disorders in perinatal HIV infection in children. Materials of the international scientific and practical conference «Actual issues of prevention of mother-to-child transmission of HIV».- 2015.- p.138-145. (In Russian).
9. Fomina MY, Voronin EE, Titova MA .. Chronic occlusive vasculopathy in a child with HIV infection. The scientific and practical journal «Neurosurgery and Neurology of Childhood», Issue 1 (47). - 2016 -p. 16-21
10. Izlem Izbudak et al. Perinatally HIV-Infected youth presenting with acute stroke: progression/evolution of ischemic disease on neuroimaging. Neuroradiol. 2013; 40(3): 172-180.
11. Chow FC, Wilson MR, Wu K, Ellis RJ, Bosch RJ, Linas BP. Stroke incidence is highest in women and non-Hispanic blacks living with HIV in the AIDS Clinical Trials Group Longitudinal Linked Randomized Trials cohort. / AIDS, 2018 Jun 1;32(9):1125-1135

Авторский коллектив:

Фомина Мария Юрьевна — профессор кафедры психоневрологии ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н.; тел.: + 7-921-961-01-57, e-mail: myfomina@mail.ru

Титова Мария Алексеевна — ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: + 7-921-642-28-39, e-mail: crista_07@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ МИКСТ-ИНФЕКЦИИ ИЕРСИНИОЗА С ОСТРЫМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ А И Е

А.Л. Бондаренко¹, Ю.Н. Хорошун², С.В. Барамзина¹, Ю.С. Завражных¹, Т.В. Ренжина¹

¹Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

²Инфекционная клиническая больница, Киров, Россия

Mixed infections yersiniosis with acute viral hepatitis A and E

A.L. Bondarenko¹, Yu.N. Khoroshun², S.V. Baramzina¹, Yu.S. Zavrazhnyh¹, T.V. Renzhina¹

¹Kirov State Medical University, Kirov, Russia

²Infectious clinical hospital, Kirov, Russia

Резюме

В статье приводится описание двух клинических случаев микст-инфекции иерсиниоза с гепатитами А и Е. У пациентов на фоне клинической картины желтушной формы острого вирусного гепатита появилась симптоматика гастроинтестинальной формы иерсиниоза. Больные были выписаны на $22,5 \pm 3,5$ день болезни с умеренным цитолизом. В иммуноферментном анализе на момент выписки обнаружены IgM и IgG к *Y. Enterocolitica*, что может свидетельствовать о возможности прогредиентного течения иерсиниоза.

Ключевые слова: микст-инфекция, иерсиниоз, гепатит А, гепатит Е.

Abstract

The article describes two clinical cases of yersiniosis accompanied by Hepatitis A and E. In patients with a clinical picture of icteric form of acute viral hepatitis, there was a symptomatic gastrointestinal form of yersiniosis. Patients were discharged on day $22,5 \pm 3,5$ of the disease with moderate cytolysis. In the enzyme immunoassay at the time of discharge IgM and IgG were detected to *Y. Enterocolitica*, indicating a tendency in the progradient case of yersiniosis.

Key words: mixed infection, yersiniosis, hepatitis A, hepatitis E.

Введение

Иерсиниозная инфекция проявляется клиническим полиморфизмом, что, в свою очередь, приводит к гиподиагностике, назначению неадекватной терапии и формированию хронического течения заболевания [1, 2]. В 2017 г. в Инфекционную клиническую больницу было госпитализировано 7 пациентов с иерсиниозной инфекцией, среди которых на псевдотуберкулез пришлось 4 случая, на иерсиниоз — 3, из них у 2 наблюдалась микст-инфекция с гепатитом А (ГА) и гепатитом Е (ГЕ). В течение 2017 г. госпитализировано 33 пациента с ГА и 17 пациентов с ГЕ, среди которых доля микст-инфекции составила 18,2% и 41,2% соответственно. В настоящее время среди всех вирусных гепатитов отмечается увеличение доли микст-инфекции. Заболевания с сочетанной этиологией затрудняют диагностику и лечение, приводят к развитию остаточных явлений [2, 3].

Приводим случаи аутохтонной микст-инфекции ГЕ с иерсиниозом на территории Кировской области.

Клинический случай 1

Пациентка Б., 57 лет, жительница Юрьянского района Кировской области, поступила в Инфекци-

онную клиническую больницу 1 декабря 2017 г. с жалобами на слабость, умеренную головную боль, желтушность кожи и склер, темную мочу, снижение аппетита, тяжесть в эпигастральной области, тошноту, однократную рвоту.

Из анамнеза болезни: считает себя больной с 23.11.2017 г., когда стала отмечать недомогание, снижение аппетита; на 3-й день болезни моча приобрела пивной оттенок. Обратилась за медицинской помощью на 7-й день болезни в поликлинику по месту жительства. В биохимическом анализе крови выявлено повышение общего билирубина до 63,2 мкмоль/л, увеличение активности АЛТ до 1603 Ед/л. В ночь на 9-й день болезни появились иктеричность склер и кожи, рвота, повышение температуры тела до 37,3 °С, тяжесть в эпигастральной области, умеренный кожный зуд, плохой сон. Пациентка была проконсультирована хирургом для исключения острой хирургической патологии и направлена в инфекционную больницу с подозрением на острый вирусный гепатит.

Эпидемиологический анамнез. Контакт с инфекционными больными отрицает. В семье случаев вирусного гепатита не зафиксировано, сама пациентка ранее вирусными гепатитами не болела. Пациентка проживает в частном доме, где есть

следы пребывания грызунов, пьет некипяченую воду, личную гигиену соблюдает, имеет домашних животных — кошек, собаку. За пределы области в течение года не выезжала. Парентеральные вмешательства и гемотрансфузии в последние годы отрицает, донором не была. Вредные привычки отрицает.

Объективно: состояние средней степени тяжести, вялая. Пациентка повышенного питания, индекс массы тела = 28. Кожные покровы желтушные, сыпи, геморрагий нет. Склеры иктеричные. В ротоглотке без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс — 65/мин, АД — 130/80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 11—9—8 см, безболезненная при пальпации, консистенция эластичная. Селезенка не увеличена. Стул оформленный, ахоличный, моча «цвета пива».

Данные лабораторно-инструментального обследования (9-й день болезни). Общий анализ крови (ОАК): лейкоциты — $4,9 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты — $128 \times 10^9/\text{л}$, э — 8%, л/ф — 13%, СОЭ — 13 мм/ч. Общий анализ мочи (ОАМ): желтый цвет, мутная, BIL +, URO +. Результаты биохимического анализа крови: общий билирубин — 63,2 мкмоль/л (прямой — 44,3 мкмоль/л), АЛТ — 1364,5 Ед/л, АСТ — 296,5 Ед/л, ГГТП — 361,8 Ед/л, ЩФ — 445,7 Ед/л; протромбин — 81,3%, МНО — 1,13, общий белок — 76,2 г/л, тимоловая проба — 8,45 едSH. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки увеличения линейного размера правой доли печени (+10 мм), увеличение до пограничных размеров селезенки, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, билиарный осадок в полости желчного пузыря, повышенное газообразование в кишечнике. ИФА крови — обнаружены анти-HEV IgM; IgM и IgG к Y. enterocolitica; анти-NAV IgM отрицательный.

Клинический диагноз: Острый вирусный гепатит E, желтушная форма + Иерсиниоз (Y. enterocolitica), гастроинтестинальная форма, средней степени тяжести.

Назначено лечение: лечебно-охранительный режим, щадящая диета, ципрофлоксацин, фосфоглив, панкреатин, инфузионная терапия — кристаллоиды.

Пациентка выписана на 26-й день болезни в удовлетворительном состоянии на фоне нормального уровня билирубина и повышенной активности АЛТ — 74,5 Ед/л. В ИФА сохранялись IgM и IgG к Y. enterocolitica (КП = 1,5). Рекомендовано диспансерное наблюдение инфекционистом в кабинете инфекционных заболеваний поликлиники по месту жительства.

Данный случай аутохтонной микст-инфекции GE и иерсиниоза зарегистрирован в осенне-зим-

ний период. В эпидемиологическом анамнезе пациентки следует отметить факт контакта с грызунами, содержание дома собаки и кошек, употребление воды без кипячения. Продромальный период длился 9 дней по диспептическому варианту. После появления желтушности кожных покровов состояние пациентки ухудшилось, появились субфебрильная температура и симптомы гастрита, выросла общая интоксикация. Размеры печени по Курлову оставались в норме. Лабораторно у пациентки обнаружены эозинофилы в крови, трехкратное повышение билирубина и маркеров холестаза, цитолиз до 33 норм. Подобные биохимические сдвиги при гепатите E описаны и другими авторами [4]. Тимоловая проба составила 8,4 едSH, что говорит о малой выраженности иммунного ответа организма. После проведенного курса антибиотикотерапии у пациентки сохранялись IgM к Y. enterocolitica. У пациентки возможно формирование прогредиентного течения гепатита E и иерсиниоза.

Также представляет интерес случай микст-инфекции иерсиниоза и гепатита A.

Клинический случай 2

Пациент С., 22 лет, поступил в Инфекционную клинику больницы 11 января 2017 г. с жалобами на слабость, недомогание, желтушность кожи и склер, темную мочу, снижение аппетита.

Из анамнеза болезни: считает себя больным с 02.01.2017 г., когда стал отмечать повышение температуры тела до 38°C, слабость, отсутствие аппетита, тошноту, была однократная рвота. На 4-й день болезни заметил потемнение мочи, к 6-му дню болезни температура нормализовалась, на 8-й день болезни появилась желтушность склер и кожи, общее самочувствие улучшилось, появился аппетит. Обратился за медицинской помощью 11.01.2017 г. (10-й день болезни) в поликлинику по месту жительства, был направлен в инфекционную больницу с подозрением на острый вирусный гепатит.

Эпидемиологический анамнез. Пациент в контакте с инфекционными больными не был, ранее вирусными гепатитами не болел. Проживает в благоустроенной квартире, во время учебы в г. Санкт-Петербурге часто питается в столовых и употребляет салат из свежей капусты, не всегда соблюдает правила личной гигиены. Парентеральные вмешательства, гемотрансфузии отрицает.

Объективно: состояние средней степени тяжести. Кожные покровы желтушные, сыпи, геморрагий нет. Склеры иктеричные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс — 72/мин, АД — 110/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень — по краю реберной дуги, эластичная, без-

болезненная при пальпации. Селезенка не увеличена. Стул оформленный, ахоличный, моча «цвета пива».

Данные лабораторно-инструментального обследования (10-й день болезни). ОАК: лейкоциты — $8,2 \times 10^9/\text{л}$, э — 7%, л/ф — 27%, СОЭ — 8 мм/ч. ОАМ — насыщенно-желтый цвет, мутная, BIL +, URO +. Биохимический анализ крови: общий билирубин — 164,0 мкмоль/л (прямой — 105,8 мкмоль/л), АЛТ — 1050,6 Ед/л, АСТ — 547,9 Ед/л, ГГТП — 138,7 Ед/л, ЩФ — 480,8 Ед/л; тимоловая проба — 33,4 едSH; протромбин — 71,8%, общий белок — 78,2 г/л. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови обнаружены анти-HAV IgM, IgM к Y. enterocolitica. Анти-HEV IgM — отрицательны.

Клинический диагноз: Острый вирусный гепатит А, желтушная форма + Иерсиниоз (Y. enterocolitica), гастроинтестинальная форма, средней степени тяжести.

Назначено лечение: лечебно-охранительный режим, щадящая диета, ципрофлоксацин, фосфоглив, карсил, инфузионная терапия — кристаллоиды.

Пациент был выписан на 19-й день болезни в связи с отказом от дальнейшего стационарного лечения. На момент выписки больной жалоб не предъявлял, пигментный обмен нормализовался, АЛТ — 603 Ед/л, АСТ — 220 Ед/л. В сыворотке крови сохранялись антитела в классе IgM и IgG к Y. enterocolitica. Рекомендовано диспансерное наблюдение инфекционистом кабинета инфекционных заболеваний в поликлинике по месту жительства.

Данная микст-инфекция была выявлена зимой. В анамнезе пациента имело место употребление некипяченой воды (в эпидемиологическом анамнезе не указано) и салатов из свежей капусты. Продромальный период длился 8 дней по смешанному (гриппоподобный + диспептический) варианту. После появления желтушности склер и кожи больной отметил улучшение общего самочувствия. Размеры печени сохранялись в пределах нормы. В общем анализе крови обнаружено до 7 эозинофилов, в биохимическом анализе крови значительное увеличение билирубина, цитолиз до 25 норм, выраженная тимоловая проба (33,4 едSH) — показатель активного становления иммунитета. После курса антибиотикотерапии у больного в сыворотке крови обнаружены IgM к Y. enterocolitica. При изучении исследований других авторов также было показано, что микст-инфекция иерсиниоза и ВГА характеризуется сочетанием симптомов поражения желудочно-кишечного тракта и печени, что необходимо учитывать в дифференциальной диагностике и терапии [5].

Заключение

В приведенных выше клинических случаях аутохтонных микст-инфекций иерсиниоза с ГА и иерсиниоза с ГЕ можно отметить, что оба заболевания развились в зимний период. В эпиданамнезе у обоих пациентов имело место употребление некипяченой воды; у пациентки иерсиниозом + ГЕ в доме обитают грызуны, кошки и собака; пациент с иерсиниозом + ГА питается капустными салатами в столовых. Продромальный период по гриппоподобному варианту в случае ГА и смешанному в случае ГЕ продолжался более недели, при этом размеры печени оставались в норме. У обоих пациентов установлена желтушная форма вирусного гепатита и гастроинтестинальная форма иерсиниоза. Лабораторно оба заболевания характеризуются нормальным уровнем лейкоцитов и СОЭ, появлением эозинофилов в крови, а также сохранением IgM к Y. enterocolitica после курса антибиотикотерапии, что может свидетельствовать о склонности к прогрессивному течению иерсиниоза. Также при ГЕ тимоловая проба составила 8,4 едSH — этот больной нуждается в тщательном диспансерном наблюдении в связи с возможностью формирования хронического течения заболевания.

Литература

1. Бондаренко, А.Л. Клинико-эпидемиологическая характеристика иерсиниозной инфекции на севере Волго-Вятского региона / А.Л. Бондаренко, С.В. Аббасова, Е.А. Мирзоева // Журнал инфектологии. — 2015. — № 4. — С. 64–69.
2. Бениова, С.Н. Кишечный иерсиниоз в практике врача-педиатра / С.Н. Бениова // Практическая медицина. — 2007. — № 5. — С. 9–12.
3. Крамарь, Л.В. Клинический случай сочетанного течения острого вирусного гепатита А и гастроинтестинальной формы острого сальмонеллеза / Л.В. Крамарь, К.О. Каплун, В.М. Секретева // Волгоградский научно-медицинский журнал. — 2015. — № 4. — С. 50–52.
4. Лухверчик, Л.Н. Исследования роли вируса гепатита Е в этиологии острых вирусных гепатитов на территории Кыргызстана / Л.Н. Лухверчик [и др.] // Евразийский союз ученых. — 2016. — № 2. — С. 67–70.
5. Бурма, Н.В. Особенности иерсиниозов у детей в моно- и микст-формах / Н.В. Бурма [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2008. — С. 60–62.

References

1. Bondarenko, A.L. Kliniko-ehpidemiologicheskaya harakteristika iersinioznoj infekcii na severe Volgo-Vyatskogo regiona / A.L. Bondarenko, S.V. Abbasova, E.A. Mirzoeva // Zhurnal infektologii. - 2015.- №4.- S.64-69.
2. Beniova, S.N. Kishechnyj iersinioz v praktike vracha-pediatra / S.N. Beniova // Prakticheskaya medicina. - 2007.- №5. - S.9-12.
3. Kramar', L.V. Klinicheskij sluchaj sochetannogo techeniya ostrogo virusnogo gepatita A i gastrointestinal'noj formy ostrogo sal'monelleza / L.V. Kramar', K.O. Kaplunov, V.M. Sekreteva // Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal. — 2015.- №4. - S.50-52.

4. Luhverchik, L.N. Issledovaniya roli virusa gepatita E v ehtiologii ostryh virusnyh gepatitov na territorii Kyrgyzstana / L.N. Luhverchik, G.N. Alatorceva, Z.SH. Nurmatov, V.V. Zverev // Evrazijskij soyuz uchenyh.- 2016.- №2.- S.67-70.

5. Burma, N.V. Osobennosti iersiniozov u detej v mono- i mikst-formah / N.V. Burma, E.N. YUrusova, O.F. Sedulina, T.V. Pomelova, I.V. Belogorceva, O.A. Skaliy, A.S. Butyukova, O.V. Vyalkova // Tihookeanskij medicinskij zhurnal.- 2008, s. 60-62.

Авторский коллектив:

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

Хорошун Юрий Николаевич — врач-инфекционист Кировской инфекционной клинической больницы; тел.: 8(8332)41-89-20

Барамзина Светлана Викторовна — доцент кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8 (8332)33-03-98, e-mail: sw3837@mail.ru

Завражных Юлия Сергеевна — ординатор 2-го года обучения кафедры инфекционных болезней Кировского государственного медицинского университета; тел.: +7-982-380-63-49, e-mail: yuliya_zavrazhnyh@mail.ru

Ренжина Татьяна Вячеславовна — студентка 5-го курса лечебного факультета Кировского государственного медицинского университета; тел.: +7-922-924-46-59, e-mail: renjinat@yandex.ru

ПРОТИВОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ ОРВИ И ГРИППА У ДЕТЕЙ В СТАЦИОНАРНЫХ УСЛОВИЯХ

Е.В. Шарипова¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, А.С. Левина^{1,2}, С.Г. Григорьев^{1,3}

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

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

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

Antiviral therapy of acute respiratory viral infection and influenza in children in a hospital

E.V. Sharipova¹, I.V. Babachenko^{1,2}, A.S. Levina^{1,2}, S.G. Grigoriev^{1,3}

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

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

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

Резюме

Цель: изучить эффективность и безопасность противовирусной терапии гриппа и ОРВИ препаратом Кагоцел у детей в условиях стационара.

Материалы и методы: в наблюдательное исследование включено 80 детей в возрасте от 3 до 11 лет, госпитализированных с симптомами гриппа и ОРВИ. Этиологическое подтверждение диагноза проводилось методом ПЦР на основании исследования мазков из носовых ходов. Препарат Кагоцел назначали согласно инструкции по применению в течение первых суток госпитализации. Анализ вирусного выделения после курса терапии препаратом Кагоцел (на 5–6-е сутки от начала лечения) проводили только у пациентов с верифицированными гриппом и ОРВИ.

Результаты. Установлена доминирующая этиологическая роль вирусов в развитии острых респираторных инфекций у детей в возрасте от 3 до 11 лет в период подъема заболеваемости в Санкт-Петербурге с сентября 2015 г. по май 2016 г., при этом 25 % от общего числа пациентов были больны гриппом А и/или В. Показано достоверное снижение лихорадки к 3-м суткам ($p < 0,001$) и нормализация температуры тела к 4-м суткам от начала терапии препаратом Кагоцел, как в общей группе, так и у пациентов с подтвержденным диагнозом «грипп». Синдром интоксикации, максимально выраженный при гриппе, преимущественно купировался к 4-м суткам ($p < 0,001$). Катаральный синдром, преобладавший в общей группе ОРВИ, имел более длительные сроки клинического проявления и на фоне проводимой терапии был полностью нивелирован к 3–7-м суткам терапии. Негативные результаты ПЦР после курса терапии Кагоцелом были зарегистрированы у 57,1 % в общей группе пациентов. Среди всех выявленных патогенов наиболее характерно было отсутствие повторного выделения вирусов гриппа В и А, РС-вируса (86 % и 53,8 %, 71,4 % соответственно), элиминация риновирусов наблюдалась реже (33,3 %).

Заключение: по результатам проведенного исследования установлена эффективность терапии с включением препарата Кагоцел в купировании лихорадки к 3–4-м суткам лечения, а также интоксикационного син-

Abstract

Objective: to study the efficacy and safety of antiviral therapy for influenza and acute respiratory viral infection with Kagocel in children in a hospital.

Materials and methods: in the observational study included 80 children aged 3 to 11 years, hospitalized with symptoms of influenza and acute respiratory viral infection. The etiological confirmation of the diagnosis was carried out by the PCR method based on the study of nasal swabs. The drug Kagocel was administered according to the instructions for use during the first 24 hours of hospitalization. The analysis of the virus release after the course of therapy with Kagocel (at 5–6 days from the beginning of treatment) was carried out only in patients with verified influenza and acute respiratory viral infection.

Results: the dominant influence of viruses in the development of acute respiratory infections in children aged 3 to 11 years in the period of rising morbidity in St. Petersburg from September 2015 to May 2016. At the same time, 25 % of the total number of patients were sick with influenza A and/or B. There was a significant decrease in fever to the third day ($p < 0,001$) and normalization of body temperature from the fourth day after the beginning of therapy with Kagocel in the general group and in patients with confirmed influenza diagnosis. The intoxication syndrome, most pronounced with the flu, was mostly stopped by the fourth day ($p < 0,001$). Catarrhal syndrome, prevalent in the general group of acute respiratory viral infection, had longer periods of clinical manifestation and against the background of the therapy completely eliminated to the third or seventh day of therapy. Negative PCR results after the course of Kagocel therapy were established in 57,1 % of the total group of patients. Among all detected viruses, the most typical is the absence of repeated isolation of influenza B and A viruses, PC virus (86 % and 53,8 %, 71,4 %, respectively), the elimination of rhinoviruses was less frequent (33,3 %).

Conclusion: according to the results of the study, the effectiveness of therapy with the inclusion of the drug Kagocel in relieving fever by 3–4 days of treatment, as well as intoxication syndrome by 5–6 days in patients with acute respiratory viral infections, including patients with influenza, has been established. Negative results of PCR at the time of com-

грома к 5–6-м суткам у больных острыми респираторными вирусными инфекциями, в том числе у пациентов с гриппом. Негативация результатов ПЦР на момент завершения терапии имела место преимущественно у больных гриппом А и В, РС-инфекцией. Нежелательных явлений не отмечалось.

Ключевые слова: грипп, этиология ОРВИ, гети, индуктор интерферонов, ПЦР.

Введение

Вирусные инфекции дыхательных путей являются наиболее распространенными заболеваниями у людей любого возраста и обуславливают значительную часть острой патологии во всех возрастных группах. Ежегодно дети переносят 6–8 эпизодов острого респираторного вирусного заболевания (ОРВИ) [1].

Некоторые вирусы циркулируют постоянно и вызывают заболевания круглый год. Одним из таких вирусов является риновирус как наиболее часто идентифицируемый этиологический агент. Другие респираторные вирусы, такие как грипп, респираторно-синцитиальный вирус, характеризуются сезонностью и распространены преимущественно в зимне-весенние месяцы [2, 3]. Для энтеровирусов основным временем активности является летний период и начало осени. Вирусы парагриппа, коронавирусы, метапневмовирусы, аденовирусы не имеют четкой сезонности и регистрируются в течение всего года. Несмотря на то, что респираторные вирусы вносят существенный вклад в развитие респираторной патологии у детей, этиологию ОРВИ верифицируют редко в связи с невозможностью применения ПЦР в амбулаторной практике и в большинстве стационаров, а также, в связи с отсутствием доступных практическому здравоохранению экспресс-тестов отечественного производства [4, 5].

Важной эпидемиологической особенностью является одномоментная циркуляция разных типов и штаммов вирусов, в том числе и вирусов гриппа, а также наличие сочетанных инфекций (гриппа и других респираторных вирусных инфекций) во всех странах мира [6]. Хотя для каждой вирусной инфекции характерны определенные клинические особенности, при сочетанных инфекциях сглаживаются клинические различия этиологических форм респираторных инфекций. Это приводит к необоснованному назначению специфических противовирусных препаратов у больных с ОРВИ негриппозной этиологии, а также снижает эффективность противовирусной терапии гриппа ингибиторами М2-каналов вирусов гриппа А и ингибиторами нейраминидазы у пациентов, в том числе с сочетанной вирусно-вирусной этиологией из-за нечувствительности к ним респираторных негриппозных вирусов.

pletion of therapy occurred mainly in patients with influenza A and B, PC infection. No adverse events were noted.

Key words: influenza, etiology of acute respiratory viral infection, children, interferon inducer, PCR.

Острые вирусные инфекции способны поражать эпителий не только верхних, но и нижних дыхательных путей, с развитием клинических проявлений в виде ринита, ларинготрахеита, простого и обструктивного бронхита, вирусной пневмонии. При этом основная опасность их заключается в способствовании формированию осложнений, в том числе вирусных и вирусно-бактериальных пневмоний, бронхиолита с развитием дыхательной недостаточности, а также острого среднего отита, синусита и других осложнений, предотвращение и лечение которых затруднено из-за отсутствия специфических противовирусных препаратов для лечения заболеваний негриппозной этиологии.

Дети, особенно раннего возраста, остаются наиболее уязвимой группой пациентов, т.к. у них происходит формирование еще незрелых собственных иммунных механизмов. Иммунокомпетентные клетки синтезируют α -интерфероны у детей в ответ на проникновение вируса в 10 раз меньше, чем у взрослых [7]. Важной проблемой, требующей решения, является поиск наиболее эффективных и безопасных средств терапии респираторных вирусных инфекций с достаточным клиническим эффектом при отсутствии побочных явлений.

Препарат отечественного производства, индуктор интерферонов Кагоцел, в многочисленных исследованиях показал эффективность при лечении гриппа и ОРВИ у детей с 3-летнего возраста при отсутствии побочных эффектов [8, 9, 10, 11]. Кагоцел (ООО «НИАРМЕДИК ПЛЮС», Россия, регистрационный номер Р N002027/01 от 19.11.07) является высокомолекулярным соединением, синтезированным на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола, получаемого из растительного сырья (хлопчатника) путем химического синтеза.

Препарат индуцирует образование в организме человека «поздних» интерферонов (ИФН), являющихся сочетанием α - и β -интерферонов, которые обладают высокой противовирусной активностью и длительно циркулируют в кровотоке. Кагоцел приводит к продукции ИФН большинством клеточных популяций, задействованных в противовирусном ответе: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, гранулоцитами, эндотелиальными клетками и фибробластами. Препарат Кагоцел при назначении в

терапевтических дозах не токсичен, не канцерогенен и не накапливается в организме.

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность противовирусной терапии гриппа и ОРВИ препаратом Кагоцел у детей в условиях стационара.

Материалы и методы

Проведение наблюдательной научно-исследовательской работы было рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института детских инфекций 14.04.2015 г.

Исследование проводили в течение эпидемического сезона гриппа и ОРВИ в период с 11 сентября 2015 г. по 5 мая 2016 г. В группу включено 80 детей в возрасте от 3 до 11 лет включительно с симптомами гриппа и ОРВИ независимо от сроков заболевания и при отсутствии в анамнезе аллергии и/или повышенной чувствительности к компонентам препарата Кагоцел. В исследование не включались пациенты, получавшие в течение 15 дней до госпитализации противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Диагноз ОРВИ ставили клинически вне зависимости от связи с эпидемическим сезоном. Этиологическая верификация диагноза проводилась на основании исследования мазков из носовых ходов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в первые сутки госпитализации. Из 80 детей только у одного была проведена вакцинация от гриппа.

Анализ клинической эффективности противовирусной терапии проводили на основании динамики выраженности и длительности лихорадки, интоксикации, катарального синдрома с учетом шкалы оценки выраженности симптомов гриппа и ОРВИ. Качественные признаки оценивали в баллах: отсутствие признака — 0 баллов, слабо выраженный признак — 1 балл, средне (умеренно) выраженный — 2 балла, ярко (сильно) выраженный — 3 балла. Для оценки динамики интоксикационного и катарального синдромов использовали совокупную оценку баллов с учетом всех симптомов. Сопоставления проводили между больными с лабораторно подтвержденным гриппом ($n = 20$) и общей группой наблюдаемых пациентов с ОРВИ ($n = 80$).

Противовирусный препарат Кагоцел назначали в сочетании с симптоматической терапией текущего эпизода ОРВИ или гриппа согласно инструкции по применению: детям в возрасте 3–5 лет 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 1 раз в день. Курс лечения составлял 6 таблеток в течение 4 дней; детям 6–11 лет — 2 дня по 1 таблетке 3 раза в день, 2 дня по 1 таблетке 2 раза в день. Курс составлял 10 таблеток в течение 4 дней. При подозрении на бактериальный характер осложнений пациенты дополнительно получали антибактериальные препараты.

Дети наблюдались до момента выписки из стационара. Общий период наблюдения составил не менее 7 суток. Анализ вирусывыделения после курса терапии препаратом Кагоцел проводили только у пациентов с верифицированными гриппом и ОРВИ негриппозной этиологии (на 5–6-е сутки от начала лечения).

Выявление респираторных вирусов в мазках из носовых ходов проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® Influenzavirus A/B-FL» и «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия), которые обеспечивают выявление специфических фрагментов нуклеиновых кислот (НК) гриппа А и гриппа В и других возбудителей ОРВИ: РНК человеческого респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1–4 типов, человеческих коронавирусов, человеческого метапневмовируса, человеческих риновирусов, а также ДНК человеческих аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / 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 гипотез параметрического t -критерия Стьюдента. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона и непараметрического критерия χ^2 -Пирсона. Оценка степени влияния качественных факторов, отградуированных на 3 и более уровнях, на количественный признак-отклик проводилась с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа, алгоритм которого обеспечивает расчет средних значений количественного признака-отклика для различных уровней факторов и их взаимодействия. Результат решения представлялся в табличном и графическом виде с указанием 95% доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию LSD.

Результаты и обсуждение

Общая группа пациентов включала 80 детей, средний возраст которых составил $5,8 \pm 0,2$ лет. Младшему ребенку была 3 года, старшему — 11 лет: 50,0% детей в возрасте от 4 до 7 лет. 41 ребенок

в возрасте 3–5 лет получал курсовую дозу препарата 6 таблеток в течение 4 дней, 39 детей в возрасте 6–11 лет получали 10 таблеток Кагоцела в течение 4 дней.

Возрастная структура наблюдавшихся детей представлена на рисунке 1.

Гендерные различия пациентов были не выражены: 42 (52,5%) наблюдаемых пациента были мальчики и 38 (47,5%) — девочки.

Источник заболевания удалось установить по анамнестическим данным у 49 пациентов (61,3%). Распределение пациентов в зависимости от источника заболевания представлено на рисунке 2.

В 37,5% случаев заболевание было связано с посещением детских дошкольных учреждений (ДДУ) и школы. Источник инфицирования в семье установлен у 23,8% больных. Один ребенок (3,7%) в возрасте 3 лет и двое детей в возрасте 6 лет не посещали детских учреждений.

Этиологическая структура ОРВИ, включая грипп, у наблюдаемых больных представлена на рисунке 3.

Из рисунка 3 видно, что методом ПЦР удалось выявить РНК/ДНК возбудителей у 52,5% больных ($n = 42$). При этом 20 пациентов были больны гриппом А и В (25% от общего числа), что превышало среднегодовые значения предыдущих лет (12–16%). Сроки проведения исследования совпали с эпидемическим подъемом заболеваемости гриппом А (H1N1) pdm09 в декабре 2015 г. — феврале 2016 г. Грипп А регистрировали в 17% случаев, грипп В — в 8%. Верификация иных возбудителей острой респираторной вирусной инфекции позволила поставить уточненные диагнозы 27,5% ($n = 22$) обследованных детей, при этом чаще выявляли риновирус и респираторно-синтициальный вирус (11% и 9% соответственно). У двух пациентов при первом обследовании были выявлены сочетанные вирусно-вирусные инфекции (аденовирусная + риновирусная и грипп А + парагрипп).

У пациентов с этиологическим подтверждением вирусной природы респираторной инфекции различались сроки госпитализации в зависимости от выявляемого патогена (рис. 4).

Как видно из рисунка 4, пациенты, у которых были выделены вирусы гриппа А и В, в 60% случаев госпитализировались в стационар в первые 3 суток, в то время как дети с другими верифицированными ОРВИ преимущественно были госпитализированы на 4–5-е сутки (в 54,5% случаев). Срок поступления больных в стационар варьировал от 2 до 7 и даже 8 дней у 1 пациента с аденовирусной инфекцией. В среднем детей госпитализировали на 3–4-е сутки ($3,14 \pm 1,4$ суток).

У всех пациентов при поступлении в стационар отмечали наличие катарального и интоксикационного синдромов различной степени выраженности

и в большинстве случаев повышение температуры тела дома и/или на момент госпитализации.

Лихорадку на момент поступления в стационар регистрировали у 72,0% пациентов. В общей группе наблюдаемых больных температура тела при госпитализации составляла в среднем $37,3 \pm 0,07^\circ\text{C}$, минимальная — $36,1^\circ\text{C}$, а максимальная — $39,0^\circ\text{C}$. Средняя температура при поступлении у девочек составила $37,1 \pm 0,1^\circ\text{C}$, что достоверно ($p < 0,001$) меньше, чем у мальчиков — $37,5 \pm 0,1^\circ\text{C}$. В большинстве случаев лихорадка носила субфебрильный характер, причем в 36,0% случаев температура была от $37,0^\circ\text{C}$ до $37,4^\circ\text{C}$, что объясняется не только разнообразием этиологических факторов (в том числе наличие РСВ-инфекции, парагриппа, риновирусной инфекции, для которых не всегда характерна фебрильная лихорадка), но и также в ряде случаев приемом жаропонижающих средств перед госпитализацией. Температуру $37,0^\circ\text{C}$ и выше регистрировали в стационаре у 68 (85,0%) госпитализированных больных. Среднее значение максимальной температуры оказалось равным $38,6 \pm 0,1^\circ\text{C}$, минимальное — $37,0^\circ\text{C}$, а максимальное — $40,0^\circ\text{C}$. У 49,0% детей максимальная температура находилась в интервале $38,0$ – $39,0^\circ\text{C}$. Средняя продолжительность лихорадки составила 2,5 дня, а максимальная — 6 дней.

У пациентов отмечались два лидирующих синдрома: интоксикационный и катаральный (рис. 5, 6).

Интоксикационный синдром проявлялся слабостью (в 91,3% случаев), сонливостью (в 70,0%) и потливостью как проявлением вегетативной дисфункции на фоне интоксикационного синдрома (в 67,5%). Головная боль как характерный субъективный признак интоксикации отмечалась у трети больных (32,5%), боль в глазах — у 6,3%, что объясняется доминированием пациентов с ОРВИ негриппозной этиологии, для которых не всегда характерны выраженные проявления интоксикации, возрастом детей, 75,0% которых были дошкольного возраста и не всегда могли адекватно оценить свое состояние и изложить жалобы. У 42,5% пациентов отмечался озноб в дебюте заболевания и у 20% боль в мышцах.

Выявляли катаральные симптомы, такие как: гиперемия зева — в 100% случаев, ринит — в 97,5%, кашель — в 88,8%, заложенность носа — в 85,0%, боль в горле — в 28,8%.

Большинство симптомов протекали в слабой или средней степени выраженности с учетом их балльной характеристики. Максимальная выраженность катаральных симптомов наблюдалась в виде гиперемии зева, сопровождавшейся болями в горле (в 30,0% случаев), кашля и ринита (по 22,5%). Другие катаральные симптомы протекали в слабой или средней степени выраженности или отмечались в выраженной степени в единичных случаях. Выраженность клинических проявлений интоксикационного син-



Рис. 1. Возрастная структура наблюдаемых пациентов (абс.)

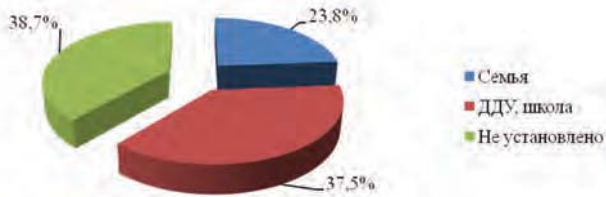


Рис. 2. Структура источников заражения наблюдаемых пациентов

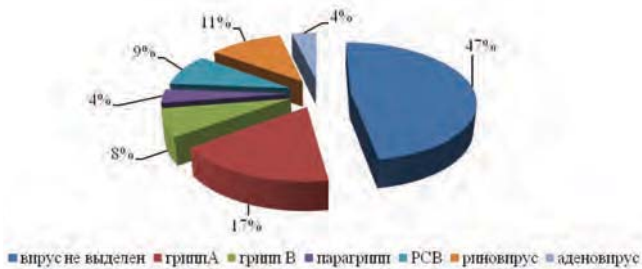


Рис. 3. Этиологическая структура острых респираторных инфекций

дрома и лихорадки соответствуют среднетяжелым и легким формам острых респираторных вирусных инфекций. При аускультации на момент госпитализации у 19 (23,75%) пациентов выслушивались хрипы в легких, что обусловлено вирусным характером бронхита, в том числе с обструктивным синдромом.

Для оценки динамики интоксикационного, катарального синдромов и лихорадки у пациентов, получающих препарат Кагоцел, использовали балльную оценку выраженности симптомов, характеризующих соответствующий синдром. При проведении многофакторного дисперсионного анализа суммарной выраженности клинических симптомов в баллах в общей группе больных и у больных гриппом была доказана большая выраженность лихорадки и синдрома интоксикации у больных гриппом, что соответствует клиническим особенностям гриппа, в том числе гриппа А (H1N1) pdm 09, который составлял 98% в структуре гриппа А в сезон 2015–2016 гг. и регистрировался у госпитализированных больных. Имело место незначительное повышение температуры на 3–4-е сутки (37,1°C) у пациентов, больных гриппом, и незначительное превышение соответствующих показателей в общей группе больных (рис. 7).



Рис. 4. Сроки госпитализации пациентов с верифицированным диагнозом гриппа и ОРВИ



Рис. 5. Распределение больных по выраженности симптомов интоксикации и лихорадке

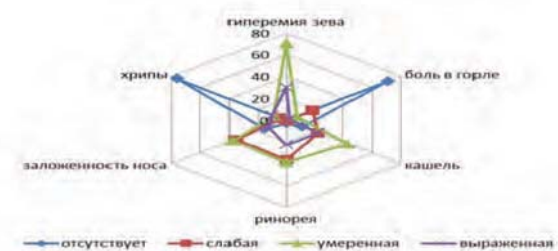


Рис. 6. Распределение больных по выраженности катаральных симптомов

Интоксикационный синдром был более выражен у больных гриппом с высоким достоверным различием с 1-х по 4-е сутки ($p < 0,001$). Интоксикация быстрее купировалась в общей группе больных ОРВИ (к 5-м суткам), по сравнению с соответствующим показателем больных гриппом (к 6-м суткам) (рис. 8).

Катаральный синдром, напротив, был более выражен в общей группе больных за счет преобладания ОРВИ негриппозной этиологии. Различия выраженности катарального синдрома становились минимальными на 4–5-е сутки. К 7-м суткам в общей группе катаральные проявления сохранялись за счет более частой госпитализации детей с осложненными формами ОРВИ негриппозной этиологии, в то время как у больных гриппом катаральный синдром был полностью купирован (рис. 9).

Анализируя в динамике вирусное выделение, исследуя мазки из носовых ходов, на 5–6-е сутки от начала терапии у пациентов с подтвержденной вирусной инфекцией негатаивация ПЦР по окончании противовирусной терапии Кагоцелом составила 57,1% ($n = 24$). Число пациентов, выделявших нуклеиновые кислоты респираторных вирусов до и после окончания терапии Кагоцелом, представлено на рисунке 10.

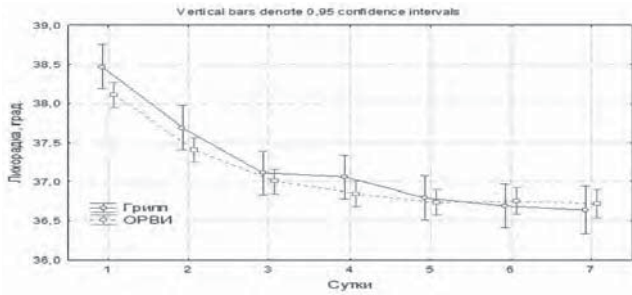


Рис. 7. Сравнительная выраженность и динамика лихорадки у больных гриппом и ОРВИ

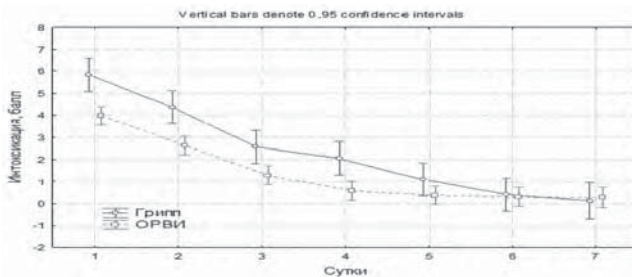


Рис. 8. Сравнительная выраженность и динамика интоксикационного синдрома у больных гриппом и ОРВИ

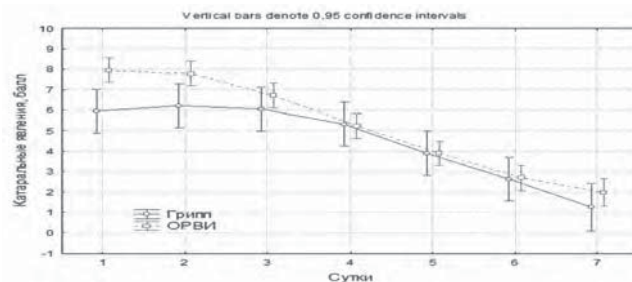


Рис. 9. Сравнительная выраженность и динамика катарального синдрома у больных гриппом и ОРВИ

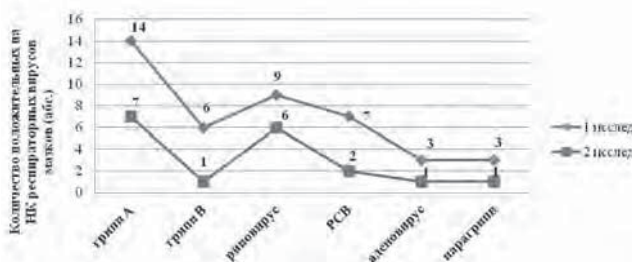


Рис. 10. Частота выделения НК респираторных вирусов в мазках из носа до начала и после окончания терапии Кагоцелом (абс.)

Анализ показал, что частота негативации ПЦР зависит от этиологии ОРВИ. Как видно из рисунка 10, отсутствие повторного выделения возбудителя после терапии более характерно для больных гриппом А и В (60%). У пациентов с гриппом В негативация ПЦР происходила чаще, чем у пациентов с гриппом А (83,3% против 50% соответственно), однако малое количество наблюдений не дает возможности сделать достоверные выводы. Повторное выделение РСВ зарегистрировано у 2 из 7 детей (28,6%). Существенно чаще отмечалась по-

вторное выделение риновирусов (у 6 из 9 детей), несмотря на проведенное комплексное лечение с включением препарата Кагоцел.

В 8 случаях (10%) у детей при повторном обследовании выделялись РНК/ДНК других респираторных вирусов, не выявленных при первом обследовании. У 4 детей произошло наложение риновирусной инфекции, причем у двоих при первом обследовании вирусы верифицированы не были, у других выделены вирусы парагриппа и РСВ. Вирус парагриппа был выделен при повторном исследовании у пациентов с ОРВИ при слабых проявлениях интоксикации, клиники ларинготрахеита, субфебрильной температуре (от 37,2°C до 37,6°C), что было расценено как подтверждение этиологии заболевания. РНК РСВ была выявлена при повторном обследовании в мазке ребенка с клиникой бронхита, по поводу которого он был госпитализирован, что также было расценено как подтверждение этиологии заболевания. В другом случае РСВ в сочетании с бокавирусом были выделены у больного с подтвержденным гриппом А, что с наибольшей вероятностью можно расценивать как суперинфекцию.

Всеми детьми или их родителями отмечалась хорошая переносимость проводимой терапии. Нежелательных явлений, связанных с проводимой комплексной терапией, включающей препарат Кагоцел, выявлено не было. Со стороны лабораторных показателей (клинический анализ крови, мочи) отмечена положительная динамика.

Заключение

Особенностью этиологической структуры острой респираторной инфекции в период с сентября 2015 г. по май 2016 г. у госпитализированных детей была большая доля гриппа А и В (25%), что отразило имевший место в Санкт-Петербурге подъем заболеваемости гриппом А (H1N1)pdm09. Использование ПЦР позволило подтвердить вирусную этиологию острых респираторных заболеваний как основного доминирующего фактора респираторной инфекции в детском возрасте. Каждый случай выявления вируса при повторном обследовании пациента должен рассматриваться в совокупности с анализом клинических проявлений, эпидемического сезона и эпидемических контактов ребенка, в том числе в стационаре, так как он может отражать как внутрибольничное инфицирование пациента, так и этиологический фактор его текущего заболевания, который не был выявлен при первом обследовании. Эффективность применения Кагоцела в структуре комплексной терапии легких и среднетяжелых форм ОРВИ и гриппа, в том числе сочетанных вирусно-вирусных респираторных заболеваний, проявлялась в купировании к 3–4-му дню лечения лихорадки в обеих сравниваемых группах. Интоксикационный синдром быстрее купировался

в общей группе больных ОРВИ (к 5-м суткам), по сравнению с соответствующим показателем больных гриппом (к 6-м суткам). Катаральный синдром, преваляровавший в общей группе ОРВИ, имел более длительный период нормализации: с 3-х до 7-х суток терапии. Элиминация респираторных вирусов по результатам ПЦР к 5–6-м суткам от начала терапии Кагоцелом составила 57,1%. При гриппе негативация ПЦР выявлена у 60% пациентов. Выявленные тенденции в различии частоты негативации ПЦР мазков больных ОРВИ различной этиологии, получивших курс противовирусной терапии Кагоцелом, требуют проведения дальнейших исследований для получения более полных данных на большей выборке пациентов. Нежелательных проявлений у больных на фоне проводимой терапии не отмечалось, что подтверждает безопасность использования препарата Кагоцел.

Литература

1. Rick D. Kellerman, Edward T. Bope. Coon s Current Therapy. 2018. Chapter 11, Robert C.
2. Welliver. Viral respiratory infections; p. 849-50.
3. Ровный, В.Б. Клинико-эпидемиологическая характеристик респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у больных с поражением нижних отделов респираторного тракта: автореф. дис. ...к.м.н. / В.Б. Ровный. — СПб: ВМедА, 2014. — С. 16.
4. Евдокимов, К.В. Респираторно-синцитиальная инфекция у детей раннего возраста / К.В. Евдокимов [и др.] // Медицинский совет. — 2017. — № 4. — С. 7–10.
5. Бабаченко, И.В. Подходы к терапии ОРВИ у детей в стационаре и поликлинике / И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Т.А. Беликова // Медицинский совет. — 2017. — № 1. — С. 94–99.
6. Харламова, Ф.С. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2015. — № 2. — С. 5–11.
7. Shapiro D, Bodinayake CK, Nagahawatte A, Devasiri V, Kurukulasooriya R, Hsiang J, Nicholson B, DeSilva AD, Qstbye T, Reller ME, Woods CW, Tillekeratne LG. Burden and Seasonality of Viral Acute Respiratory Tract Infections among Outpatients in Southern Sri Lanka. Am. J. Trop. Med. Hyg. — July 1, 2017; 97 (1); 88-96.
8. Харламова, Ф.С. Возможности применения противовирусного препарата Кагоцел для профилактики и лечения гриппа и других острых респираторных инфекций у часто болеющих детей младшего возраста / Ф.С. Харламова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2012. — № 1. — С. 26–34.
9. Сайиткулов, А.М. Биологическая характеристика новых индукторов интерферона, созданных на основе госсипола / А.М. Сайиткулов [и др.] // Вопросы вирусологии. — 1984. — № 6. — С. 749–751.
10. Вартанян, Р.В. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел® у детей младшего и дошкольного возраста с острыми респираторными вирусными инфекциями / Р.В. Вартанян, Э.М. Сергеева, С.Г. Чешик // Детские инфекции. — 2011. — № 1. — С. 36–41.
11. Харламова, Ф.С. Клиническая эффективность препарата Кагоцел® при гриппе и ОРВИ у детей с 2 до 6 лет / Ф.С. Харламова [и др.] // Детские инфекции. — 2010. — № 4. — С. 34–41.
12. Ёлкина, Т.Н. Комплексная терапия острых респираторных заболеваний у детей дошкольного возраста на педиатрическом участке / Т.Н. Ёлкина [и др.] // Лечащий врач. — 2014. — № 2. — С. 1–4.

References

1. Rick D. Kellerman, Edward T. Bope. Coon s Current Therapy. 2018. Chapter 11, Robert C.
2. Welliver. Viral respiratory infections; p. 849-50.
3. Rovnyj V.B. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristik respiratorno-sincitial'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]. Saint-Petersburg (Russia): VMedA; 2014. 16 p (in Russian).
4. Evdokimov K.V., Rovnyj V.B., Babachenko I.V., Sharipova E.V. Medicinskij sovet. 2017; 4: 7-10 (in Russian).
5. Babachenko I.V., Sharipova E.V., Belikova T.L. Medicinskij sovet. 2017; 1: 94-9 (in Russian).
6. Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F., Cheshik S.G., Vartanjan R.V., Jablonskaja K.P. Detskie infekcii. 2015; 2: 5-11 (in Russian).
7. Shapiro D, Bodinayake CK, Nagahawatte A, Devasiri V, Kurukulasooriya R, Hsiang J, Nicholson B, DeSilva AD, Qstbye T, Reller ME, Woods CW, Tillekeratne LG. Burden and Seasonality of Viral Acute Respiratory Tract Infections among Outpatients in Southern Sri Lanka. Am. J. Trop. Med. Hyg. — July 1, 2017; 97 (1); 88-96.
8. Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchajkin V.F., Sergeeva Je.M., Nesterenko V.G., Legkova T.P. [et al.]. Jеffektivnaja farmakoterapija. 2012; 1: 26-34 (in Russian).
9. Sajitkulov A.M., Tazulahova Je.B., Sarymsakov A.A [et al.]. Voprosy virusologii. 1984; 6: 749-51 (in Russian).
10. Vartanjan R.V., Sergeeva Je.M., Cheshik S.G. Detskie infekcii. 2011; 1: 36-41 (in Russian).
11. Harlamova F.S., Kladova O.V., Sergeeva Je.M., Shherbakova A.A., Jablonskaja K.P., Legkova T.P., Fel'dfiks L.I., Rogova L.A., Samson O.S., Uchajkin V.F. Detskie infekcii. 2010; 4: 34-41 (in Russian).
12. Jolkina T. N., Pirozhkova N.I., Gribanova O.A., Lihanova M.G. Lechashhij vrach. 2014; 2: 1-4 (in Russian).

Авторский коллектив:

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

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

Левина Анастасия Сергеевна — врач Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; ассистент кафедры инфекционных болезней у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-349-43-27, e-mail: rossii@mail.ru

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

ВЛИЯНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОСТИ НА СТРУКТУРУ ВНЕЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА В СИБИРИ И НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ

Е.В. Кульчавеня

Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза, Новосибирск, Россия
Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary tuberculosis in Siberia and Far East

E.V. Kulchavenya

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Novosibirsk, Russia
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Введение. Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) является фактором риска для туберкулеза, повышая вероятность его развития в 20–37 раз.

Цель исследования: определение влияния инфицирования вирусом иммунодефицита человека на структуру клинических форм внелегочного туберкулеза.

Материал и методы: проанализированы данные отчетов противотуберкулезных диспансеров Сибирского и Дальневосточного федеральных округов за 2016 и 2017 гг. В разработку включены 1227 пациентов с изолированными формами внелегочного туберкулеза, у которых определен статус инфицирования вирусом иммунодефицита человека.

Результаты. В общей структуре клинических форм внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке, оцениваемой независимо от ВИЧ-инфицирования, ведущей формой с большим преобладанием был костно-суставной туберкулез (41,0 %). Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез и туберкулез центральной нервной системы (19,4 % и 18,7 % соответственно). Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в зависимости от ВИЧ-инфицирования кардинально меняется. У ВИЧ-инфицированных на первом месте стоял туберкулез центральной нервной системы (43,8 %), на втором — костно-суставной туберкулез (34,5 %), на третьем — туберкулез периферических лимфатических узлов (11,7 %). Доля урогенитального туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ничтожно мала (1,9 %). В анализируемом двухлетнем периоде значимой динамики в пропорциях внелегочных локализаций туберкулеза как у ВИЧ-инфицированных, так и у иммунокомпетентных больных не отмечено.

Заключение. ВИЧ-инфекция кардинально меняет структуру клинических форм внелегочного туберкулеза. Полагаем необходимым внести изменения в систему учета больных внелегочным туберкулезом, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, ВИЧ-инфекция, коморбидность ВИЧ/туберкулез.

Abstract

Introduction. Human immunodeficiency virus (HIV) infection is a risk factor for tuberculosis (TB), increasing the likelihood of its development in 20–37 times.

The purpose of the study was to evaluate an influence of HIV infection on a spectrum of extrapulmonary tuberculosis (EPTB).

Material and methods. Statistical reports of dispensaries on tuberculosis in Siberia and Far East were analyzed for 2016–2017 years. Of total 1227 patients with isolated EPTB (without pulmonary TB) who have the status of HIV infection were enrolled in the study. Patients with isolated forms of BAT, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования.

Results. In the overall spectrum of the incidence of EPTB in Siberia and the Far East, estimated independently from HIV infection, the leading form with a large predominance was the bone and joints TB (41,0 %). The second-third place was divided by urogenital tuberculosis and tuberculosis of the central nervous system (19,4 % and 18,7 % respectively).

The spectrum of the incidence of EPTB changed dramatically depending on HIV infection. If in HIV-infected patients most common form was TB of the central nervous system (43.8 %), followed by the second — the bone and joints TB (34.5 %), and TB of peripheral lymph node TB (11.7 %). The proportion of urogenital tuberculosis in HIV-infected was negligible (1.9 %). In the analyzed period, significant changes in the proportions of extrapulmonary tuberculosis localization in both HIV-infected and immunocompetent patients were not found.

Conclusion. HIV infection dramatically changes the spectrum of the incidence of EPTB. We recommend making changes in the system of recording patients with EPTB, allocating HIV-infected to a separate group.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, HIV infection, comorbidity of HIV/tuberculosis.

Введение

Инфекция, связанная с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), остается одной из важнейших проблем современности [1]. В 2015 г. около 2,1 миллиона человек были инфицированы ВИЧ, зарегистрировано 1,1 миллиона смертей, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Сегодня на Земле живут 36,7 миллионов человек с ВИЧ/СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита) [1, 2]. Туберкулез является причиной смерти у ВИЧ-инфицированных в каждом 4–5-м случае [3–5]. ВИЧ-инфекция, в свою очередь, является фактором риска для туберкулеза, повышая вероятность его развития в 20–37 раз [6].

Ассоциация и взаимовлияние ВИЧ и туберкулеза легких хорошо изучены и описаны [6–7]. Туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией чаще диагностируют у мужчин в возрасте до 40 лет, неработающих, несмотря на трудоспособный возраст. Туберкулез у них выявляют преимущественно при обращении; заболевание характеризуется тяжелой структурой клинических форм, большой распространенностью поражения, наличием бактериовыделения у каждого второго, причем в 44,7% случаев обнаружена множественная лекарственная устойчивость возбудителя [8].

У 36,6% больных туберкулезом легких с ВИЧ-ко-инфекцией имелась в прошлом судимость с отбыванием наказания в местах лишения свободы в среднем в течение $3,7 \pm 1,1$ лет. Тем не менее, большинство пациентов соблюдали больничный режим и дисциплинированно принимали противотуберкулезную и антиретровирусную терапию [9]. А.В. Мордык считает, что у больных туберкулезом легких с ВИЧ-ко-инфекцией низкая приверженность к лечению, что в значительной степени объясняет причины неудач [10]. При оценке факторов, влияющих на результат стационарного лечения ВИЧ-инфицированных больных туберкулезом органов дыхания, установлено, что стадия ВИЧ-инфекции, наличие клинических признаков иммунодефицита, уровень CD4-лимфоцитов не имеют прогностического значения [11].

Вместе с тем, особенности коморбидности ВИЧ-инфекции и внелегочного туберкулеза (ВЛТ) до конца не исследованы; имеющиеся данные скудны и противоречивы [12]. Во многих регионах в последние годы отмечен всплеск заболеваемости ВЛТ [13]. В Европе и США наблюдаются эпидемиологические «ножницы»: общая заболеваемость туберкулезом падает, а число случаев ВЛТ растет [13–15]. У ВИЧ-инфицированных, позже заболевших той или иной формой ВЛТ, исходы присоединившегося заболевания хуже, чем у лиц без ВИЧ-инфекции [16].

Больные туберкулезом старше 35 лет имеют меньший риск заражения ВИЧ-инфекцией; у больных ВЛТ риск развития ВИЧ-инфекции почти в 2 раза выше, чем у больных туберкулезом легких [17]. ВИЧ-инфекция утяжеляет течение туберкулеза у беременных [18], несмотря на высокую приверженность лечению [19]. Вероятность смерти пациента с ко-инфекцией в случае прерывания противотуберкулезной терапии увеличивается в 4 раза [16]. Подчеркивают, что наиболее велико влияние ВИЧ-инфекции на развитие внелегочных форм туберкулеза [20]. Независимо от ВИЧ-инфицирования, ВЛТ диагностируют, как правило, поздно, в стадии формирования тяжелых осложнений и инкурабельных форм заболевания [21]. В США доля ВИЧ-инфицированных среди больных внелегочным туберкулезом старше 45 лет выросла с 21,3% в 1993–1997 гг. до 36,1% в 2008–2010 гг. [13]. В 1993–2006 гг. в США среди 253 299 заболевших туберкулезом у 18,7% были диагностированы внелегочные формы, причем одинаково часто – у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпетентных [14].

Диагностика урогенитального туберкулеза на ранних стадиях сложна в силу отсутствия патогномоничных симптомов и сложности идентификации возбудителя в моче и эксприматах половых желез [22–23]. Стандартный посев на плотные среды малоэффективен у таких пациентов. В случае ко-инфекции постановка диагноза Урогенитальный туберкулез приобретает дополнительные трудности, поскольку у ВИЧ-инфицированных теряется специфическая патоморфологическая картина туберкулезного воспаления [12]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала использовать полностью автоматизированное устройство Xpert MTB/RIF для выявления *M. tuberculosis* методом полимеразной цепной реакции с одновременным определением резистентности к одному из основных противотуберкулезных препаратов – рифампицину. В 2011 г. ВОЗ рекомендовала ввести этот метод в стандарт диагностики туберкулеза у детей, особенно в сочетании с ВИЧ-инфекцией. Не все исследователи оказались удовлетворены результатами [24], однако другие, напротив, оценили возможности Xpert MTB/RIF у больных ВЛТ как высокоэффективные, в том числе в случае исследования тканей и ликвора [25]. Данная методика повышает возможность верификации диагноза ВЛТ в 2,5 раза, причем разницы между частотой обнаружения микобактериурии у ВИЧ-инфицированных и иммунокомпетентных пациентов найдено не было [26].

Таким образом, корреляция между туберкулезом внелегочных локализаций и ВИЧ-инфекцией несомненна, но ее закономерности еще нуждаются в уточнении и дальнейшем изучении.

Цель исследования – определение влияния ВИЧ-инфекции на структуру клинических форм ВЛТ в эпидемически неблагополучном по туберкулезу регионе – Сибирском федеральном округе (СФО) и Дальневосточном федеральном округе (ДФО).

Материалы и методы

Проанализирована форма 8 статистических отчетов противотуберкулезных диспансеров территорий, входящих в зону курации Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, за 2016 и 2017 гг., а также данные расширенных опросников. Опросники были разработаны автором статьи, включали дополнительно информацию о наличии/отсутствии ВИЧ-инфицирования у больных внелегочным туберкулезом отдельно по клиническим формам и в целом; заполнялись сотрудниками противотуберкулезных диспансеров регионов. Всего в обработку включены данные по 1227 пациентам с изолированными формами ВЛТ, у которых определен статус ВИЧ-инфицирования. Статистическая обработка материала проведена с использованием программы Statistica 8 (StatSoft Inc., USA). Точный тест Фишера использовали при оценке различий в частоте той или иной локализации ВЛТ в структуре заболеваемости в зависимости от ВИЧ-инфицированности; различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В 2016 г. в СФО и ДФО было выявлено 677 больных туберкулезом внелегочных локализаций без поражения органов дыхания (при сочетанном туберкулезе легких и ВЛТ больные учитываются только по одной локализации – туберкулезу легких, и многочисленные внелегочные поражения, частота которых достигает 67%, остаются неизвестными статистическим отчетам). У 441 пациента (65,1%) тесты на ВИЧ-инфекцию были отрицательны, а 236 больных (35,9%) оказались ВИЧ-инфицированы.

В 2017 г. было диагностировано 550 случаев изолированного ВЛТ, из них 368 больных (66,9%) были иммунокомпетентны, а 182 (33,1%) – ВИЧ-инфицированы. Таким образом, только третья часть больных изолированным ВЛТ оказалась иммунокомпетентной, а у двух третей больных тест на ВИЧ-инфекцию был негативным, причем достоверной динамики в пропорции за 2 года отмечено не было ($p > 0,05$).

Стандартные статистические отчеты по форме 8 не разделяют заболеваемость в зависимости от ВИЧ-инфицирования, и, согласно официальной отчетности, структура заболеваемости ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке в 2016–2017 гг. выглядела следующим образом (рис. 1).

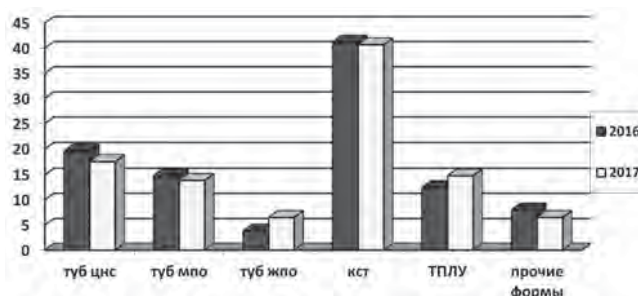


Рис. 1. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в целом, вне зависимости от ВИЧ-инфицирования, 2016 – 2017 гг., $n = 1227$. Туб. ЦНС – туберкулез центральной нервной системы; Туб. МПО – туберкулез мочевых и мужских половых органов; Туб. ЖПО – туберкулез женских половых органов; УГТ – урогенитальный туберкулез суммарно; КСТ – костно-суставной туберкулез; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

При оценке общей структуры клинических форм ВЛТ видно, что пропорции сохранялись неизменными, ведущей формой с большим преобладанием был КСТ ($p < 0,05$), на долю которого в 2016 г. пришлось 41,2% и в 2017 г. – 40,7%. Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез (УГТ), объединяющий урологический, то есть туберкулез мочевых и мужских половых органов и туберкулез женских половых органов, и туберкулез центральной нервной системы (ЦНС). На долю УГТ пришлось 18,6% и 20,4% соответственно; примерно такова же доля туберкулеза ЦНС: 19,6% в 2016г. – чуть больше, чем УГТ; и 17,6% в 2017 г. – чуть меньше, чем УГТ. Четвертое место стабильно за туберкулезом периферических лимфатических узлов (ТПЛУ): 12,5% и 14,8% соответственно.

Структура клинических форм ВЛТ в зависимости от ВИЧ-инфицирования различалась драматически. В структуре клинических форм ВЛТ больных, свободных от ВИЧ-инфекции, на первом месте стоял костно-суставной туберкулез (44,0% в 2016г. и 44,8% в 2017 г.), на втором – урогенитальный туберкулез суммарно (27,9% в 2016 г. и 29,1% в 2017 г.); на третьем месте – ТПЛУ: 13,8% в 2016г. и 15,3% в 2017 г. Различия по трем ведущим локализациям в динамике незначительны, $p > 0,05$, а между собой – достоверны, $p < 0,05$ (рис. 2).

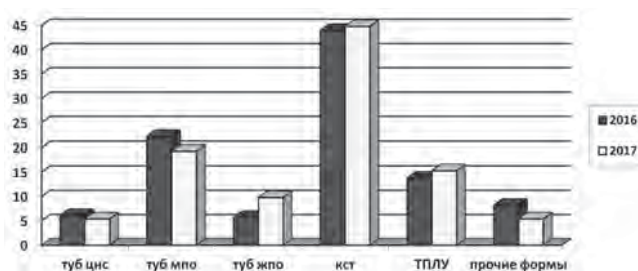


Рис. 2. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО не инфицированных ВИЧ пациентов, 2016 – 2017 гг., $n = 809$. Обозначения те же, что и на рисунке 1

Совсем другая картина обнаружена у ВИЧ-инфицированных. С большим отрывом лидировал туберкулез ЦНС: 44,9% в 2016 г. и 42,3% в 2017 г. На втором месте стоял туберкулез костей и суставов: 36,0% в 2016 г. и 32,4% в 2017 г. Третье место сохранил за собой ТПЛУ, причем в той же пропорции, что и в группе лиц без ВИЧ-инфекции: 10,2% в 2016 г. и 13,8% в 2017 г. Удивительно, но УГТ у ВИЧ-инфицированных диагностировали редко: в 1,2% случаев в 2016 г. и в 2,7% случаев в 2017 г. Различия в пропорции между годами также недостоверны, что иллюстрирует рисунок 3, однако различие между формами существенно ($p < 0,05$).

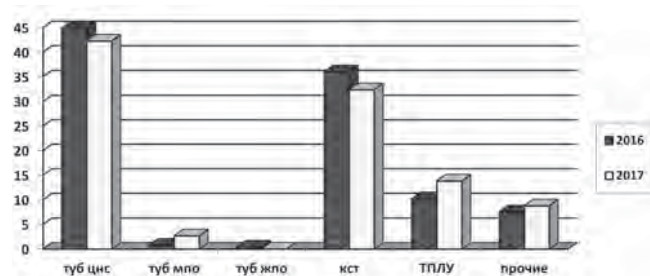


Рис. 3. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО ВИЧ-инфицированных пациентов, 2016–2017 гг., $n = 418$. Обозначения те, что и на рисунках 1, 2

Сравнивая частоту той или иной локализации ВЛТ в структуре 3 клинических форм в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов в 2016 г., обнаружили, что достоверно различаются только КСТ и УГТ (как урологический туберкулез, так и туберкулез женских половых органов), по остальным локализациям различия незначимы (рис. 4). В 2017 г. приобрело достоверную значимость различие в доле КСТ (рис. 5).

Таким образом, структура клинических форм ВЛТ существенно отличается в зависимости от сопутствующей ВИЧ-инфекции, что подтверждает таблица, объединяющая данные за 2016–2017 гг.

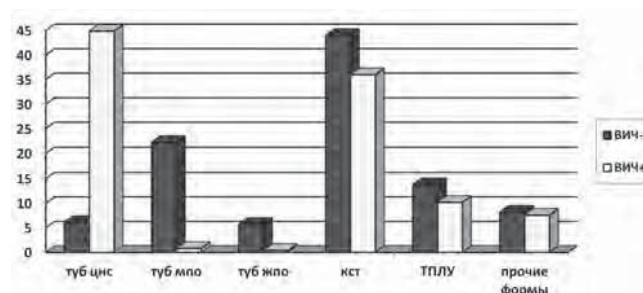


Рис. 4. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов, 2016 г., $n = 677$. Обозначения те же, что и на рисунках 1–3

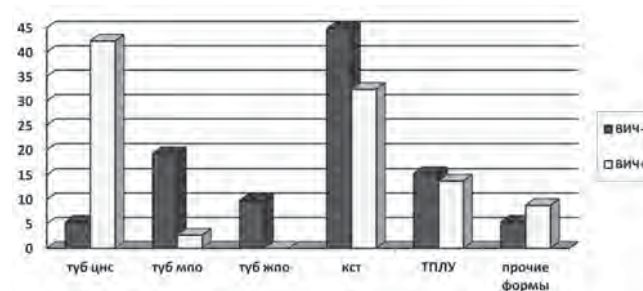


Рис. 5. Структура клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в зависимости от ВИЧ-инфицированности пациентов, 2017 г., $n = 550$. Обозначения те же, что и на рисунках 1–4

Таблица наглядно демонстрирует достоверно значимые различия как в заболеваемости ВЛТ в целом, так и в ее структуре по позициям: туберкулез центральной нервной системы, урогенитальный туберкулез суммарно, костно-суставной туберкулез. В то же время на долю туберкулеза периферических лимфатических узлов и прочих локализаций, куда входит туберкулез кожи, молочных желез, слюнных желез, кишечника, печени, селезенки и пр., наличие ВИЧ-инфекции у пациента не влияло.

С. Naing et al [27] в 2013 г. опубликовали мета-анализ работ по сочетанию ВЛТ и ВИЧ-инфекции.

Таблица

Спектр клинических форм внелегочного туберкулеза в СФО и ДФО в 2016–2017 г. суммарно, $n = 1227$

Форма	Не инфицированные ВИЧ		Инфицированные ВИЧ		Всего		P
	абс	%	абс	%	абс	%	
Туб. ЦНС	47	5,8	183	43,8	230	18,7	<0,0001
Туб. МПО	169	20,9	7	1,7	176	14,4	<0,0001
Туб. ЖПО	61	7,5	1	0,2	62	5,0	0,0553
УГТ суммарно	230	28,4	8	1,9	238	19,4	<0,0001
КСТ	359	44,4	144	34,5	503	41,0	0,0005
ТПЛУ	117	14,5	49	11,7	166	13,5	0,0366
Прочие формы	56	6,9	34	8,1	90	7,3	0,2865
Всего	809	65,9	418	34,1	1227	100	0,0003

Как выяснилось, полноценные исследования с высокой доказательной базой отсутствуют в связи с относительно небольшим количеством пациентов, разночтением понятий и разной материально-технической базой.

Позже был проведен еще один систематический обзор [1] с упором на поло-возрастные и эпидемиологические особенности ко-инфекций ВЛТ/ВИЧ; анализировали литературу с 1984 по 2014 г. Авторам не удалось найти убедительных данных о росте сочетанной заболеваемости — хотя, по мнению других исследователей [28], этот факт сомнения не вызывает. Также отсутствовали сведения о последовательности выявления инфекций и методах диагностики.

Урогенитальный туберкулез лидировал в структуре клинических форм ВЛТ в течение многих лет и лишь недавно уступил позиции туберкулезу костей и суставов [12, 23, 29]. Весьма вероятно, что КСТ вышел на первое место благодаря современным возможностям топоческой диагностики: мультиспиральная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позвоночника позволяют зафиксировать поражение даже одного позвонка, в то время как еще в конце XX в. преобладали туберкулезные спондилиты с вовлечением 5–6–11 позвонков; на более ранней стадии заболевание выявить в те времена было невозможно [12]. УГТ имеет репутацию «великого мистификатора», особенно у ВИЧ-инфицированных [12, 30]. УГТ склонен протекать под маской других заболеваний, преимущественно инфекционно-воспалительного характера (пиелонефрит, цистит, простатит). Неверная интерпретация симптомов на первых этапах болезни, низкая настороженность в отношении туберкулеза приводит к неоптимальному назначению антибактериальной терапии. Фторхинолоны и амикацин затушевывают клиническую картину УГТ, препятствуют бактериологической идентификации возбудителя, меняют патоморфологическую картину. В результате большое количество пациентов остаются невыявленными. По аутопсийным данным, 77% больных, умерших от всех форм туберкулеза, имели туберкулез предстательной железы, как правило, прижизненно не диагностированный [12]. Это важно, поскольку туберкулез может передаваться половым путем и является одной из причин бесплодия.

Считается, что в настоящее время преобладает половой путь передачи ВИЧ-инфекции, поскольку презервативы, как известно, от вирусов не защищают. Циркумцизия снижает риск развития ВИЧ-инфекции как минимум на 60%, хотя точный механизм этого явления пока не ясен [31–33]. Возможно, в области уздечки содержатся лимфоидные скопления, клетки Лангерганса, которые

кумуляируют вирус и способствуют его распространению [34]. Препуций, логически рассуждая, должен выполнять барьерную функцию для инфекции. Оказалось, напротив, дендритные клетки внутреннего листка препуция осуществляют активный транспорт вириона в дермальные CD4 и Т-лимфоциты [31]. Инициальная пенетрация вируса сама по себе незначительна для генерализации инфекции, однако она вызывает локальное воспаление, которое значительно ускоряет транспорт вириона. Микробиота препуциального мешка весьма обширна и включает в себя в норме 42 микроорганизма. Один из них, *Prevotella spp.*, десятикратно увеличивает свою популяцию при ВИЧ-инфицировании, хотя объяснения этому феномену еще не предложено [31]. Наши данные показали, что количество больных УГТ среди ВИЧ-инфицированных ничтожно мало — в то время как среди иммунокомпетентных на долю УГТ приходится пятая часть в структуре заболеваемости ВЛТ.

Считают, что ВЛТ более часто диагностируют у ВИЧ-инфицированных, чем у иммунокомпетентных [28], ВИЧ-инфекцию расценивают как важный фактор риска для заболеваемости туберкулезом внелегочных локализаций [35]. У половины больных туберкулезом с сопутствующей ВИЧ-инфекцией были диагностированы внелегочные локализации заболевания [21]. В стандарт обследования больного ВЛТ входит тест на ВИЧ-инфекцию; в нашем исследовании у всех пациентов ВИЧ-инфекция была диагностирована одновременно с ВЛТ.

По нашим данным, наиболее уязвима для туберкулеза у ВИЧ-инфицированного центральная нервная система: доля нейротуберкулеза в структуре клинических форм ВЛТ у ВИЧ-инфицированных была в 7–8 раз больше, чем у иммунокомпетентных пациентов.

Заключение

В общей структуре клинических форм ВЛТ в Сибири и на Дальнем Востоке, оцениваемой независимо от ВИЧ-инфицирования, ведущей формой с большим преобладанием был КСТ (41,0%). Второе и третье места делят урогенитальный туберкулез и туберкулез центральной нервной системы. Структура клинических форм ВЛТ в зависимости от ВИЧ-инфицирования кардинально меняется. У ВИЧ-инфицированных на первом месте стоял туберкулез ЦНС (43,8%), на втором — КСТ (34,5%), на третьем — ТПЛУ (11,7%). Доля урогенитального туберкулеза у ВИЧ-инфицированных ничтожно мала (1,9%). Полагаем необходимым внести изменения в систему учета больных ВЛТ, выделив ВИЧ-инфицированных в отдельную группу.

Литература

1. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017 Feb;45(1):11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
2. UNAIDS. Fact sheet 2016 Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
3. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
4. Karat AS, Omar T, von Gottberg A et al. Autopsy Prevalence of Tuberculosis and Other Potentially Treatable Infections among Adults with Advanced HIV Enrolled in Out-Patient Care in South Africa. *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11):e0166158. doi: 10.1371/journal.pone.0166158. eCollection 2016.
5. Cunha R, Maruza M, Montarroyos UR et al. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 10;17(1):137. doi: 10.1186/s12879-016-2127-5.
6. WHO report Tuberculosis and HIV. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>
7. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. Корецкая, Н.М. Впервые выявленный туберкулез органов дыхания у больных ВИЧ-инфекцией / Н.М. Корецкая, А.Н. Наркевич // Медицинский альянс. — 2015. — № 1. — С. 171 — 172.
9. Полякова, А.А. Социальная характеристика больных с наличием ко-инфекции (туберкулез и ВИЧ-инфекция) / А.А. Полякова, З.Х. Корнилова, О.В. Демикова, С.А. Оприщенко // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 112 — 113.
10. Мордык, А.В. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией: причины неудач в лечении / А.В. Мордык, О.Г. Иванова, С.В. Ситникова // Омский научный вестник. — 2015. — Т. 144. — С. 23 — 26.
11. Ситникова, С.В. Влияние ВИЧ-инфекции на результаты стационарного курса лечения больных с ассоциированной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / С.В. Ситникова, А.В. Мордык, О.Г. Иванова // Туберкулез и болезни легких. — 2015. — № 7. — С. 128 — 129.
12. Кульчавеня, Е.В. Альманах внелегочного туберкулеза / Е.В. Кульчавеня, В.А. Краснов, А.В. Мордык. — Новосибирск: Сибпринт, 2015. — 247 с.
13. Adada H, Valley MA, Nour SA et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1516 — 21. doi: 10.5588/ijtld.14.0319
14. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993 — 2006. *Clin Inf Dis*. 2009;49:1350 — 7. doi: 10.1086/605559
15. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European union and European economic area 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18:1 — 9.
16. Montales MT, Chaudhury A, Beebe A et al. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide. *Front Public Health*. 2015 Dec 23;3:281. doi: 10.3389/fpubh.2015.00281. eCollection 2015.
17. Li WG, Zhao L, Zhao H. Epidemiology of HIV-Associated Tuberculosis in Urumqi, China. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47(8):2456-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.
18. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249. eCollection 2016.
19. Webb Mazinyo E, Kim L, et al. Adherence to Concurrent Tuberculosis Treatment and Antiretroviral Treatment among Co-Infected Persons in South Africa, 2008-2010. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159317. doi: 10.1371/journal.pone.0159317. eCollection 2016.
20. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
21. Jamil B, Shakoor S, Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
22. Кульчавеня, Е.В. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности / Е.В. Кульчавеня [и др.] // Урология. — 2015. — № 2. — С. 13 — 16.
23. Кульчавеня, Е.В. Контроль внелегочного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке / Е.В. Кульчавеня // Пробл. туб. и болезней легких. — 2008. — № 9. — С. 16 — 19.
24. Gutierrez C. Benefits and challenges of molecular diagnostics for childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S4-S5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.011.
25. Peñata A, Salazar R, Castaño T et al. Molecular diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and sensitivity to rifampicin with an automated real-time method. *Biomedica*. 2016 Feb 23;36(0):78-89. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.3088.
26. Fanosie A, Gelaw B, Tessema B et al. Mycobacterium tuberculosis Complex and HIV Co-Infection among Extrapulmonary Tuberculosis Suspected Cases at the University of Gondar Hospital, Northwestern Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0150646. doi: 10.1371/journal.pone.0150646. eCollection 2016.
27. Naing C, Mak JW, Maung M et al. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27 — 34. doi: 10.1007/s00408-012-9440-6
28. Nayyar E, Torres JA, Malvestutto CD. Tuberculous Gastric Abscess in a Patient with AIDS: A Rare Presentation. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:5675036. doi: 10.1155/2016/5675036.
29. Kulchavenya E, Zhukova I, Kholobin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J Infect Chemother* October 2013;19(5): 880-883.
30. Jetley S, Jairajpuri ZS, Pujani M et al. Tuberculosis 'The Great Imitator': A usual disease with unusual presentations. *Indian J Tuberc*. 2017 Jan;64(1):54-59. doi: 10.1016/j.ijtub.2016.01.001.
31. Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 12;14(1):49. doi: 10.1186/s12981-017-0167-6.
32. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):526-534. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020.
33. Lemos MP, Lama JR, Karuna ST et al. The inner foreskin of healthy males at risk of HIV infection harbors epithelial CD4 + CCR5 + cells and has features of an inflamed epidermal barrier. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108954. doi: 10.1371/journal.pone.0108954. eCollection 2014.
34. Dinh MH, Fahrbach KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Mar;65(3):279-83. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00934.x. DOI: 10.1177/2049936114528173
35. Culqui-Lévano DR, Rodríguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Feb;35(2):82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.

References

1. Shivakoti R, Sharma D, Mamoon G, Pham K. Association of HIV infection with extrapulmonary tuberculosis: a systematic review. *Infection*. 2017 Feb;45(1):11-21. doi: 10.1007/s15010-016-0960-5.
2. UNAIDS. Fact sheet 2016 Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
3. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
4. Karat AS, Omar T, von Gottberg A et al. Autopsy Prevalence of Tuberculosis and Other Potentially Treatable Infections among Adults with Advanced HIV Enrolled in Out-Patient Care in South Africa. *PLoS One*. 2016 Nov 9;11(11):e0166158. doi: 10.1371/journal.pone.0166158. eCollection 2016.
5. Cunha R, Maruza M, Montarroyos UR et al. Survival of people living with HIV who defaulted from tuberculosis treatment in a cohort, Recife, Brazil. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 10;17(1):137. doi: 10.1186/s12879-016-2127-5.
6. WHO report Tuberculosis and HIV. Available from: <http://www.who.int/hiv/topics/tb/en/>
7. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization Geneva 2016. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
8. Koreczkaya N.M. Medicinskij al'yans. 2015;1:171-172 (in Russian).
9. Polyakova A.A. Tuberkulez i bolezni legkix.- 2015;7:112-113 (in Russian).
10. Mordyk A.V. Omskij nauchnyj vestnik. 2015;144:23-26 (in Russian).
11. Sitnikova S.V. Tuberkulez i bolezni legkix. 2015;7:128-129 (in Russian).
12. Kulchavenya E. V., Krasnov V.A., Mordyk A.V. Almanac of extrapulmonary tuberculosis. Novosibirsk: Sibprint, 2015. — 247 p. (in Russian).
13. Adada H, Valley MA, Nour SA et al. Epidemiology of extra-pulmonary tuberculosis in the United States: high rates persist in the post-HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014;18:1516–21. doi: 10.5588/ijtld.14.0319
14. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA et al. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993–2006. *Clin Inf Dis*. 2009;49:1350–7. doi: 10.1086/605559
15. Sandgren A, Hollo V, van der Werf MJ. Extrapulmonary tuberculosis in the European union and European economic area 2002 to 2011. *Euro Surveill* 2013;18:1–9.
16. Montales MT, Chaudhury A, Beebe A et al. HIV-Associated TB Syndemic: A Growing Clinical Challenge Worldwide. *Front Public Health*. 2015 Dec 23;3:281. doi: 10.3389/fpubh.2015.00281. eCollection 2015.
17. Li WG, Zhao L, Zhao H. Epidemiology of HIV-Associated Tuberculosis in Urumqi, China. *Transplant Proc*. 2015 Oct;47(8):2456-9. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.09.017.
18. Bekker A, Schaaf HS, Draper HR et al. Tuberculosis Disease during Pregnancy and Treatment Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women at a Referral Hospital in Cape Town. *PLoS One*. 2016 Nov 3;11(11):e0164249. doi: 10.1371/journal.pone.0164249. eCollection 2016.
19. Webb Mazinyo E, Kim L, et al. Adherence to Concurrent Tuberculosis Treatment and Antiretroviral Treatment among Co-Infected Persons in South Africa, 2008-2010. *PLoS One*. 2016 Jul 21;11(7):e0159317. doi: 10.1371/journal.pone.0159317. eCollection 2016.
20. Tornheim JA, Dooley KE. Tuberculosis Associated with HIV Infection. *Microbiol Spectr*. 2017 Jan;5(1). doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0028-2016.
21. Jamil B, Shakoor S, Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
22. Kulchavenya E.V. *Urologiia*. 2015;2:13-16 (in Russian).
23. Kulchavenya E.V. *Probl. tub. i boleznej legkix*. 2008;9:16-19 (in Russian).
24. Gutierrez C. Benefits and challenges of molecular diagnostics for childhood tuberculosis. *Int J Mycobacteriol*. 2016 Dec;5 Suppl 1:S4-S5. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.011.
25. Peña A, Salazar R, Castaño T et al. Molecular diagnosis of extrapulmonary tuberculosis and sensitivity to rifampicin with an automated real-time method. *Biomedica*. 2016 Feb 23;36(0):78-89. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.3088.
26. Fanosie A, Gelaw B, Tessema B et al. Mycobacterium tuberculosis Complex and HIV Co-Infection among Extrapulmonary Tuberculosis Suspected Cases at the University of Gondar Hospital, Northwestern Ethiopia. *PLoS One*. 2016 Mar 7;11(3):e0150646. doi: 10.1371/journal.pone.0150646. eCollection 2016.
27. Naing C, Mak JW, Maung M et al. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*. 2013;191:27–34. doi: 10.1007/s00408-012-9440-6
28. Nayyar E, Torres JA, Malvestutto CD. Tuberculous Gastric Abscess in a Patient with AIDS: A Rare Presentation. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:5675036. doi: 10.1155/2016/5675036.
29. Kulchavenya E, Zhukova I, Kholobin D. Spectrum of Urogenital Tuberculosis. *J Infect Chemother* October 2013;19(5): 880-883.
30. Jetley S, Jairajpuri ZS, Pujani M et al. Tuberculosis 'The Great Imitator': A usual disease with unusual presentations. *Indian J Tuberc*. 2017 Jan;64(1):54-59. doi: 10.1016/j.ijtb.2016.01.001.
31. Prodger JL, Kaul R. The biology of how circumcision reduces HIV susceptibility: broader implications for the prevention field. *AIDS Res Ther*. 2017 Sep 12;14(1):49. doi: 10.1186/s12981-017-0167-6.
32. Brito MO, Khosla S, Pananookooln S et al. Sexual Pleasure and Function, Coital Trauma, and Sex Behaviors After Voluntary Medical Male Circumcision Among Men in the Dominican Republic. *J Sex Med*. 2017 Apr;14(4):526-534. doi: 10.1016/j.jsxm.2017.01.020.
33. Lemos MP, Lama JR, Karuna ST et al. The inner foreskin of healthy males at risk of HIV infection harbors epithelial CD4+ CCR5+ cells and has features of an inflamed epidermal barrier. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108954. doi: 10.1371/journal.pone.0108954. eCollection 2014.
34. Dinh MH, Fahrback KM, Hope TJ. The role of the foreskin in male circumcision: an evidence-based review. *Am J Reprod Immunol*. 2011 Mar;65(3):279-83. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00934.x. DOI: 10.1177/2049936114528173
35. Culqui-Lévano DR, Rodriguez-Valín E, Donado-Campos JM. Analysis of extrapulmonary tuberculosis in Spain: 2007-2012 National Study. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017 Feb;35(2):82-87. doi: 10.1016/j.eimc.2016.06.002.

Автор:

Кульчавеня Екатерина Валерьевна — профессор, главный научный сотрудник Новосибирского научно-исследовательского института туберкулеза, профессор кафедры туберкулеза Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(383)203-79-89, e-mail: urotub@yandex.ru

ЛИПОПОЛИСАХАРИД–СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК, НЕОПТЕРИН И ИНТЕРФЕРОН–Г КАК ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ БРУЦЕЛЛЕЗОМ

И.В. Санникова¹, О.В. Махиня², Н.И. Ковалевич³, Н.С. Саркисян³, М.В. Титоренко¹

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия

²Городская поликлиника № 2, Ставрополь, Россия

³Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Ставрополь, Россия

Lipopolysaccharide-binding protein, neopterin and interferon-gamma as indices of inflammation activity in patients with acute brucellosis

I.V. Sannikova¹, O.V. Mahinja², N.I. Kovalevich³, N.S. Sarkisjan³, M.V. Titorenko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russia

²City Polyclinic № 2, Stavropol, Russia

³Stavropol Research anti Plague Institute of Rospotrebnadzor, Stavropol, Russia

Резюме

Цель: определение уровня ЛПС-белка, неоптерина и ИФН-γ в сыворотке крови больных с острой формой бруцеллеза до и после лечения антибактериальными препаратами.

Материалы и методы: в исследование включены 65 больных острым бруцеллезом. Для определения уровня ЛПС-белка в сыворотке крови использовали тест-системы «Nucultbiotech, Netherlands», ELISA. Уровень неоптерина в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем Neopterin ELISA «IBL, Hamburg». Определение уровня ИФН-γ в сыворотке крови проводили тест-системами Вектор Бест А-8752 гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ производства «Вектор-БЕСТ», Россия. Группу сравнения составили 32 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с больными бруцеллезом, не болевшие этой инфекцией, не вакцинированные против этой инфекции. Специфические лабораторные исследования крови, определение уровня ЛПС-белка, уровня ИФН-γ и неоптерина в образцах сыворотки крови проводились в лабораториях Ставропольского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора.

Результаты: при исследовании крови больных острым бруцеллезом до и после лечения определены показатели неоптерина, липополисахарид-связывающего белка и интерферона-γ, значительно превышающие нормальные значения. Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющемся активном воспалении и формировании хронического бруцеллеза.

Заключение: патогенетической основой практически закономерной трансформации острой стадии инфекции в хроническую является несостоятельность врожденного и адаптивного иммунитета в отношении бруцелл с созданием условий для незавершенного фагоцитоза и долгосрочного внутриклеточного паразитирования. ИФН-γ, неоптерин и ЛПС-белок относятся к иммуномодулирующим факторам реакции иммунитета на возбудителя, и определение их уровня в крови боль-

Abstract

Brucellosis is characterized by nonspecific clinical manifestations, the possibility of subclinical flow, the development of relapses and chronic course. Currently, there are no laboratory criteria to assess the activity of inflammation in brucellosis, the effectiveness of the therapy, predict the outcome of the disease and the risks of recurrence. Available in clinical practice, laboratory tests to assess inflammation, in particular, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, leukocyte level, with brucellosis infection are almost not informative. An important role in the development of the cellular immune response against brucella is played by interferon-γ, lipopolysaccharide-binding protein and neopterin. The aim of the study was to determine the level of lipopolysaccharide-binding protein, neopterin and interferon-γ in the serum of patients with acute form of brucellosis before and after antibacterial treatment. When studying the blood of patients with acute brucellosis before and after therapy, the indices of neopterin, lipopolysaccharide-binding protein and interferon-γ were significantly higher than normal values. The obtained results testify to the persisting active inflammation and the formation of a chronic brucellosis. Determination of the level of lipopolysaccharide-binding protein, neopterin and interferon-γ in the blood of patients with brucellosis can be used as markers of inflammation and in monitoring the effectiveness of antibacterial therapy.

ных бруцеллезом возможно использовать в качестве маркеров воспаления и в мониторинге эффективности антибактериальной терапии.

Ключевые слова: бруцеллез, воспаление, иммунный ответ, липополисахарид-связывающий белок, неоптерин, интерферон- γ .

Введение

Бруцеллёз является одной из наиболее распространенных зоонозных инфекций в мире и занимает в структуре инфекционной патологии человека значительный удельный вес [1]. В России эпидемиологическая ситуация по бруцеллезу характеризуется как неустойчивая, с наиболее высоким уровнем заболеваемости в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах [2]. Актуальность проблемы определяется значительными экономическими затратами и потерями общественного здоровья, связанными с заболеваемостью людей бруцеллезом и последствиями перенесенной инфекции. К одной из важнейших составляющих изучаемой проблемы относятся клинические особенности бруцеллеза у людей, в частности возможность терапевтической неудачи существующими схемами антибиотиков, чаще всего в форме рецидивов (от 5% до 15% неосложнённых случаев), и формирование хронического течения бруцеллеза [3]. Вариабельность клинических проявлений, их неспецифичность, возможность субклинического течения, отсутствие выраженного интоксикационного синдрома и формирование очаговых поражений во многом определяют значительные диагностические трудности. Рутинные лабораторные тесты, используемые в клинической практике для оценки активности воспалительных реакций, в частности СОЭ, С-реактивный белок, уровень лейкоцитов, фибриноген и др. при бруцеллезной инфекции, в том числе и в тяжелой форме, малоинформативны, а их показатели весьма вариабельны [1, 4, 5]. В настоящий период отсутствуют лабораторные критерии, позволяющие оценивать активность воспаления при бруцеллезе, эффективность проводимой терапии, прогнозировать исход болезни и риски рецидива. В этой связи исследователями были предприняты попытки поиска лабораторных маркеров и оценки их диагностической значимости в определении тяжести течения и активности воспаления при бруцеллезной инфекции [5–11].

Патогенез бруцеллеза и механизмы, с помощью которых бруцелла выживает в клетках иммунной системы хозяина, являются предметом многочисленных исследований и дискуссий. Возбудитель бруцеллеза *Brucella spp.* относится к факультативным внутриклеточным патогенам, которые могут существовать в фагоците (макрофаге),

Key words: brucellosis, inflammation, immune response, lipopolysaccharide-binding protein, neopterin, interferon- γ .

дендритных клетках, плацентарных трофобластах и быть устойчивыми к нормальным механизмам уничтожения чужеродных агентов [12, 13]. Именно внутриклеточная выживаемость возбудителя определяет хроническое течение болезни, а также неспособность антибиотика к полной его эрадикации [3]. Основным барьером для бруцеллы является клеточный иммунитет или комплекс реакций, осуществляемых лимфоцитами и фагоцитами, гуморальному же иммунитету принадлежит вспомогательная роль [14]. Адекватный клеточный иммунный ответ имеет решающее значение для эрадикации бруцеллы. Полный анализ геномов *Brucella spp.* не выявил ни одного из классических факторов вирулентности, таких как токсины и фимбрии. К группе причастных к факторам вирулентности относится необычная молекула липополисахарида (ЛПС), расположенная во внешней оболочке бруцеллы [15]. Установлено, что ЛПС гладких штаммов (S-форм) бруцеллы или незнотоксический ЛПС на ранней стадии инфекции участвует в блокировании врожденного и специфического иммунитета, защищает возбудитель от микробицидной активности иммунной системы [16], изменяет способность инфицированной клетки в представлении антигена главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, ингибирует апоптоз инфицированных бруцеллой клеток [17, 18]. Таким образом, ЛПС бруцеллы действует как иммуномодулирующий фактор, необходимый для выживания и репликации возбудителя в организме хозяина [19, 20]. При попадании в системный кровоток ЛПС клеточной стенки связывает ЛПС-связывающий белок (ЛПС-белок). Образующийся комплекс ЛПС/ЛПС-белок взаимодействует с CD14 (мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, экспрессированный на поверхности клеток миелоидного ряда, особенно макрофагах, распознающих липополисахарид), который, в свою очередь, активирует TLR4-рецептор, играющий ключевую роль во врожденном иммунитете и активации его клеточного звена. Данные о роли ЛПС-белка в патогенезе бруцеллеза основаны на результатах экспериментальных исследований на моделях инфицированных животных и клеточных культурах. В этой связи исследования уровня ЛПС-белка в крови больных острым бруцеллезом представляет определенный научный интерес.

Ключевую роль в развитии воспалительных реакций, обусловленных системой клеточного иммунитета, против многочисленных внутриклеточных патогенов, в том числе и бруцеллы, принадлежит интерферону- γ (ИФН- γ) [14], который продуцируется активированными Т-хелперами 1 типа (Th1) и натуральными киллерами (НК-клетки). Важнейшей функцией ИФН- γ является активация эффекторных функций макрофагов, их микробицидности и цитотоксичности, продукции цитокинов, активных радикалов кислорода и простагландинов. Добавление ИФН- γ к макрофагам, выделенным от заражённых *Brucella abortus*, ингибирует рост внутриклеточных возбудителей [21]. Доказана роль различных цитокинов (TNF- α , IL-2, IL-10, IL-12), участвующих в контроле размножения бруцеллы в макрофагах, но ИФН- γ играет ведущую роль в эрадикации возбудителя и выздоровлении от инфекции [22].

Одним из биологически активных соединений активированных макрофагов и дендритных клеток является неоптерин (пиразино-пиримидиновое гетероциклическое соединение), являющийся продуктом активации гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1. Основным индуктором продукции неоптерина иммунокомпетентными клетками является ИФН- γ [23]. Стабильность соединения позволяет рассматривать неоптерин как чувствительный маркер клеточного иммунного ответа, в отличие от цитокинов, структура которых очень лабильна [21]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано повышение уровня неоптерина при инфекционных болезнях, злокачественных новообразованиях, отторжении трансплантата, ряде сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний, а также рассматривается его диагностическая значимость в оценке воспаления, степени тяжести течения заболевания и эффективности проводимой терапии [24]. Ограниченное количество исследований по изучению показателей клеточного иммунного ответа в организме человека при заражении бруцеллезом, зачастую противоречивость полученных результатов, отсутствие лабораторных маркеров активности воспаления и эффективности антибактериальной терапии определили направление настоящего исследования.

Цель исследования — определение уровня ЛПС-белка, неоптерина и ИФН- γ в сыворотке крови больных с острой формой бруцеллеза до и после лечения антибактериальными препаратами.

Материалы и методы

В исследование включены 65 больных острым бруцеллезом, находившихся на лечении в инфекционном отделении городской больницы № 2 г. Ставрополя в период с 2013 по 2016 г. Средний

возраст больных составил $38,22 \pm 14,96$ лет (варьировал от 20 до 76 лет). Большинство (69,2%) были мужчины ($n = 45$), на долю женщин приходилось 30,7% ($n = 20$). В работе использовалась классификация бруцеллеза Г.П. Руднева (1955). Диагноз бруцеллеза подтвержден лабораторными исследованиями: определение специфических антител с использованием реакций Хеддльсона, Райта, РПГА, ИФА, определение ДНК бруцеллы методом ПЦР, бактериологическим исследованием крови для выделения культуры возбудителя бруцеллеза.

Исследование Ig G, M к *Brucella* выполнялось методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением наборов реагентов *Brucella*IgG(M)-ИФА-БЕСТ на иммуноферментном анализаторе Biotec. Определение ДНК возбудителя бруцеллеза производилось с применением наборов реагентов Amplisens «ИнтерЛабСервис» на амплификаторе ДНК Rotorgene.

Для определения уровня ЛПС-белка в сыворотке крови использовали тест-системы «Nycultbiotech, Netherlands», ELISA. Уровень неоптерина в сыворотке крови определяли с помощью тест-систем Neopterin ELISA «IBL, Hamburg». Определение уровня ИФН- γ в сыворотке крови проводили тест-системами Вектор Бест А-8752 гамма-Интерферон-ИФА-БЕСТ производства «Вектор-БЕСТ», Россия. Группу сравнения составили 32 здоровых донора, сопоставимые по полу и возрасту с больными бруцеллезом, не болевшие этой инфекцией, не вакцинированные против этой инфекции.

Все больные получили курс антибактериальной терапии (доксциклин 200 мг/сут в комбинации с рифампицином 600 – 900 мг/сут на протяжении 45 дней) [26].

Образцы крови были получены при поступлении больного в стационар до назначения антибактериальной терапии и повторно после завершения курса комбинированной антибактериальной терапии. С этой целью пациенты были приглашены на контрольные визиты для осмотра и обследования. В качестве критериев активности воспаления использовали рутинные лабораторные тесты: уровень лейкоцитов (Л), скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ).

Специфические лабораторные исследования крови, определение уровня ЛПС-белка, уровня ИФН- γ и неоптерина в образцах сыворотки крови проводились в лабораториях Ставропольского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора.

Для определения различий в группах больных людей и здоровых доноров использовали t -критерий Стьюдента для несвязанных совокупностей. Для определения различий в показателях ЛПС-белка, неоптерина и ИФН- γ у больных до и

после антибактериальной терапии использовали t-критерий Стьюдента для связанных совокупностей. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$. Статистическая обработка полученных данных была проведена при помощи программ STATISTICA 6.0, Microsoft Excel 2007, БИОСТАТ 4.03.

Результаты и обсуждение

Абсолютное большинство больных (89,2%) с подозрением на острый бруцеллез поступили в специализированный инфекционный стационар по бруцеллезу до 3 месяцев от начала заболевания. Во всех случаях нами отмечена достаточно поздняя диагностика бруцеллеза при первичном обращении за медицинской помощью по месту жительства пациентов (>3 недель от начала первых клинических проявлений). Вероятными причинами такой ситуации являются хорошая переносимость лихорадки и отсутствие специфических или оча-

говых поражений, что характерно для бруцеллезной инфекции в период её генерализации. Всего 7 (10,8%) больных были выявлены и направлены в стационар позднее 3 месяцев от начала заболевания. Почти половина больных (52,3%; $n = 34$), ввиду отсутствия настороженности врачей или самостоятельно, необоснованно получали антибактериальную терапию. Все пациенты были жителями сельской местности. Основные клинические и лабораторные проявления бруцеллеза у обследованных нами больных представлены в таблице 1.

Культуры *Brucella* из крови выделены у 12 больных (18,5%), в том числе у одной больной с проявлениями мастита из пунктата молочной железы. У 10 (15,4%) больных выделена *Br. melitensis* (биовар I, II, III), у 2 больных — *Br. abortus* (биовар III, IV). У всех больных бруцеллез характеризовался среднетяжелым течением. У 16 (24,62%) больных при осмотре были определены только признаки генерализации инфекции без формирования оча-

Таблица 1

Демографическая характеристика и клинико-лабораторные показатели больных бруцеллезом

Показатели	Больные (абс./%)
Всего больных/образцов крови	65 (100%)
Демографические показатели:	
мужчины	45 (69,2%)
женщины	20 (30,8%)
Возраст	$38,22 \pm 14,96$ лет
Основные клинические проявления:	
Лихорадка	
до 38°C	7 (10,8%)
$38 - 39^{\circ}\text{C}$	53 (81,5%)
$>39^{\circ}\text{C}$	5 (7,7%)
Длительность лихорадки	$17,24 \pm 9,37$ дней
Длительность клинических проявлений	$28,54 \pm 12,59$ дней
Костно-суставные проявления:	
артралгии	65 (100%)
артриты реактивные	37 (56,9%)
сacroileит	11 (16,9%)
гепато-/спленомегалия	58 (89,2%)
гепатит	34 (52,3%)
орхоэпидидимит	6 (9,2%)
мастит	1 (1,5%)
поражение ЦНС	0
Острый бруцеллез (до 3 мес. от начала заболевания)	58 (89,2%)
Подострый бруцеллез (3 – 6 мес. от начала заболевания)	7 (10,8%)
Степень тяжести:	
легкая	0
средняя	65 (100%)
тяжелая	0
Антибактериальная терапия до поступления в специализированный стационар	34 (52,3%)
Серологические реакции (Райта, Хеддльсона, РПГА, ИФА), диагностические титры	65 (100%)
ПЦР ДНК <i>Brucella</i>	25 (38,5%)
Выделение культуры <i>Brucella</i> из крови всего, в том числе:	12 (18,5%)
<i>B. abortus</i> (биовар III, IV)	2 (3,2%)
<i>B. melitensis</i> (биовар I, II, III)	10 (15,4%)

говых поражений. В большинстве случаев 75,4% (n=49) нами диагностированы очаговые проявления бруцеллезной инфекции в виде костно-суставных проявлений: реактивные артриты (n=37; 56,9%), сакроилеит (n=11; 16,9%). Основными клиническими проявлениями были лихорадка различной степени выраженности, гипергидроз, артралгии, гепатоспленомегалия (n=58 (89,2%)). У большинства больных (n=53; 81,5%) температурная реакция достигала фебрильных цифр (38–39°C), субфебрильная температура наблюдалась у 7 больных (10,8%), и только у 5 (7,7%) человек нами установлена пиретическая лихорадка (>39°C). Продолжительность лихорадки в условиях стационарного наблюдения за больными в среднем составила 17,2±9,4 дней. Из более редких очаговых поражений диагностированы орхоэпидидимиты у 6 больных (9,2%), в одном случае – мастит (1,5%), бруцеллезная этиология которого подтверждена выделением культуры *B. melitensis* из пунктата молочной железы. Поражение печени в виде гепатита с увеличением уровня печеночных ферментов (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза в пределах 4 N) и умеренной гипербилирубинемией (не более 50 мкмоль/л) нами выявлено у 34 чел. (52,3%). Продолжительность описанных клинических проявлений бруцеллеза в период стационарного наблюдения составила 28,5±12,6 дней.

Из рутинных лабораторных показателей, позволяющих оценивать активность воспаления, нами проведена оценка количества Л, СОЭ и СРБ в крови больных бруцеллезом (табл. 2).

Количество Л в крови больных бруцеллезом при поступлении в стационар и после окончания курса антибактериальной терапии не отличалось от нормальных значений. Уровень СОЭ в острый период инфекции и лихорадки превышал нормальные значения и в среднем составил 20,9±1,9 мм/ч (p<0,05), а после окончания антибактериальной терапии показатель СОЭ (11,7±1,7 мм/ч) не отличался от нормальных значений. Количество СРБ в крови больных при поступлении до назначе-

ния антибактериальной терапии было выше уровня нормальных значений и составляло 15,6±3,1 мг/л (p<0,05), а после курса антибиотиков данный показатель не отличался от нормы.

При исследовании крови больных острым бруцеллезом до получения больными специфической антибактериальной терапии нами установлены достоверно превышающие нормальные значения показатели ЛПС-белка (42,8±1,4 нг/мл), неоптерина (15,83±1,99 нмоль/л) и ИНФ-γ (M=17,29±1,45 пг/мл) (p<0,05). После завершения курса антибактериальной терапии мы не выявили снижения уровней ЛПС-белка (40,52±1,4 нг/мл), неоптерина (12,11±1,8 нмоль/л) и ИФН-γ (12,92±1,01 пг/мл). Полученные показатели достоверно не отличались от исходных до лечения антибиотиками (p_{1,3}>0,05) и, соответственно, оставались выше уровня в контрольной группе здоровых людей (p<0,05). При проведении корреляционно-регрессионного анализа между уровнями ИНФ-γ и неоптерина у больных как до назначения антибиотиков, так и после завершения лечения статистически значимой связи не выявлено (p>0,05).

Адекватный клеточный иммунный ответ определяет исход заражения бруцеллезом. Защитный иммунитет против внутриклеточных бактерий зависит от взаимодействия между различными подмножествами Т-клеток и цитокинами. Установлена ключевая роль ИФН-γ в каскаде воспалительных реакций, связанных с развитием клеточного иммунитета, направленного против целого ряда внутриклеточных патогенов. Выявленный нами высокий уровень ИФН-γ в крови больных острым бруцеллезом является закономерным отражением активации клеточного иммунного ответа. Аналогичные данные получены при исследовании на модели инфицированных мышей и в крови больных людей [4, 10]. После курса антибактериальной терапии в крови больных бруцеллезом сохраняется высокий уровень ИФН-γ с определённой тенденцией к снижению, но значительно превышающий уровень контрольной группы здоровых доноров.

Таблица 2

Сравнение острофазовых и гематологических показателей крови у больных острым бруцеллезом и здоровых людей

Показатели	Здоровые n = 32; M±m	До лечения антибиотиками n = 65; M±m	После лечения антибиотиками n = 65; M±m
ЛПС-белок, нг/мл	6,94±0,27	42,82±1,44*	40,52±1,4*
Неоптерин, нмоль/л	7,11±0,46	15,83±1,99*	12,11±1,8*
ИНФ-γ, пг/мл	7,7±0,2	17,29±1,45*	12,92±1,01*
СРБ, мг/л	5,26±0,97	15,63±3,05*	7,15±1,26
СОЭ, мм/ч	9,25±1,2	20,91±1,94*	11,66±1,75
Л, 10 ⁹ /л	5,29±2,54	6,31±0,75	6,08±1,26

*p<0,05 в сравнении со здоровыми донорами.

Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся активности клеточного иммунного ответа, вероятно, продукции клетками Th1 и других провоспалительных цитокинов, стимулирующих цитотоксические клетки и Т-эффекторы гиперчувствительности замедленного типа. В зону локального воспаления или место, где остаются жизнеспособными бруцеллы, постоянно мигрируют моноциты/макрофаги. Функция активированных макрофагов направлена на элиминацию возбудителя, но при постоянной стимуляции в условиях окислительного стресса и продукции активированных форм кислорода развивается местное воспаление. Таким образом, формируются гранулёмы, являющиеся морфологическим субстратом хронической бруцеллезной инфекции [25].

Одним из серологических маркеров активации Th1-типа иммунного ответа является неоптерин, образующийся в активированных моноцитах и макрофагах из гуанозинтрифосфата. В крови больных острым бруцеллёзом нами установлен высокий уровень неоптерина, в два раза превышающий уровень показателей в контрольной группе. После курса антибактериальной терапии в крови больных бруцеллёзом при нормальной температурной реакции, отсутствии жалоб и регрессии всех клинических проявлений сохранялся высокий уровень неоптерина, достоверно превышающий нормальные значения и не отличающийся от исходного уровня.

Полученные нами данные уровня неоптерина и ИФН- γ в крови больных острым бруцеллёзом свидетельствуют об активных воспалительных реакциях на клеточном уровне, индуктором которых является сохраняющаяся антигенная нагрузка. При бруцеллезе микробиологическая эрадикация не может являться приемлемым критерием в оценке терапевтической эффективности оптимальными схемами антибиотиков вследствие незавершенного фагоцитоза и возможности длительной персистенции патогена. Результаты исследований демонстрируют возможность долгосрочного присутствия жизнеспособных бактерий в организме человека в клеточном резервуаре, несмотря на антибактериальную терапию. После лечения антибиотиками острой формы бруцеллеза были выявлены положительные результаты ДНК бруцеллы методом ПЦР у 87% больных и у 70% спустя 12 месяцев [28]. Установленный нами высокий уровень ЛПС-белка подтверждает версию длительной персистенции возбудителя, несмотря на лечение антибиотиками и отсутствие полной эрадикации возбудителя. ЛПС бруцеллы выступает как иммуномодулирующий фактор, необходимый для выживания и репликации возбудителя в организме хозяина [15]. На ранних стадиях бруцеллезной инфекции вследствие низкой иммуностимулирующей активности ЛПС бруцеллы помогает возбу-

дителю избежать врожденного иммунного распознавания, а на поздних стадиях обеспечивает благоприятные условия для незавершенного фагоцитоза и развития хронического заболевания. Таким образом, патогенетической основой практически закономерной трансформации острой стадии инфекции в хроническую является несостоятельность врожденного и адаптивного иммунитета в отношении бруцелл с созданием условий для незавершенного фагоцитоза и долгосрочного внутриклеточного паразитирования. ИФН- γ , неоптерин и ЛПС-белок относятся к иммуномодулирующим факторам реакции иммунитета на возбудителя.

Заключение

В ходе нашего исследования установлено, что в острой фазе бруцеллеза происходит повышение уровня ЛПС-белка, неоптерина и ИФН- γ с последующим его снижением при проведении курса антибактериальной терапии, но так и не достигающим уровня здоровых людей.

Исход естественного течения бруцеллеза у человека определяется результатом иммунных реакций между бруцеллой и иммунной системой в виде полной эрадикации патогена или развитием внутриклеточного паразитизма с формированием хронического заболевания. Такая особенность болезни определяет потребность в продолжительном комбинированном лечении острой стадии бруцеллеза лекарственными препаратами, усиливающими терапевтический эффект антибиотиков. Изучение уровня неоптерина, ЛПС-белка и ИФН- γ в крови больных бруцеллезом позволяет расширить наше понимание клеточного иммунного ответа и определить возможные терапевтические стратегии на разных стадиях инфекционного процесса.

Литература

1. Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N. et al. The new global map of human brucellosis // *Lancet Infectious Diseases*. 2006. №6. P. 91-99.
2. Обзор эпидемиологический и эпизоотологической ситуации по бруцеллезу в Российской Федерации в 2016 году и прогноз на 2017 год // ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора [Официальный сайт]. URL: <http://www.snipchi.ru/updoc/Obzor.pdf> (дата обращения: 16.03.2018).
3. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A. et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLOS medicine*. 2007. Volume 4, Issue 12, e317. P. 1872-1878.
4. Demirdag K., Ozden M., Kalkan A. et al. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003. № 39. P. 149-153.
5. Aktug Demir N., Ural O. Serum interleukin-8 levels may predict relapse in brucellosis // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012. № 42 (5). P. 796-801.
6. Günel Ö., Barut S., Söğüt E. et al. Comparison between serum neopterin, procalcitonin, high-sensitivity C-reactive

protein concentrations and erythrocyte sedimentation rates of patients with brucellosis and extracellular bacterial infections // *Turkish Journal of Biochemistry*. 2014. №39 (1). P. 37–42.

7. Павлова, О.М. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза : автореф. дис. ... канд. мед.наук / О.М. Павлова. — Ростов-на-Дону, 2004. — 24 с.

8. Refik M., Mehmet N., Durmaz R., Ersoy Y. Cytokine profile and nitric oxide levels in sera from patients with brucellosis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004. №37. P. 1659-1663.

9. Asaei S., Rasouli M., Moravej A. Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis // *Iranian Journal of Immunology*. 2013. №10 (3). P. 158-166.

10. Ahmed K., Al-Matrouk K.A., Martinez G. et al. Increased serum levels of interferon- γ and interleukin-12 during human brucellosis // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999. №61 (3). P. 425–427.

11. Ayaslioglu E., Tekeli E., Birengel S. Significant elevation of serum soluble CD14 levels in patients with brucellosis // *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2005. №58. P. 11-14.

12. Young E.J., Borchert M., Kretzer F.L., Musher D.M. Phagocytosis and killing of *Brucella* by human polymorphonuclear leukocytes. // *The Journal of Infectious Diseases*. 1985. № 151. P. 682-690.

13. Roop R.M., Gaines J.M., Anderson E.S. et al. Survival of the fittest: how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. // *Medical Microbiology and Immunology*. 2009. № 198. P. 221–238.

14. Skendros P., Boura P. Immunity to brucellosis. // *Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties*. 2013. №32 (1). P. 137-147.

15. Smith L.D., Ficht T.A. Pathogenesis of *Brucella*. // *Critical Reviews in Immunology*. 1990. №17. P. 209-230.

16. Lapaque N., Moriyon I., Moreno E., Gorvel J.P. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor. // *Current Opinion in Microbiology*. 2005. № 8. P. 60-66.

17. Gross A., Terraza A., Ouahrani-Bettache S. et al. In vitro *Brucella* suisinfection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. // *Infection and Immunity*. 2000. № 8. P.342–351.

18. Tolomeo M., Di Carlo P., Abbadessa V. et al. Monocyte and lymphocyte apoptosis resistance in acute and chronic brucellosis and its possible implications in clinical management. // *Clinical Infectious Diseases*. 2003. № 36. P. 1533-1538.

19. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. *Brucella* spp. noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. // *Microbial Cell Factories* [Офис, сайт]. 2006. №5-13. URL: <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2859-5-13> (дата обращения 16.08.2018).

20. Celli J., de Chastellier C., Franchini D.M. et al. *Brucella* evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. // *Journal of Experimental Medicine*. 2003. №198. P. 545–556.

21. Akgul E.Ö., Aydin İ., Çaycı T. et al. The indicator of cellular immune response in body fluids: neopterin // *Gulhane Medical Journal*. 2013. №55(3). P. 237-243.

22. Akbulut H. H., Kilic S. S., Bulut V., Ozden M. Determination of intracellular cytokines produced by Th1 and Th2 cells using flow cytometry in patients with brucellosis. // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2005. № 45. P. 253–258.

23. Свиридов, Е.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете / Е.А. Свиридов, Т.А. Телегина // *Успехи биологической химии*. — 2005. — № 45. — С. 355–390.

24. Дудина, К. Р. Неоптерин — потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях / К.Р. Дудина [и др.] //

Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95, № 6. — С. 938–943.

25. Белозеров, Е.С. Бруцеллез / Е.С. Белозеров. — Л.: Медицина, 1985. — 184 с.

26. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгеров. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — С. 404–405.

28. Vriani G., Pappas G., Priavali E. et al. An eternal microbe: *Brucella* DNA load persists for years after clinical cure. // *Clinical Infectious Diseases*. 2008. №46 (12). P. 131-136.

References

1. Pappas G., Papadimitriou P., Akritidis N. et al. The new global map of human brucellosis // *Lancet Infectious Diseases*. 2006. №6. P. 91-99.

2. Overview of the epidemiological and epizootic situation of brucellosis in the Russian Federation in 2016 and the forecast for 2017 // Federal Governmental Health Agency Stavropol anti Plague Institute of Rospotrebnadzor [Internet]. URL: <http://www.snipchi.ru/updoc/Obzor.pdf> (cited 2018 July 16).

3. Ariza J., Bosilkovski M., Cascio A. et al. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *PLOS medicine*. 2007. Volume 4, Issue 12, e317. P. 1872-1878.

4. Demirdag K., Ozden M., Kalkan A. et al. Serum cytokine levels in patients with acute brucellosis and their relation to the traditional inflammatory markers // *FEMS Immunology and Medical Microbiology*. 2003. № 39. P. 149-153.

5. Aktug Demir N., Ural O. Serum interleukin-8 levels may predict relapse in brucellosis // *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012. № 42 (5). P. 796-801.

6. Günel Ö., Barut S., Söğüt E. et al. Comparison between serum neopterin, prolactin, high-sensitivity C-reactive protein concentrations and erythrocyte sedimentation rates of patients with brucellosis and extracellular bacterial infections // *Turkish Journal of Biochemistry*. 2014. №39 (1). P. 37–42.

7. Pavlova O.M. Kliniko-immunologicheskie osobennosti brucelleza [Clinical and immunological features of brucellosis] [master's thesis]. Rostov-na-Donu (Russia); 2004. 24p (in Russian)

8. Refik M., Mehmet N., Durmaz R., Ersoy Y. Cytokine profile and nitric oxide levels in sera from patients with brucellosis // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004. №37. P. 1659-1663.

9. Asaei S., Rasouli M., Moravej A. Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis // *Iranian Journal of Immunology*. 2013. №10 (3). P. 158-166.

10. Ahmed K., Al-Matrouk K.A., Martinez G. et al. Increased serum levels of interferon- and interleukin-12 during human brucellosis // *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1999. №61 (3). P. 425–427.

11. Ayaslioglu E., Tekeli E., Birengel S. Significant elevation of serum soluble CD14 levels in patients with brucellosis // *Japanese Journal of Infectious Diseases*. 2005. №58. P. 11-14.

12. Young E.J., Borchert M., Kretzer F.L., Musher D.M. Phagocytosis and killing of *Brucella* by human polymorphonuclear leukocytes. // *The Journal of Infectious Diseases*. 1985. № 151. P. 682-690.

13. Roop R.M., Gaines J.M., Anderson E.S. et al. Survival of the fittest: how *Brucella* strains adapt to their intracellular niche in the host. // *Medical Microbiology and Immunology*. 2009. № 198. P. 221–238.

14. Skendros P., Boura P. Immunity to brucellosis. // *Scientific and Technical Review of the Office International des Epizooties*. 2013. №32 (1). P. 137-147.

15. Smith L.D., Ficht T.A. Pathogenesis of *Brucella*. // *Criti-*

cal Reviews in Immunology. 1990. №17. P. 209-230.

16. Lapaque N., Moriyon I., Moreno E., Gorvel J.P. Brucella lipopolysaccharide acts as a virulence factor. // Current Opinion in Microbiology. 2005. № 8. P. 60-66.

17. Gross A., Terraza A., Ouahrani-Bettache S. et al. In vitro Brucella suis infection prevents the programmed cell death of human monocytic cells. // Infection and Immunity. 2000. № 8. P. 342–351.

18. Tolomeo M., Di Carlo P., Abbadessa V. et al. Monocyte and lymphocyte apoptosis resistance in acute and chronic brucellosis and its possible implications in clinical management. // Clinical Infectious Diseases. 2003. № 36. P. 1533-1538.

19. Cardoso P.G., Macedo G.C., Azevedo V., Oliveira S.C. Brucella spp. noncanonical LPS: structure, biosynthesis, and interaction with host immune system. // Microbial Cell Factories [Internet]. 2006. №5-13. URL: <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/1475-2859-5-13> (cited 16.08.2018).

20. Celli J., de Chastellier C., Franchini D.M. et al. Brucella evades macrophage killing via VirB-dependent sustained interactions with the endoplasmic reticulum. // Journal of Ex-

perimental Medicine. 2003. №198. P. 545–556.

21. Akgul E., Aydin A., Ayçi T. et al. The indicator of cellular immune response in body fluids: neopterin // Gulhane Medical Journal. 2013. №55(3). P. 237-243.

22. Akbulut H. H., Kilic S. S., Bulut V., Ozden M. Determination of intracellular cytokines produced by Th1 and Th2 cells using flow cytometry in patients with brucellosis. // FEMS Immunology and Medical Microbiology. 2005. № 45. P. 253–258.

23. Sviridov E. A., Telegina T.A. Uspehi biologicheskoy himii. 2005; 45: 355—390 (in Russian).

24. Dudina K. R., Kutateladze M. M., Znojko O.O. et al. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2014. 95 (6): 938-943.

25. Belozero E.S. Brucellosis. Leningrad: Medicine, 1985. 184 p (in Russian).

26. Jushhuk N.D., Vengerov Ju. Ja. Infectious Diseases: National Leadership. Edited by. N.D. Jushhuk, Ju. Ja. Vengerov. Moscow: GJeOTAR-Media, 2010. P.404-405.

28. Vrioni G., Pappas G., Priavali E. et al. An eternal microbe: Brucella DNA load persists for years after clinical cure. // Clinical Infectious Diseases. 2008. №46 (12). P. 131-136.

Авторский коллектив:

Санникова Ирина Викторовна — профессор кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом ДПО Ставропольского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8(8652)24-19-86, e-mail: dr.sannikova@gmail.com

Махиня Ольга Васильевна — врач-инфекционист Городской поликлиники № 2 г. Ставрополя; тел.: 8(8652)24-19-86, e-mail: olgapoltavskaya@yandex.ru

Ковалевич Надежда Игоревна — заведующая научно-профилактической клинико-диагностической лабораторией Ставропольского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(8652)26-03-12, e-mail: n.kovalevich@list.ru

Саркисян Нушик Сааковна — врач клинической лабораторной диагностики научно-профилактической клинико-диагностической лабораторией Ставропольского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора, к.м.н.; тел.: 8(8652)26-03-12, e-mail: nyshik25@yandex.ru

Титоренко Марина Владимировна — доцент инфекционных болезней и фтизиатрии с курсом Ставропольского государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8(8652)24-19-86, e-mail: marititorenko@gmail.com

АКТУАЛЬНЫЕ ПРИРОДНО-ОЧАГОВЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПЕРЕДАВАЕМЫЕ КЛЕЩАМИ, В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ

В.В. Нечаев¹, А.А. Яковлев², А.Н. Усков³, Л.Е. Бобурина², Н.В. Лаврова², М.Н. Погромская¹, Б.И. Асланов¹, А.О. Шапарь⁴, С. В. Павленко², Л.Н. Пожидаева⁴, А.К. Иванов⁵, А.И. Кравцова¹, С.А. Леппик¹, Е.И. Витович¹, М.И. Федуняк¹

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

²Клиническая инфекционная больница им С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴Центр гигиены и эпидемиологии, Санкт-Петербург, Россия

⁵Противотуберкулезный диспансер № 12 Адмиралтейского района, Санкт-Петербург, Россия

Urgent natural foci infections transmitted by ticks in Saint-Petersburg

V.V. Nechaev¹, A.A. Yakovlev², A.N. Uskov³, L.E. Boburina², N.V. Lavrova², M.N. Pogromskaya¹, B.I. Aslanov¹, A.O. Shapar⁴, S.V. Pavlenko², L.N. Pozhidaeva⁴, A.K. Ivanov⁵, A.I. Kravtsova¹, S.A. Leppik¹, E.I. Vitovich¹, M.I. Fedunyak¹

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

²Clinical Hospital of Infectious Diseases named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

³Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴Center of Hygiene and Epidemiology, Saint-Petersburg, Russia

⁵Tuberculosis dispenser № 12 of Admiralteyskiy region, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: провести сравнительный эпидемиологический анализ и выявить эпидемиологические и клинические особенности клещевого энцефалита и боррелиоза как моно-, так и одновременного сочетания этих инфекций у больных в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы: ретроспективно изучено 718 случаев клещевого энцефалита, 4353 случая клещевого боррелиоза и 127 сочетанных заболеваний, зарегистрированных в отделе учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии Санкт-Петербурга за 2006–2017 гг. Идентификация сочетанных заболеваний происходила с помощью специальной программы, позволяющей выявлять сочетанные заболевания из массива моноинфекций. Для выявления клинико-эпидемиологических особенностей изучено 144 истории болезни клещевым энцефалитом, 286 – клещевым боррелиозом и 43 истории болезни в случаях сочетания этих инфекций. Проанализированы возрастно-половые характеристики, места заражения людей, вирус- и боррелиафорность клещей, клинические формы моно- и сочетанных заболеваний, изменения, происходящие во времени. Коэффициент серопозитивности IgM у больных оценивался в динамике обследования пациентов.

Результаты: многолетняя динамика заболеваемости клещевым энцефалитом и клещевым боррелиозом не имела выраженных тенденций к росту или снижению и характеризовалась синхронными колебаниями. Выявлен приоритет заболеваемости мужчин над женщинами. Заражения клещевым энцефалитом и боррелиозами в 61–69 % случаев происходили в Ленинградской области.

Abstract

Purpose: to conduct a comparative analysis and to identify the epidemiological and clinical features of tick-borne encephalitis (TBE) and Lyme borreliosis as a mono- and co-infections in St. Petersburg.

Materials and methods. 718 cases of TBE, 4353 cases of Lyme borreliosis and 127 combined diseases registered by the St. Petersburg epidemiological bureau in 2006–2017 were studied. Identification of combined diseases was carried out by a special software that allows to identify co-morbid diseases from the array of mono-infections. To identify clinical and epidemiological features, 144 cases of TBE, 286 Lyme borreliosis, and 43 cases of co-infection were studied. Age and sex characteristics, places of human contagion, infection rates of ticks, clinical forms of mono- and associated diseases, morbidity dynamics changes and patients' IgM seropositivity were studied.

Results. The long-term dynamics of TBE and Lyme borreliosis incidence had did not have significant upward or downward trends, it was characterized by synchronous fluctuations. The priority of the incidence of men over women is revealed. 61–69 % cases of TBE and Lyme borreliosis occurred in Leningrad region, 19–30 % – in the adjacent territories of Russia, 5,7–6,7 % of cases were imported from other countries. High tick infection rates of TBE virus and Borrelia was revealed. Borrelia and virus of TBE and were detected in 81,6–87,5 % of the examined ticks removed from patients with a later established diagnosis. Seasonal distribution of Lyme borreliosis was shifted by a month to the right in comparison with TBE. The clinical forms of both diseases did not differ in their structure from the country data, however after 2012 subclinical forms were more common in women. The

ти, в 19–30 % — на сопредельных территориях России, в 5,7–6,7 % — в странах ближнего и дальнего зарубежья. Выявлена высокая инфицированность клещей вирусом клещевого энцефалита и боррелиями. Боррелии и вирус клещевого энцефалита выявлены у 81,6 и 87,5 % исследованных переносчиков, снятых с больных с позднее установленным диагнозом. Сезонное распределение заболеваний боррелиозом было сдвинуто на месяц вправо по сравнению с клещевым энцефалитом. Клинические формы как клещевого энцефалита, так и боррелиоза по своей структуре не отличались от литературных данных по стране, однако субклинические формы чаще встречались у женщин в период после 2012 г. Доля безэритемных форм боррелиоза в 2011–2015 гг. по сравнению с 2006–2010 гг. наблюдения увеличилась почти в 1,5 раза, в том числе и при сочетанной инфекции. Коэффициент серопозитивности IgM в динамике болезни свидетельствует о неполном выздоровлении больных.

Заключение: клинко-эпидемиологическая картина клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза и сочетания этих инфекций в Северо-Западном регионе России на примере Санкт-Петербурга имеет определенные отличительные особенности. Причины выявленных особенностей нуждаются в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: клещевой энцефалит, клещевой боррелиоз, сочетанная инфекция, клинко-эпидемиологические особенности.

Введение

Клещевой энцефалит (КЭ) и клещевой боррелиоз (КБ), или болезнь Лайма (БЛ), — широко распространенные природно-очаговые заболевания, эндемичные для многих областей и территорий Российской Федерации, включая Санкт-Петербург, Ленинградскую область и другие территории Северо-Западного региона [1]. По мнению А.Н. Алексеева и др. [2], практически все очаги иксодового боррелиоза и клещевого энцефалита в России являются сопряженными. Поскольку ареалы КЭ и КБ совпадают, их объединяет наличие одних и тех же клещей-переносчиков возбудителей инфекций и животных-прокормителей для этих клещей, что и определяет резервуары и источники инфекций. Помимо функционирования природных («дикие» и «антропоургические») очагов КЭ и КБ, в условиях мегаполиса формируются своеобразные антропоургические очаги, приуроченные к парковым, пригородным, дачным территориям крупных городов («городские» очаги) [3, 4].

В Санкт-Петербурге из 18 административных территорий имеется 6 эндемичных по КЭ и КБ районов [5], в Ленинградской области — все районы. По существу мегаполис и Ленинградская область — это часть единой природной системы, в условиях которой обитает 90 видов переносчиков, включая 6 видов иксодовых клещей. Прокормителями клещей являются более 35 видов млекопитающих, в

proportion of non-erythematous forms of Lyme borreliosis in 2011–2015 compared with the 2006–2010 observation period increased almost 1,5-fold mainly forms, including those with co-infection. The IgM seropositivity rate in the dynamics of the disease testifies to the incomplete rehabilitation of patients.

Conclusion. The clinical and epidemiological characteristics of TBE, Lyme borreliosis and combined infection in the North-West region of Russia, with the example of St. Petersburg, have certain distinctive features. The reasons for the revealed features need further study.

Key words: tick-borne encephalitis (TBE), Lyme borreliosis, co-infection, clinical-epidemiological features.

том числе 14 видов грызунов, 11 видов хищников и других животных [6]. Наличие единой природной среды, в которой обитают животные, переносчики — резервуары инфекций, способствует распространению клещевого энцефалита, боррелиозов и, при наличии сочетаний возбудителей в переносчиках, — возникновению сочетанных инфекций.

Ко-инфекция и ко-трансмиссия патогенов имеют важное значение для органов здравоохранения любой страны [7], однако в Европе основное беспокойство вызывают ко-инфекция и ко-трансмиссия боррелиозов со спирохетами, бартонеллами, бабезиями, анаплазмами, другими патогенами и меньшую озабоченность — с клещевым энцефалитом [8, 9]. В ряде работ из Европы о связи клещевого энцефалита и болезни Лайма вообще не упоминается [10].

КЭ и КБ в России и Санкт-Петербурге в клинко-патогенетическом аспекте масштабно изучались и освещены в трудах А.Н. Алексеева и др. [2], Э.И. Коренберга и др. [11,12,13], Ю.В. Лобзина и др. [14, 15], Н.В. Скрипченко и др. [16]; А.Н. Ускова и С.С. Козлова [17] и других исследователей по материалам отдельных территорий Северо-Западного и других регионов России. Клинические аспекты и параллели двух инфекций изучены достаточно хорошо [18–20], а эпидемиологические характеристики сочетанной инфекции, вызванной вирусом клещевого энцефалита и боррелиями, анализировались недостаточно из-за отсутствия регистрации сочетанных заболеваний.

Цель исследования — провести сравнительный эпидемиологический анализ и выявить эпидемиологические и клинические особенности клещевого энцефалита и боррелиоза как моно- и сочетанных инфекций в Санкт-Петербурге.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели были изучены все случаи КЭ и КБ, зарегистрированные как моно-, и сочетанные инфекции в отделе учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии Санкт-Петербурга за 2006–2017 гг. Всего за 12 лет зарегистрировано 718 случаев КЭ, 4353 случая КБ и 127 заболеваний сочетанной инфекцией. Введение в практику регистрации инфекций системы автоматизированного учета «САУ-инфекция» в 2006 г. позволило с помощью специальной программы выявлять сочетанные случаи заболевания КЭ, КБ и другими природно-очаговыми зоонозными инфекциями. Для анализа клинических параметров проанализировано 144 истории болезни больных КЭ за 2014–2016 гг., 286 историй болезни КБ. Кроме того, изучено 43 истории болезни сочетанной инфекции (КЭ+КБ). Статистическая обработка материала осуществлялась стандартными статистическими методами. Расчеты части показателей, характеризующих как моно-, так и сочетанные инфекции, осуществлялись на 1000 лиц, обратившихся за медицинской помощью в связи с присасыванием клещей.

Результаты и обсуждение

Многолетняя динамика заболеваемости КЭ, КБ представлена на рисунке 1.

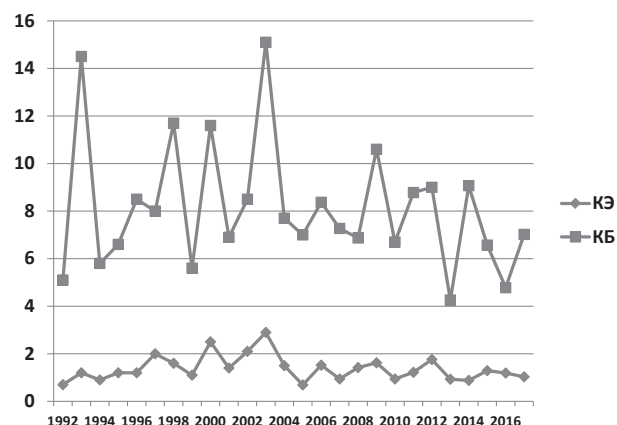


Рис. 1. Многолетняя динамика заболеваемости КЭ и КБ в Санкт-Петербурге в 1992–2017 гг. (показатели на 100 000 населения)

Показатели заболеваемости КЭ колебались от 0,88 до 2,9 на 100 000 населения и не имели выраженной тенденции к росту или снижению. Окончание 1990-х гг. и начало 2000-х гг. было более неблагоприятным. На фоне относительно низкой заболеваемости КЭ инцидентность КБ в 4–10 раз в отдельные годы превышала таковую КЭ. Она давала большие размахи с середины 1990-х гг. — начала 2000-х гг. Отмечены синхронные подъемы и спады сравниваемых инфекций, свидетельствующие, по-видимому, о колебаниях уровней зараженности переносчиков и их резервуарных хозяев.

Проведен анализ частоты выявления клещевого энцефалита, боррелиоза в моно- и сочетанном варианте с 2006 по 2017 г. в зависимости от числа обратившихся за медицинской помощью по факту присасывания клещей (табл.1).

Таблица 1

Заболеваемость КЭ, КБ и СИ в Санкт-Петербурге среди пациентов, обратившихся после присасывания клещей, в 2006–2017 гг. (на 1000)

Год	Число пострадавших от присасывания клещей	Клещевой энцефалит		Клещевой боррелиоз		Сочетанная инфекция	
		абс.	На 1000	абс.	На 1000	абс.	На 1000
2006	10 562	70	6,6	384	36,3	16	1,51
2007	9 734	43	4,4	334	34,3	20	0,20
2008	9 575	65	6,8	314	32,8	15	1,56
2009	16 265	74	4,5	489	30,1	15	0,92
2010	11 725	43	3,7	309	26,3	5	0,43
2011	14 052	60	4,3	452	30,7	7	0,50
2012	19 768	87	4,4	446	22,6	11	0,55
2013	10 597	47	4,4	214	20,2	6	0,56
2014	12 552	46	3,7	471	37,5	16	1,27
2015	18 803	67	3,6	341	18,1	12	0,63
2016	12 341	62	5,0	250	20,2	4	0,32
2017	12 594	54	4,3	369	29,3	9	0,71

Сопоставление подъемов и спадов заболеваемости КЭ, КБ по официальной регистрации и сочетанных форм с числом заболевших среди обратившихся с присасываем клещей людьми свидетельствует об определенной синхронности между этими явлениями. Это в большей степени касается клещевого боррелиоза и сочетанной инфекции. Для сопоставления тенденций мы не смогли сравнить данные по Санкт-Петербургу с другими городами и территориями из-за отсутствия их в научных публикациях.

В половой структуре больных КЭ в 57,8% случаев преобладали мужчины, что отмечалось и ранее большинством исследователей [21]. Среди всех возрастных групп доля детей составила 13,5%, взрослых — 84,1%. Среди детей и взрослых до 40 лет, как при КБ, так и при СИ, преобладали лица мужского пола. У больных лиц среднего (40–49 лет) и пожилого возраста (50 лет и старше) доля женщин увеличилась с 47,4 до 62,6%, что подтверждается и другими авторами [22]. При сочетанных формах преобладали лица мужского пола (61,4%) преимущественно старше 50 лет (48%).

Возрастные характеристики больных КЭ были следующими: дети составляли 13,5%, взрослые лица трудоспособного возраста (20–59 лет) — 59,4%, пожилые — 23,8%. Доли заболевших клещевым боррелиозом и сочетанной инфекцией (КЭ+КБ) в указанных возрастах были равны: 14,3–50,6 и 32,6% и 10,2–57,4 и 28,3% соответственно. Таким образом, существенных отличий в доле больных КЭ, КБ и СИ в возрастном аспекте не выявлено, за исключением того, что 1/3 заболевших боррелиозом относилась к группе 60 лет и старше в основном за счет женщин.

Риск заражения изучаемыми инфекциями, по

данным эпидемиологического анамнеза, был преимущественно связан с пребыванием людей в Ленинградской области или на сопредельных территориях. Таким образом, по сути заболевания носили завозной характер (табл. 2).

Доля заражений при присасывании клещей варьировала от 62,9 до 78%, доля неустановленного заражения колебалась от 20,0 до 37,1%. Лишь в одном случае установлен пищевой путь заражения. Первое место по локализации заражения клещевым энцефалитом принадлежит Ленинградской области и прилегающим к ней территориям — Псковской, Архангельской, Новгородской и Вологодской областям. В 8 случаях заражение произошло в странах ближнего (Казахстан, Эстония) и дальнего зарубежья (Финляндия — 2 случая, Турция — 2 случая, Египет, Вьетнам).

Предполагаемые источники и места заражения КЭ больных Санкт-Петербурга в 2014–2016 гг. (в абс. числах и %) по материалам Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина представлены в таблице 3.

Из представленного материала следует вывод о том, что в мегаполисе клещевой энцефалит в 98,0% случаев имеет завозной характер, преимущественно из Ленинградской области и близлежащих областей. На долю Ленинградской области приходится 61,4% завозов, на долю других территорий — 30,0%. Следует отметить определенное значение завозов из других стран ближнего и дальнего зарубежья.

Заражение клещевым боррелиозом (болезнью Лайма) у больных из мегаполиса происходило на тех же территориях, что и КЭ (табл. 3) и с аналогичной частотой. Отличительными особенностями

Таблица 2

Источники и пути инфицирования вирусом клещевого энцефалита

Год	Количество больных	Источники инфицирования			Предполагаемые места инфицирования				
		Присасывание клещей	Пищевой путь	Не установлены	Ленинградская область	Другие территории	Другие государства	Санкт-Петербург	Не установлены
абс 2014%	27	17	—	10	16	10	1	—	—
	100,0	62,9	—	37,1	59,2	37,0	4,0	—	—
абс 2015 %	63	42	—	21	38	19	5	—	1
	100,0	66,6	—	33,4	60,3	30,2	7,9	—	1,6
абс 2016 %	50	39	1	10	32	13	2	2	1
	100,0	78,0	2,0	20,0	64,0	26,0	4,0	4,0	2,0
абс Итого %	140	98	1	41	86	42	8	2	2
	100,0	70,0	0,71	29,3	61,4	30,0	5,7	1,4	1,4

Таблица 3

Места заражения основными формами клещевого боррелиоза мужчин и женщин – жителей Санкт-Петербурга в 2014–2016 гг. по данным Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина

Пол	Санкт-Петербург		Ленинградская область		Другие территории РФ		За рубежом	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	7	6,0	80	68,4	26	22,2	4	3,4
Женщины	6	4,3	96	69,6	23	16,7	13	9,4
ВСЕГО	13	5,1	176	69,0	49	19,2	17	6,7

ми КБ от КЭ являлись более низкий удельный вес заражений на других территориях России (19,2% против 30,0%) и несколько большие показатели удельного веса заражений в Ленинградской области и Санкт-Петербурге. Сочетанные формы КЭ и КБ в Санкт-Петербурге были представлены в 53,5% случаев мужчинами и в 46,5% — женщинами. Заражение ими в 48,8% случаев произошло также в районах Ленинградской области и в 41,9% — на других территориях Северо-Западного региона и России в целом, а также в 2 случаях зарубежного туризма (Чехия и Словения). Отличительной особенностью сочетанных инфекций явилось то, что выявлено увеличение доли заражений на других территориях России. Исследование клещей на вирус- и боррелиаформность осуществлено по анализу изучения 171 особи переносчиков (табл. 4.). Частота выявления того или иного патогена у клещей коррелировала с диагнозом. Среди больных с установленным диагнозом клещевого энцефалита вирус КЭ выявлен у 87,5% исследованных переносчиков, а среди пациентов с диагнозом клещевого боррелиоза боррелии обнаружены у 81,6% клещей. Таким образом, прослеживается связь между фактом выявления присасывания клеща, его вирус- и боррелиаформностью и диагнозом заболевания. Высокая частота выявления вируса КЭ и боррелий из клещей, снятых с пациентов с соответствующими диагнозами, свидетельствует о важности исследования переносчиков для диагностики заболеваний при первичном обращении за медицинской

помощью. Сочетанное присутствие ВКЭ и КБ обнаружено у 27% клещей, снятых с пациентов с подтвержденным КЭ, и лишь в 4,8% — с подтвержденным боррелиозом. При сочетанной инфекции у 66,7% исследованных клещей определялся ВКЭ. Как правило, выявление патогенов происходило у пострадавших от нападения клещей в пределах Ленинградской области. Исследования, проведенные в Нидерландах, показали, что у половины присосавшихся клещей, удаленных с людей, были выявлены патогены, включая 29% боррелий, а также неозрихий, анаплазм, бабезий и др. [24].

Проведен анализ сезонного распределения заболеваний КЭ, КБ и сочетанной инфекцией (рис. 2).

Сезонное распределение сравниваемых инфекций свидетельствует о полной синхронности основных форм клещевого энцефалита и его сочетаний с боррелиозом. Пик сезонного повышения

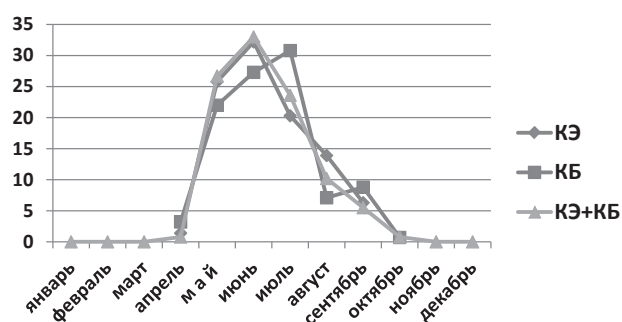


Рис. 2. Помесячная динамика КЭ, КБ и СИ в Санкт-Петербурге (в % к годовому итогу)

Таблица 4

Частота выявления вируса клещевого энцефалита и боррелий у клещей

Диагноз, установленный в стационаре	Количество больных	Количество исследованных клещей		Выявлены в абс. числах и в % к числу исследованных		
		абс	%	КЭ	КБ	КЭ+КБ
Клещевой энцефалит	142	40	28,2	35 87,5	12 30,0	11 27,5
Клещевой боррелиоз	286	125	43,7	10 8,0	102 81,6	6 4,8
КЭ+КБ	43	6	13,9	4 66,7	1 16,7	1 16,7

заболеваемости приходился на июнь, затем наблюдалось ее снижение. На этом фоне заболевания клещевым боррелиозом продолжали повышаться и достигли пика в июле, то есть спустя месяц после пика КЭ, а затем стали интенсивно снижаться синхронно с другими инфекциями. Указанная динамика определялась безэритемными формами клещевого боррелиоза (рис. 3).

Структура клинических форм КЭ в 2014 – 2016 гг. в Санкт-Петербурге в зависимости от пола представлена в таблице 5.

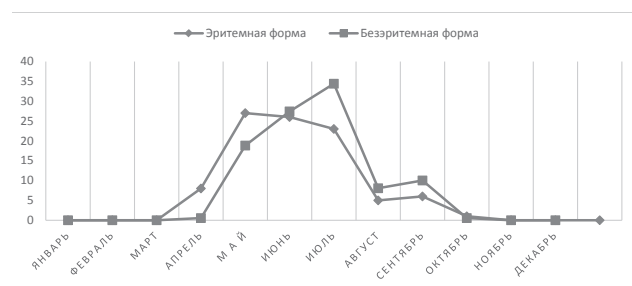


Рис. 3. Помесячная динамика различных форм клещевого боррелиоза в Санкт-Петербурге

В целом, среди клинических форм КЭ преобладали менингеальная и лихорадочная формы. Их доля суммарно составляла 64,6%. Установлено суммарное превалирование доли менингеальной, менингоэнцефалитической форм КЭ у мужчин по сравнению с женщинами, за исключением субклинической формы, которая чаще встречалась у женщин. Регистрация указанных форм стала возрастать с 2012 г. с 4,4% в 2006 – 2010 гг. и достигла 19,2% за последние пять лет. Следовательно, изменение структуры клинических форм клещевого энцефалита в городе произошло за счет женской части популяции. Следует также отметить перенесение мужчинами более тяжелых форм КЭ: менингеальной и менингоэнцефалитической.

Структура клинических форм клещевого боррелиоза в Санкт-Петербурге представлена в таблице 6. Для выявления изменений в структуре и в динамике сравнены два периода: 2006 – 2010 гг. и 2011 – 2015 гг.

Как видно из таблицы 6, болезнь Лайма проявлялась в основном эритемными и реже безэритемными формами, которые в структуре всех форм составили 64,2% и 31,0%. Наиболее тяжелые ме-

Таблица 5

Структура клинических форм КЭ в зависимости от пола

Год	Пол	Число больных	Клинические формы клещевого энцефалита					
			Лихорадочная, абс.	Менингеальная, абс.	Менингоэнцефалитная, абс.	Субклиническая, абс.	Прочие, абс.	
		абс.	%					
2014	Муж.	19	61,3	4	5	3	7	—
	Жен.	12	38,7	3	4	2	3	—
2015	Муж.	38	60,3	10	16	8	4	—
	Жен.	25	39,7	10	9	2	3	1
2016	Муж.	29	58,0	10	12	5	2	—
	Жен.	21	42,0	4	6	1	8	2
Всего	Муж.	86	59,7	24	33	16	13	—
		100%		27,9	38,4	18,6	15,1	—
	Жен.	58	40,3	17	19	5	14	3
		100%		29,3	32,7	8,6	24,1	5,2
	Итого	144	100,0	41	52	21	27	3
				28,5	36,1	14,6	18,7	2,1

Таблица 6

Клинические формы клещевого боррелиоза в зависимости от периода наблюдения (по данным регистрации)

Клинические формы	I период (2006 – 2010 г)		II период (2011 – 2015 г)		Сумма периодов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Эритемная	1151	69,25	1063	59,52	2214	64,21
Безэритемная	415	24,97	653	36,56	1068	30,97
Менингеальная	50	3,02	45	2,52	95	2,76
Менингоэнцефалитическая	12	0,72	2	0,11	14	0,41
Прочие	34	2,04	23	1,29	57	1,65
Итого	1662	100,0	1786	100,0	3448	100,0

нингеальные и менингоэнцефалитические формы во втором периоде встречались примерно в 3% случаев. При сравнении доли различных клинических форм по периодам наблюдения отмечается увеличение безэритемных форм и снижение удельного веса указанных наиболее тяжелых форм во втором периоде. Отмеченные изменения могут свидетельствовать, с одной стороны, об улучшении диагностики, а с другой — о трансформации взаимоотношений, произошедших в системе паразит — хозяин. Вместе с тем, увеличение доли безэритемных форм в последнее время может способствовать, по мнению некоторых исследователей [23], хронизации инфекционного процесса иксодовых боррелиозов.

Сочетанные заболевания клещевым энцефалитом и боррелиозом рассмотрены на когорте из 43 больных по материалам истории болезни Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. Сопоставление клинических форм того и другого заболевания представлено в таблице 7.

Анализ материалов таблицы 7 свидетельствует о своеобразных сочетаниях клинических форм клещевого энцефалита и боррелиоза. Во-первых, при оценке итоговых показателей КЭ 32,6% и 30,2% больных представлены лихорадочными и субклиническими формами, которые сочетаются с 34,9% пациентов, имеющих безэритемные формы боррелиоза, и 25,6% — эритемные. В то же время 32,5% больных тяжелыми формами КЭ (менингеальная и менингоэнцефалитическая) в 45,2% случаев ассоциированы с безэритемной формой КБ. В целом, 32,6% форм КЭ с поражением ЦНС связаны с боррелиозом, из них в 45,2% ассоциированы с безэритемной формой КБ. Создается впечатление, что сочетанная инфекция в этом варианте протекает чаще при отсутствии эритемы, обусловленной боррелиозом, но доля менингеальных и менингоэнцефалитических форм при этом не уменьшается по сравнению с моноинфекцией КЭ.

Диагностика рассматриваемых инфекций в практическом исполнении основывается на обнаружении специфических антител класса IgM и IgG в динамике болезни и реже — с помощью ПЦР. Раннее подтверждение диагноза — важная диагностическая процедура, имеющая значение для своевременного назначения лечения, определения прогноза и исхода заболевания. Особенно это важно при клещевом боррелиозе, в патогенезе, течении и завершении которого имеет место возможный хронический компонент инфекции. Частое отсутствие мигрирующей эритемы в острый период болезни затрудняет диагностику, максимально ранняя выписка больных, непродолжительное лечение или его отсутствие могут способствовать развитию хронической инфекции. С этой целью нами предпринята оценка коэффициентов серопозитивности (КС) в динамике обследования у 113 больных клещевым энцефалитом, 286 больных клещевым боррелиозом, включая 98 пациентов с эритемной и 188 — с безэритемной формами. Кроме того, КС изучены у 43 больных сочетанной инфекцией в динамике наблюдения за пациентами. КС использован как вероятный количественно-оценочный критерий, свидетельствующий о наличии иммуноглобулинов класса IgM или IgG в сыворотке пациентов и их изменениях в динамике в различных группах больных. Результаты указанной оценки представлены в таблице 8.

Сопоставление частоты обнаружения IgM в сравниваемых группах свидетельствует о существенных различиях показателей. При КЭ они значительно выше, чем при КБ и СИ, включая и средние значения КС. Сопоставление частотных показателей и их средних значений при первом и втором обследовании показывает отсутствие различий в показателях. Частота положительных результатов обнаружения IgM при втором исследовании больных КБ выше, чем при первом, что также наблюдалось и при сочетанной инфекции.

Таблица 7

Взаимоотношения клинических форм КЭ и КБ при сочетанной инфекции

Клинические формы клещевого энцефалита	Клинические формы боррелиоза						Итого	
	Безэритемная		Эритемная		Субклиническая			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лихорадочная	10	71,4	4	28,6	—		14	32,6
Субклиническая	5	46,1	7	53,8	1		13	30,2
Менингеальная	7	22,6	—		—		7	16,3
Менингоэнцефалитическая	7	22,6	—		—		7	16,3
Очаговая	1	3,22	—		—		1	2,3
Латентная	1	3,22	—		—		1	2,3
Итого	31	72,1	11	25,6	1	2,3	43	100,0

Таблица 8

Частота выявления IgM и средние значения КС у больных различных групп в динамике обследования

Группы больных	Количество обследованных	Обследованы на	1-е обследование		2-е обследование	
			% положительных результатов	Средние значения КС	% положительных результатов	Средние значения КС
Клещевой энцефалит	113	Клещевой энцефалит	76,9	7,18 [0 – 17,2]	77,9	6,82 [0 – 18,7]
		Клещевой боррелиоз	1,5	0,44 [0 – 1,04]	0	0,44 [0 – 0,86]
Клещевой боррелиоз	286	Клещевой боррелиоз	34,5	2,13 0,13 – 10,5	45,8	2,61 0,35 – 10,5
		Клещевой энцефалит ^{х)}	2,02	–	0	0
Сочетанная инфекция	43	Клещевой боррелиоз	44,2	1,93 0,22 – 10,5	54,8	2,56 0,16 – 13,3
		Клещевой энцефалит ^{х)}	86,0	0	84,0	0

^{х)} Характеризуется только % положительных результатов обнаружения IgM. Конкретные показатели КС в историях болезни не были представлены.

Сочетанная инфекция по показателям частоты обнаружения IgM занимает промежуточное положение между КЭ и КБ. Средние значения КС при первом и втором обследовании примерно одинаковы с КБ, но существенно ниже, чем при КЭ. Коэффициент серопозитивности у больных клещевым боррелиозом, переносящих эритемные формы, в динамике по неделям с момента заболевания имел существенные различия. Средние значения КС IgM у больных, начиная со второй недели болезни, были выше на 10,0 – 63,3%, чем у пациентов с безэритемной формой.

Средние значения КС IgM у больных СИ зависели от срока обследования с момента начала заболевания или присасывания клеща (табл. 9).

Выявлены две взаимосвязанные тенденции нарастания средних значений коэффициентов серо-

позитивности IgM и IgG в динамике обследования больных клещевым боррелиозом в сочетании с клещевым энцефалитом. Увеличение КС происходило до 5-й недели, и на этом сроке резко возрастали КС IgG. Возможно, такая динамика имеет диагностическое и прогностическое значение.

При анализе продолжительности лечения больных КЭ, КБ и СИ (табл. 10) выявлены существенные колебания показателя, зависящие от различных нозоформ и клинических форм инфекции.

Как видно из таблицы 10, средний койко-день наиболее высок при тяжелых формах клещевого энцефалита и безэритемных формах клещевого боррелиоза, сопровождающихся неврологическими и артралгическими синдромами.

За 11-летний период среди больных с клещевым энцефалитом умерло 14 человек, в том числе двое

Таблица 9

Динамика средних значений КС IgM и IgG при СИ по неделям с момента заболевания или присасывания клеща

Показатели	Недели с момента заболевания или укуса клещем				
	1 нед.	2 нед.	3 нед.	4 нед.	5 нед.
Боррелиоз					
Количество исследованных сывороток	7	15	16	16	5
Средние значения КС IgM и их колебания	1,15 [0,27 – 2,3]	1,63 [0,22 – 6,1]	2,85 [0,22 – 10,6]	3,55 [0,35 – 13,3]	1,72 [0,60 – 3,15]
Средние значения КС IgG и их колебания	0,28 [0,16 – 0,52]	0,55 [0,14 – 2,4]	1,15 [0,15 – 5,66]	1,7 [0,18 – 10,6]	3,57 [0,55 – 10,1]
Клещевой энцефалит					
Количество исследованных сывороток	7	15	16	10	3
% положительных результатов обнаружения IgM	100,0	73,3	62,5	40,0	0

Таблица 10

Средний койко-день лечения больных КЭ, КБ и СИ

Нозоформы	Количество больных	Средний койко-день, в том числе при различных клинических формах
Клещевой энцефалит	63	Всего — 18,1 дня Субклиническая форма — 7,6 [1–15] Лихорадочная — 12,5 [3–28] Менингеальная — 22,8 [14–35] Менингоэнцефалитическая — 26,1 [11–50]
Клещевой боррелиоз	286	Всего — 11,7 дня Эритемная форма — 9,34 [1–25] Безэритемная — 13,87 [1–120] Эритемная форма с неврологическими и артралгическими симптомами — 23,3 [4–44]
Сочетанная инфекция (КЭ + КБ)	43	Всего — 18,7 дня [3–87]

с сочетанием онкозаболевания, один — с ВИЧ-инфекцией. Показатель летальности в среднем за указанный период составил 1,3%.

Заключение

Клещевые инфекции до сих пор являются важной социально значимой проблемой, обусловленной широким спектром патогенов, ее вызывающих, стабильной заболеваемостью при благоприятных природно-климатических и социальных условиях, недостаточной эффективностью профилактических и противоэпидемических мероприятий в рамках эпидемиологического надзора [4, 11, 13, 25].

Важной особенностью клещевых иксодовых инфекций является возможность возникновения разнообразных сочетанных заражений людей как результат микст-зараженности иксодовых клещей и их резервуарных хозяев [11].

Северо-Западный регион Российской Федерации является неблагополучным по клещевому энцефалиту и боррелиозам. Это неблагополучие проявляется и в мегаполисе, каким является Санкт-Петербург.

Проведен сравнительный эпидемиологический и клинический анализ клещевого энцефалита, клещевого боррелиоза и их сочетаний в Санкт-Петербурге за 12-летний период. Выявлены определенные эпидемиологические и клинические особенности.

Многолетняя динамика заболеваемости КЭ и КБ не имела выраженных тенденций к росту или снижению, характеризовалась определенными синхронными колебаниями. Так же, как и на многих территориях страны, выявлен приоритет мужчин над женщинами, сдвиг заболеваемости вправо на старшие возраста. Риск заражения был

преимущественно связан с пребыванием людей на садово-огородных участках в Ленинградской области или на отдыхе на сопредельных территориях, а заболевания носили завозной характер. Отличительными особенностями КБ от КЭ являлись более низкий удельный вес заражений на других территориях России по сравнению с Ленинградской областью. Среди больных с установленным диагнозом клещевого энцефалита вирус КЭ и боррелии выявлены у 87,5–81,6% исследованных переносчиков, снятых с больных с установленным диагнозом КЭ и КБ. Таким образом, прослеживается связь между фактом вирусо- и боррелиафорности клещей и диагнозом заболевания. Сочетанное присутствие ВКЭ и КБ обнаружено у 27% клещей, снятых с пациентов с подтвержденным КЭ, и лишь в 4,8% — с подтвержденным боррелиозом. При сочетанной инфекции у 66,7% исследованных клещей определялся ВКЭ.

Сезонное распределение сравниваемых инфекций свидетельствует о полной синхронности клещевого энцефалита и его сочетаний с боррелиозом. На фоне пика клещевого энцефалита в июне число больных боррелиозом продолжает повышаться и достигает максимума в июле, а затем интенсивно снижается синхронно с другими инфекциями. Указанная динамика определялась безэритемными формами боррелиоза.

Установлено суммарное превалирование доли менингеальной, менингоэнцефалитической форм КЭ у мужчин по сравнению с женщинами, за исключением субклинической формы, которая чаще встречалась у женщин. Регистрация последней стала возрастать с 2012 г. Доля безэритемных форм боррелиоза в 2011–2015 гг. по сравнению с 2006–2010 гг. увеличилась почти в 1,5 раза, в том числе и при сочетанной инфекции. Отсутствие мигрирую-

щей эритемы в острый период болезни, максимально ранняя выписка больных, непродолжительное лечение или его отсутствие могут способствовать развитию хронической инфекции [23]. Использование коэффициента серопозитивности (КС) как показателя полуколичественного наличия иммуноглобулинов класса IgM или IgG в сыворотке пациентов и их изменения в динамике позволит оценить характер течения болезни и ее прогноз.

Выявленные особенности клещевых болезней, причины их распространения в мегаполисе нуждаются в дальнейшем изучении с целью совершенствования профилактических мероприятий.

Литература

1. Инфекции, передающиеся иксодовыми клещами, в Северо-Западном Федеральном округе России // Аналитический обзор. — СПб, 2008. — 120 с.
2. Алексеев, А.Н. Клинические и паразитологические аспекты взаимодействия возбудителей клещевых инфекций: боррелиоза и клещевого энцефалита / А.Н. Алексеев // Журнал инфекционной патологии. — 1996. — № 4. — С. 5—14.
3. Бахвалова, В.Н. Биоразнообразие вируса клещевого энцефалита в иксодовых клещах и мелких млекопитающих на территории Новосибирской области / В.Н. Бахвалова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2015. — Т. 13, № 4. — С. 15—21.
4. Малеев, В.В. Современные эпидемиологические аспекты клещевых трансмиссивных инфекций в Ярославской области / В.В. Малеев, И.Г. Ситников, Е.С. Алешковская // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2015. — № 3. — С. 4—10.
5. Рахманова, А.Г. Профилактика клещевого энцефалита и иксодовых клещевых боррелиозов в условиях мегаполиса / А.Г. Рахманова [и др.] // Труды всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала». — СПб, 2015. — Т. 10, ч. 1. — С. 404—405.
6. Медведев, С.Г. Биологические риски развития агломерации Санкт-Петербурга и Ленинградской области / С.Г. Медведев [и др.] // Ученые записки Российского государственного гидрометеорологического университета. — 2016. — № 43. — С. 222—235.
7. Diuk Wasser M.A. Coinfection by ixodes Tick-Borne Patogens: Ecological, Epidemiological and Clinical Consequences / E. Vannier, P.J. Krause // Trends Parasitol. — 2016 — №32. — p. 30-42.
8. Castro L.R. Molecular detection of Rickettsia, Borrelia, and Babesia species in Ixodes ricinus sampled in northeastern, central, and insular areas of Italy / S. Gabrielli, A. Iori et al. // Exp Appl Accarol. — 2015. — № 66. — p. 443-452.
9. Swanson S.J. Coinfections acquired from ixodes ticks / D. Neitzel, K.D. Reed, E.A. Belongia // Clin Microbiol Rev. — 2006. — №19 (4). — p. 708-727.
10. Raileanu C. Borrelia diversity and co-infection with other Tick borne Pathogens in Ticks. S. Moutailler, I. Pavel et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2017. — №7. — 36.
11. Коренберг, И.Э. Изучение и профилактика микстинфекций, передающихся иксодовыми клещами / И.Э. Коренберг // Вестник РАМН. — 2001. — №11. — С. 41—45.
12. Коренберг, И.Э. Природноочаговые инфекции, передающиеся иксодовыми клещами / И.Э. Коренберг, В.И. Помелова, Н.С. Осин. — М. 2013. — 464 с.
13. Коренберг, И.Э. Пути совершенствования эпидемиологического надзора за природно-очаговыми инфекциями / И.Э. Коренберг // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2016. — № 6. — С 18—29.
14. Лобзин, Ю.В. Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы) / Ю.В. Лобзин, А.Н. Усков, С.С. Козлов. — СПб: ООО «Изд-во «ФОЛИАНТ», 2000. — 156 с.
15. Лобзин, Ю.В. Клещевой энцефалит / Ю.В. Лобзин, В.В. Васильев // Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», Т. 2., 2011. — С. 429—439.
16. Скрипченко, Н.В. Современные представления о патогенезе иксодовых клещевых боррелиозов / Н.В. Скрипченко, А.А. Балинова // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 2. — С. 5—14.
17. Усков, А.Н. Иксодовые клещевые боррелиозы / А.Н.Усков, С.С. Козлов // Руководство по инфекционным болезням / под ред. Ю.В. Лобзина, К.В. Жданова. — СПб: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», Т. 2. 2011. — С. 567—582.
18. Алешковская, Е.С. Клинико-эпидемиологические аспекты смешанных клещевых инфекций в эндемичном районе / Е.С. Алешковская, Н.А. Благов, В.А. Базунова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 44—47.
19. Лепехин, А.В. Клинические аспекты ассоциированной инфекции — иксодового клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита / А.В. Лепехин [и др.] // Труды VI Российской-итальянской научной конференции «Инфекционные болезни: диагностика, лечение, профилактика». — СПб, 2000. — С. 4—12.
20. Миноранская, Н.С. Клинико-эпидемиологическая характеристика микст-инфекции клещевого боррелиоза и клещевого энцефалита в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, Е.И. Миноранская / Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 2. — С. 211—215.
21. Любезнова, О.Н. Клинико-эпидемиологические аспекты клещевого энцефалита в эндемичном регионе Европейской части России / О.Н. Любезнова, А.А. Бондаренко // Журнал инфектологии. — 2016. — Т. 8, № 2. — С. 32—39.
22. Авдеева, М.Г. Клинико-эпидемиологическая характеристика клещевого боррелиоза в Краснодарском крае / М.Г. Авдеева Д.Ю. Мошкова, Л.П. Ближняя // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2014. — № 1. — С. 4—11.
23. Миноранская, Н.С. Хроническое течение иксодовых клещевых боррелиозов в Красноярском крае / Н.С. Миноранская, А.Н. Усков, Е.И. Миноранская // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 2. — С. 36—42.
24. Jahfari S. Molecular detection of Tick Pathogens in Humans with Ticks Bite and Erythema Migrans in the Netherlands / Hofhuis A., Fonville M. et al. // PLOS Neglected Tropical Diseases. — 2016. — №10(10). — p. 1—15.
25. Платонов, А.Е. Природно-очаговые инфекции в XXI веке в России / А.Е. Платонов, Л.С. Карань, С.Б. Гаранина // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2009. — № 2. — С. 30—35.

References

1. Infekcii, peredajushhiesja iksodovymi kleshhami, v Severo-Zapadnom Federal'nom okruge Rossii // Analiticheskij obzor. — Spb, 2008. — 120 s.
2. Alekseev A.N. Klinicheskie i parazitologicheskie aspekty vzaimodejstviya vozbuditelej kleshhevyyh infekcij: borrelioz i kleshhevogo jencefalita // Zhurnal infekcionnoj patologii. — 1996. — №4. — S. 5-14.

3. Bahvalova V.N. Bioraznoobrazie virusa kleshhevoogo jencefalita v iksodovyh kleshhah i melkih mlekopitajushhih na territorii Novosibirskoj oblasti / V.N. Bahvalova, G.S. Chicherina, V.V. Panov i dr // Infekcionnye bolezni. — 2015. — T.13, № 4. — S. 15 — 21.
4. Maleev V.V. Sovremennye jepidemiologicheskie aspekty kleshhevyh transmissivnyh infekcij v Jaroslavskoj oblasti / V.V. Maleev, I.G. Sitnikov, E.S. Aleshkovskaja // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2015. — № 3. — S.4 — 10.
5. Rahmanova A.G. Profilaktika kleshhevoogo jencefalita i iksodovyh kleshhevyh borreliozov v uslovijah megapolisa / A.G. Rahmanova, N.Ja Shherbak, E.V. Kozlovskaja i dr. // Trudy vsrossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala». — SPb, 2015. — T.10, ch.1. — S 404 — 405.
6. Medvedev S.G. Biologicheskie riski razvitiya aglomeracii Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti / S.G. Medvedev, A.O. Shapar', L.A. Grigor'eva i dr. // Uchenye zapiski Rossijskogo gosudarstvennogo gidrometeorologicheskogo universiteta. — 2016. — №43. — S. 222 — 235.
7. Diuk Wasser M.A. Coinfection by ixodes Tick-Borne Patogens: Ecological, Epidemiological and Clinical Consequences / E. Vannier, P.J. Krause // Trends Parasitol. — 2016 — №32. — p. 30-42.
8. Sastro L.R. Molecular detection of Rickettsia, Borrelia, and Babesia species in Ixodes ricinus sampled in northeastern, central, and insular areas of Italy / S. Gabrielli, A. Iori et al. // Exp Appl Accarol. — 2015. — № 66. — p. 443-452.
9. Swanson S.J. Coinfections acquired from ixodes ticks / D. Neitzel, K.D. Reed, E.A. Belongia // Clin Microbiol Rev. — 2006. — №19 (4). — p. 708-727.
10. Raileanu C. Borrelia diversity and co-infection with other Tick borne Pathogens in Ticks. S. Moutailler, I. Pavel et al. // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. — 2017. — №7. — 36.
11. Korenberg I.Je. Izuchenie i profilaktika mikstinfekcij, peredajushhihsja iksodovymi kleshhami / I.Je.Korenberg // Vestnik RAMN. — 2001. — №11. — S.41 — 45.
12. Korenberg I.Je. Prirodnoochagovye inekcii, peredajushiesja iksodovymi kleshhami/ I.Je. Korenberg, V.I. Pomelova, N.S. Osin. / M. 2013. — 464 s.
13. Korenberg I.Je. Puti sovershenstvovaniya jepidemiologicheskogo nadzora za prirodno-ochagovymi infekcijami / I.Je. Korenberg // Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika. — 2016. — № 6. — S 18-29.
14. Lobzin Ju.V. Lajm-borrelioz (iksodovye kleshhevye borreliozy) / Ju.V. Lobzin, A.N. Uskov, S.S. Kozlov / — SPb: OOO «Izd-vo « FOLIANT». — 2000. — 156 s.
15. Lobzin Ju.V. Kleshhevoj jencefalit / Ju.V. Lobzin, V.V. Vasil'ev // Rukovodstvo po infekcionnym boleznam; pod red. Ju.V. Lobzina, K.V. Zhdanova. — SPb.: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT», T. 2., 2011. — S. 429— 439.
16. Skripchenko N.V. Sovremennye predstavlenija o patogenezе iksodovyh kleshhevyh borreliozov / N.V.Skripchenko, A.A. Balinova // Zhurnal infektologii. — 2012. — T.4. № 2. — S 5 — 14.
17. Uskov A.N., Kozlov S.S. Iksodovye kleshhevye borreliozy / A.N.Uskov, S.S. Kozlov // Rukovodstvo po infekcionnym boleznam; pod red. Ju.V. Lobzina, K.V. Zhdanova. — SPb: OOO «Izdatel'stvo FOLIANT», T. 2. 2011. — S. 567 — 582.
18. Aleshkovskaja ES. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty smeshannyh kleshhevyh infekcij v jendemichnom rajone / E.S. Aleshkovskaja, N.A. Blagov, V.A. Bazunova / Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2013. — T. 5, № 1. — S 44 — 47.
19. Lepehin A.V. Klinicheskie aspekty asociirovannoi infekcii — iksodovogo kleshhevoogo borreliozia i kleshhevoogo jencefalita / A.V. Lepehin, L.V. Lukashova , E.V. Portnjagina , E.S. Koshhevec // Trudy VI Rossijskoj-ital'janskoj nauchnoj konferencii «Infekcionnye bolezni: diagnostika, lechenie, profilaktika». — SPb, 2000. — S. 4-12.
20. Minoranskaja N.S. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika mikst-infekcii kleshhevoogo borreliozia i kleshhevoogo jencefalita v Krasnojarskom Krae / N.S. Minoranskaja, E.I. Minoranskaja / Kazanskij medicinskij zhurnal. — 2013. — T. 94, №2. — S. 211 — 215.
21. Ljubeznova O.N., Bondarenko A.L. Kliniko-jepidemiologicheskie aspekty kleshhevoogo jencefalita v jendemichnom regione Evropejskoj chasti Rossii. / O.N.Ljubeznova ,A.L. Bondarenko / Zhurnal infektologii. — 2016. — T.8, № 2. — S. 32 — 39.
22. Avdeeva M.G. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika kleshhevoogo borreliozia v Krasnodarskom krae / M.G. Avdeeva D.Ju. Moshkova, L.P. Blizhnaja // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2014. — № 1. — S. 4 — 11.
23. Minoranskaja N.S. Hronicheskoe techenie iksodovyh kleshhevyh borreliozov v Krasnojarskom krae / N.S. Minoranskaja, A.N. Uskov, E.I. Minoranskaja // Zhurnal infektologii. — 2014. — T.6, № 2. — S. 36— 42.
24. Jahfari S. Molecular detection of Tick Pathogens in Humans with Ticks Bite and Erythema Migrans in the Netherlands / Hofhuis A., Fonville M. et al. // PLOS Neglected Tropical Diseases. — 2016. — №10 (10). — p. 1 — 15.
25. Platonov A.E. Prirodno-ochagovye infekcii v HHI veke v Rossii / A.E.Platonov, L.S. Karan', S.B. Garanina // Jepidemiologija i infekcionnye bolezni. — 2009.

Авторский коллектив:

Нечаев Виталий Владимирович — профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им И.И. Мечникова, д.м.н.; тел.: 8(812)315-40-48, e-mail: nechayev-tropica@mail.ru;

Яковлев Алексей Авенирович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор

Усков Александр Николаевич — заместитель директора Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н.; тел.: +7-921-953-16-39

Бобурина Людмила Егоровна — врач Клинической инфекционной больницы им С.П. Боткина; тел.: +7-905-228-28-18

Лаврова Наталья Владимировна — врач Клинической инфекционной больницы им С.П. Боткина; тел.: +7-921-302-40-88

Погромская Маргарита Николаевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-921-773-78-52.

Асланов Батырбек Исмаилович — профессор кафедры эпидемиологии, паразитологии и дезинфектологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н.; тел./факс: 8(812)543-13-21, e-mail: batyra@mail.ru

Шапарь Александр Олегович — заведующий паразитологическим отделом Центра гигиены и эпидемиологии; тел./факс: 8(812)272-07-89, e-mail: aleksandrshapar@mail.ru

Павленко Светлана Васильевна — заведующая клинико-диагностической лабораторией Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; тел.: +7-911-812-15-88.

Пожидаева Людмила Николаевна — врач-эпидемиолог, заведующая отделом учета и регистрации инфекционных и паразитарных заболеваний Центра гигиены и эпидемиологии; тел.: +7-921-300-15-75

Иванов Александр Константинович — врач-фтизиатр Противотуберкулезного диспансера № 12 Адмиралтейского района, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-826-80-48, e-mail: pargolovo@list.ru

Кравцова Анастасия Игоревна — студентка 6 курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-890-46-67

Лепник Сергей Александрович — студент 5 курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-931-542-88-27

Витович Елена Игоревна — студентка 5 курса медико-профилактического факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-911-177-65-61.

Федуляк Мария Ивановна — студентка 4 курса лечебного факультета Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: +7-921-389-61-49.

ЗНАЧЕНИЕ ЛАБОРАТОРНОГО МОНИТОРИНГА ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В АСПЕКТЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ЧРЕЗВЫЧАЙНЫХ СИТУАЦИЯХ БИОЛОГО-СОЦИАЛЬНОГО ХАРАКТЕРА

Е.В. Ланцов¹, А.В. Петров², С.В. Мощенко², А.А. Кузин¹, Г.В. Гончаров², Е.Н. Колосовская¹

¹ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

² 1002-й Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, Ростов-на-Дону, Россия

The value of laboratory monitoring of dangerous infectious diseases in the aspect of anti-epidemic protection in emergency situations of biological character

E.V. Lantsov¹, A.V. Petrov², S.V. Moshchenko², A.A. Kuzin¹, G.V. Goncharov², E.N. Kolosovskaya¹

¹ Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Saint-Petersburg, Russia

² 1002 Center of the state sanitary and epidemiological supervision, Rostov-on-don, Russia

Резюме

Важнейшим направлением в системе противоэпидемической защиты населения и военнослужащих от опасных инфекционных и природно-очаговых заболеваний является эпидемиологический мониторинг с обязательным использованием лабораторных методов обнаружения возбудителей и их маркеров. На отдельных территориях размещения воинских частей, входящих в состав Южного военного округа, существуют очаги природно-очаговых инфекций опасных инфекционных заболеваний (чума, туляремия, холера), а также природно-очаговых инфекций (клещевой энцефалит). В статье приведены результаты лабораторных исследований в рамках эпидемиологического мониторинга за опасными инфекционными и природно-очаговыми заболеваниями, которые могут быть использованы военно-медицинской службой как информационная основа для принятия решений по организации противоэпидемической защиты войск при возникновении на данных территориях чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера.

Ключевые слова: чрезвычайная ситуация биолого-социального характера, военная санитарно-профилактическая организация, лабораторный мониторинг, опасное инфекционное заболевание, особо опасная инфекционная болезнь, природно-очаговая инфекционная болезнь, природный эпидемический очаг, эпизоотический очаг.

Введение

Организация и проведение наблюдения, анализа, оценки и прогноза состояния среды обитания человека в интересах обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения и военнослужащих по опасным инфекционным заболеваниям в настоящее время научно обоснованы и нормативно закреплены Постановлением Прави-

Abstract

The most important direction in the system of anti-epidemic protection of the population and military personnel from dangerous infectious and natural focal diseases is epidemiological monitoring with the obligatory use of laboratory methods of detection of pathogens and their markers. On separate territories of placement of the military units which are a part of the southern military district, there are centers of natural and focal infections of dangerous infectious diseases (plague, tularemia, cholera). The article presents the results of laboratory studies during epidemiological monitoring of natural focal and dangerous infectious diseases, which can be used by the military medical service as an information basis for decision-making on the organization of anti-epidemic protection of troops in the event of emergency situations of biological and social nature in these areas.

Key words: emergency bio-social nature, military sanitation, organization, laboratory monitoring, infectious disease, dangerous infectious disease, endemic infectious disease, natural epidemic focus, an epizootic outbreak.

тельства РФ [3], а также требованиями нормативно-правовых документов Роспотребнадзора [2] и других ведомств (МО РФ, МЗ РФ, МЧС).

Вместе с тем, существует необходимость формирования новых задач по мониторингу опасных инфекционных заболеваний, обусловленная их глобальным распространением, появлением новых и возвращающихся инфекций, угрозой заноса

на эндемичные территории, обуславливающей риски возникновения чрезвычайных ситуаций (ЧС) биолого-социального характера [15]. Следует обратить внимание на появление ранее неизвестных эпидемиологических рисков, связанных с ЧС природного и техногенного характера, локальными военными конфликтами, при которых происходит рост миграции населения, в том числе на международном уровне. В связи с этим повышается угроза заноса на территорию страны чумы, холеры и других опасных инфекционных заболеваний. В современных условиях также повышается значимость использования данных эпидемиологического мониторинга за природно-очаговыми инфекциями для своевременной предэпидемической диагностики [19].

Напряженная эпидемиологическая ситуация по опасным природно-очаговым вирусным болезням на территории некоторых районов Приволжского и Южного федеральных округов [7, 8, 11] определяет необходимость постоянного контроля за мерами противозидемической защиты не только населения, но и военнослужащих, находящихся в этих местностях, а следовательно, требует готовности военно-медицинской службы и санитарно-профилактических организаций МО РФ в Южном военном округе (ЮВО) к своевременному проведению санитарно-противозидемических (профилактических) мероприятий (СППМ) в случаях заноса инфекции. Данный фактор необходимо учитывать еще и потому, что военному ведомству в последние годы принадлежит одно из основных мест в Единой государственной системе предупреждения и ликвидации ЧС [9, 10]. Поэтому военнослужащие являются значимой группой риска при выполнении задач на эндемичных и энзоотических территориях.

Кроме того, существующие в ряде районов ЮВО очаги природно-очаговых инфекций и опасных инфекционных заболеваний (ПОИ и ОИЗ) сохраняют

свою эпизоотическую активность, о чем свидетельствуют факты обнаружения возбудителей на объектах внешней среды и регистрация спорадических случаев заболеваний среди людей.

Важным компонентом эпидемиологического мониторинга является регулярное, систематическое и целенаправленное проведение лабораторных исследований полевого материала, что позволяет изучить возможности реализации эпидемического потенциала ПОИ и ОИЗ, а также своевременно определить предвестники ухудшения санитарно-эпидемиологической обстановки на эндемичных территориях.

Цель исследования — оценить санитарно-эпидемиологическую обстановку и результаты лабораторного мониторинга за опасными инфекционными заболеваниями на территории Южного военного округа как информационную основу готовности военно-медицинской службы к выполнению задач по противозидемической защите войск при возникновении чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера.

Материалы и методы

При проведении лабораторных исследований применялись полимеразная цепная реакция (ПЦР), метод иммунной флюоресценции (МИФ), реакция непрямого гемагглютинации (РНГА), иммуноферментный анализ (ИФА), точечный твердотельный иммуноферментный анализ (Dot-ИФА). Применительно к исследуемому биологическому материалу лабораторные методы представлены в таблице 1.

Лабораторные исследования в рамках эпидемиологического мониторинга за природными очагами чумы и туляремии проводились на территориях военных полигонов, расположенных в границах Волго-Уральского степного и Волго-Уральского песчаного природных очагов чумы. При проведении эпизоотологического обследования этих очагов было исследовано 1070 грызунов (суслик

Таблица 1

Применение лабораторных методов при исследовании биологического материала

Пробы	Методы лабораторных исследований					
	Бактериологический	Серологический				Молекулярно-генетический
		МИФ	ИФА	Дот-ИФА	РНГА	
Суспензии паренхиматозных органов грызунов	+	+	+	+	+	+
Суспензии органов птиц	—	—	+	+	+	—
Клещи	—	—	+	+	—	+
Блохи	+	—	—	—	—	—
Вода поверхностных водоемов, ил, водоросли, гидробионты	+	—	—	—	—	—

Таблица 2

Технические характеристики комплекта КТИА-01.1

Основные параметры и характеристики комплекта	Показатели
Время приведения комплекта в рабочий режим (мин), не более	30
Время проведения анализа без учета времени подготовки пробы (мин), не более	120
Время удаления отмывочного буфера из 24 лунок МФ (мин), не более	5
Комплект химических реагентов обеспечивает проведение анализов, не менее	2940

малый, гребенчиковая песчанка, буроzubка, ондатра, мышь лесная, мышь полевая, полевка обыкновенная, мышь домовая), от которых были взяты кусочки паренхиматозных органов (печени, селезенки), лимфатические узлы, кровь с последующим приготовлением суспензии для постановки РНГА и экспресс-методов (ИФА, Dot-ИФА, ПЦР). Кроме того, проводился лабораторный мониторинг 19 объектов окружающей среды (вода поверхностных водоемов, ил, водоросли, гидробионты) по холере в соответствии с графиком отбора проб в зонах ответственности структурных подразделений 1002 ЦГСЭН МО РФ с учетом типов территорий [4].

При этом ПЦР-исследования проводились в стационарных лабораториях ввиду отсутствия возможностей для их обеспечения в полевых условиях. Для иммунной флуоресценции готовились фиксированные мазки, которые по стандартной методике окрашивались люминесцентным красителем. При серологических исследованиях методом РНГА использовались антителы эритроцитарные диагностикумы, учет результатов реакции проводился по четырехкестной системе. Для проведения ИФА использовался гетерогенный прямой метод, а классический метод применялся с целью подтверждения результатов, для чего использовались тест-системы «ИФА-Тул-СтавНИПЧИ» на стационарном оборудовании (StatFax 4300).

Следует отметить, что в военных санитарно-профилактических организациях сегодня широко применяется метод Dot-ИФА. Его отличие от классического ИФА заключается в том, что растворы антигена или антител наносятся на нитроцеллюлозную подложку (мембрану) в виде серии точек. Это позволяет выполнять работу с минимальными объемами реагентов и, соответственно, увеличивать количество исследований без потерь в чувствительности и специфичности метода, значительно сокращая сроки их проведения. Для проведения исследований методом Dot-ИФА санитарно-профилактические организации Южного военного округа в 2015 г. были оснащены комплектами точечного иммуноферментного анализа КТИА-01.1.

Технические характеристики комплекта (табл. 2) позволяют быстро обнаруживать и идентифицировать антигены и токсины возбудителей инфекций, а также серодиагностики вызываемых ими заболеваний, как в стационарных микробиологических лабораториях с сетевым питанием, так и в полностью автономных условиях в подвижных медицинских комплексах. Применяются они совместно с комплектами индикаторных средств — наборами иммуноферментных тест-систем (ИФТС) для Dot-ИФА.

Выделение возбудителей ПОИ и ОИЗ, обнаружение их антигенов и антител к ним в полевом материале проводились на базе отделения особо опасных инфекций микробиологического отдела и противочумного отряда (г. Знаменск, Астраханская область) 1002-го центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора (1002 ЦГСЭН МО РФ).

Результаты и обсуждение

В результате исследования методом ПЦР по конечной точке в полевом материале от носителей и переносчиков были обнаружены ДНК/РНК возбудителей бактериальных, вирусных и рикетсиозных инфекций, что говорит об их циркуляции в качестве маркеров в природном очаге и, соответственно, отражено в таблице 3.

Данные, имеющиеся в научной литературе, свидетельствуют о том, что в сопредельных с Россией природных очагах чумы на территориях Казахстана, Монголии, Китая в 2016 г. отмечено сохранение высоких рисков заражения. В частности, в Казахстане в 2016 г. штаммы чумного микроба были выделены на территориях Кызылкумского, Мойынкумского, Таукумского, Прибалхашского, Илийского межгорного природных очагов [16]. В нашей стране имеются Прикаспийский Северо-Западный и Волго-Уральский степные природные очаги чумы.

Следует отметить, что Прикаспийский Северо-Западный степной очаг долгое время находится в глубокой и длительной депрессии. Последние находки зараженных чумой животных регистрировались еще в 1990 г. Эпизоотических проявлений чумы на территории очага в 2017 г. не ожидалось. В то же время прогнозировалось увеличение численности малого суслика и его блох [16].

В Волго-Уральском степном очаге, в северной части Волго-Уральского междуречья в границах Астраханской и Волгоградской областей последние находки зараженных чумой животных относятся к 1975 г. В 2017 г. на территории очага в границах Российской Федерации также не ожидалось эпизоотии.

Таблица 3

Количество положительных находок в структуре лабораторных исследований

Наименование инфекционного заболевания	2016						2017					
	Число проб	Всего положительных	Изолировано культур	Положительные пробы		%	Число проб	Всего положительных	Изолировано культур	Положительные пробы		%
				РНГА, ИФА, дог-ИФА	ПЦР					РНГА, ИФА, дог-ИФА	ПЦР	
Чума	698	—	—	—	—	—	658	2	—	2	—	0,3
Туляремия	598	2	—	2	—	0,3	663	—	—	—	—	—
Псевдотуберкулез	2835	—	—	—	—	—	3116	3	—	—	3	0,1
Кишечный иерсиниоз	2835	—	—	—	—	—	3116	1	—	—	1	0,03
Холера	946	60	60 (Non O1/O139)	—	—	6,3	1007	73	73 (Non O1/O139)	—	—	7,2
КГЛ	98	8	—	6	2	8,2	47	—	—	—	—	—
ВКЭ	48	2	—	1	1	4,2	35	1	—	—	1	2,9
Клещевой боррелиоз	48	2	—	—	2	4,2	35	—	—	—	—	—
Ку-лихорадка	98	3	—	2	1	3,1	35	30	—	20	10	85,7
ЛЗН	98	—	—	—	—	—	52	—	—	—	—	—
ГЛПС	50	—	—	—	—	—	11	—	—	—	—	—
Итого:	4489	79	60	11	8	1,7	4786	110	73	22	15	2,3

ческих проявлений. В Волго-Уральском песчаном очаге также в 2017 г. прогнозировалось сохранение низкой численности носителей и переносчиков возбудителя чумы.

В целом, на территории Южного военного округа в степных, полупустынных, предгорных и горных ландшафтах существует 8 природных очагов чумы, ранее проявлявших эпизоотическую активность (рис.).

Несмотря на то, что в 2016 г. эпизоотии чумы в них не регистрировались, иммунологическими методами исследования ИФА и точечного иммуноферментного анализа КТИА-01.1 была подтверждена циркуляция чумного микроба на территории одного из очагов [16].

Необходимо отметить явные тенденции к изменению границ природных очагов чумы Северо-Западного Прикаспия, что подтверждено сотрудниками Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» при ГИС-картографировании и паспортизации природных очагов чумы и других инфекций в Нижнем Поволжье. По результатам исследований показано, что участки, наиболее удаленные от центральных областей природных очагов чумы, в связи с их низкой эпидемической опасностью обследуются с минимальной интенсивностью, причем в Нижнем



Рис. Природные очаги чумы на территории Южного военного округа

Поволжье в последние годы становилась все более заметной потеря такими территориями признаков энзоотичности по чуме, характеризующаяся коренным преобразованием ландшафта, в пределах которого исчезли условия для обитания основных носителей возбудителя этой инфекции [7].

Аналогичные данные были получены и другими исследователями, которым в 2014 г. удалось обнаружить ДНК возбудителя чумы молекулярно-генетическим методом на территории Прикаспийского песчаного очага [8, 11]. Ситуация, связанная с обнаружением маркеров чумы у животных, является чрезвычайно серьезной, так как на этом фоне отмечались случаи заболеваний людей, находящихся на территории Прикаспийского песчаного очага [15].

Касаясь наблюдения за возбудителем туляремии, можно сделать вывод, что на анализируемых территориях активность очагов туляремии сохранится [18]. Свидетельством этого являются данные о выявлении в последние годы иммунодиагностическими и молекулярно-генетическими методами маркеров *F. tularensis*. Фактически при серологическом скрининге, направленном на выявление антигена тулярийного микроба у носителей и переносчиков (иксодовых клещей), отловленных на территории Волго-Ахтубинской поймы, ежегодно обнаруживаются положительные находки [6]. В последние годы серопозитивные находки связаны с домовыми, лесной и полевой мышами, а также обыкновенной полевкой. Очевидно, что в связи с антропогенным преобразованием ландшафта на ряде территорий произошла смена видового состава основного носителя тулярийного микроба водяной полевки на полевку обыкновенную и (или) домовую мышь. По этой причине именно мышевидных грызунов необходимо обязательно включать в эпизоотологический мониторинг при проведении эпидемиологического обследования на этих территориях.

В 2016–2017 гг. из 1261 пробы полевого материала — мелких млекопитающих (лесная мышь, полевая мышь, бурозубка, обыкновенная полевка) и иксодовых клещей (*Ixodes ricinus*, *Haemaphysalis punctata*, *Hyalomma marginatum*, *Rhipicephalus rossicus*), которые доставлялись в отделение особо опасных инфекций и противочумный отряд 1002 ЦГСЭН МО РФ из открытых станций Ростовского, Новороссийского и Владикавказского гарнизонов, точек отбора проб в Волго-Уральском степном очаге чумы, Волго-Уральском песчаном очаге чумы, военных полигонов Астраханской и Волгоградской областей, маркеры *F. tularensis* были обнаружены только в 2 пробах.

Однако регистрация спорадических случаев туляремии среди гражданского населения продолжается (в 2016 г. — 2 случая в Республике Крым, 1 — в Краснодарском крае).

Наряду с возбудителями чумы и туляремии, необходимо постоянно осуществлять слежение за циркуляцией возбудителя холеры. Несмотря на то, что при оценке эпидемиологической обстановки по этому опасному заболеванию в мире установлена тенденция к снижению заболеваемости в 2016 г., прогноз по холере на глобальном уровне и в России на 2017 г. оставался неблагоприятным. Это было обусловлено возможностью заноса в Россию атипичных геновариантов холерных вибрионов Эль Тор с эпидемическим и пандемическим потенциалом, формированием множественной лекарственной устойчивости у штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор O1 и O139 серогрупп [13].

Потенциальная эпидемическая опасность появления *V. cholerae* на территории ЮВО с развитием ЧС биолого-социального характера заключается, в первую очередь, в контаминации холерными вибрионами поверхностных вод водоемов, используемых в качестве источников хозяйственно-бытового и рекреационного водопользования. Поэтому важное значение при оценке и прогнозировании эпидемиологической обстановки по холере имеют сведения о случаях выделения холерных вибрионов из биоматериала, взятого из объектов окружающей среды, прежде всего поверхностных и прибрежных вод естественных водных источников [12].

Так, в 2016 г. специалистами отделения особо опасных инфекций микробиологического отдела и отряда противочумного 1002 ЦГСЭН был проведен анализ 1120 поступивших на исследования проб, 946 (84,5%) из них — пробы из объектов внешней среды. Большинство зарегистрированных положительных находок холерного вибриона по O1/O139 серогрупп представляли пробы из воды поверхностных водоемов. Из 581 пробы в 115 был выявлен *V. cholerae* по O1/O139, причем холерный вибрион был выделен в 15 случаях из 252 (5,9%) проб других объектов окружающей среды (ил, водоросли и др.), а также в 5 случаях из 68 (7,3%) проб хозяйственно-бытовых сточных вод. В то же время в питьевой воде и материале от людей холерный вибрион не был обнаружен. При этом не было обнаружено и изолировано токсигенных штаммов возбудителя.

Ежегодное выделение атоксигенных холерных вибрионов указывает на необходимость выявления потенциальных и реальных рисков появления холерных вибрионов O1/O139 серогрупп в водных объектах и их устранения. Более того, атоксигенные холерные вибрионы являются маркерами данных объектов, требующими повышенного внимания и постоянного лабораторного наблюдения за ними. Лабораторные исследования указанных экологических ниш должны быть расширены за счет экспресс-методов мониторинга, в первую очередь ПЦР в режиме реального времени. Это по-

зволит не только ускорить получение результатов, но и быстро оценить эпидемический потенциал и дать генотипическую характеристику выделенных вибрионов.

В 2016 г. были обнаружены маркеры крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в двух пробах клещей *Hyalomma marginatum* и одной пробе клещей *Rhipicephalus rossicus* при обследовании открытых станций военных полигонов в Астраханской и Волгоградской областях соответственно, ДНК возбудителя иксодового клещевого боррелиоза (болезнь Лайма) — в пробе клещей *Ixodes ricinus* на территории военного полигона в Ростовской области. Антиген возбудителя лихорадки Ку методом дот-ИФА выявлен в пробах клещей *Haemaphysalis punctata* из открытых станций на территории воинских частей в г. Ростов-на-Дону и г. Батайск Ростовской области.

В ходе эпизоотологического мониторинга выявлен антиген и РНК вируса клещевого энцефалита на территории Ставропольского края, Республик Адыгея и Дагестан. Циркуляция вируса подтверждена в Ростовской области. В 2016 г. циркуляция вируса отмечена в Краснодарском крае и республике Дагестан. Ранее антиген вируса обнаруживался в иксодовых клещах *Ixodes ricinus* лесостепной зоны (лесные массивы горной, предгорной и южнобережной зон) Крыма [17]. Однако заболевания вирусным клещевым энцефалитом в этих регионах не регистрировались. Более того, при проведении широкомасштабных исследований полевого материала, проведенных в 2014–2015 гг. силами санитарно-противоэпидемических бригад Ставропольского противочумного института и Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» Роспотребнадзора, Противочумной станции Республики Крым Роспотребнадзора, Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Крым и г. Севастополе, маркеры возбудителя КВЭ выявлены не были [14,17].

Так с чем же связаны находки данных маркеров ВКЭ? С расширением ареала вируса и его дистрибуцией на неэндемичные территории со сменой экологических ниш? С изменением границ распространения двух основных переносчиков вируса — иксодовых клещей *Ixodes ricinus* и *I. persulcatus* или с изменением компетентности вируса к различным векторам? Можно ли допустить возможность перекрестных иммунодиагностических реакций, направленных на поиск антигена в объектах окружающей среды? Ответы на эти вопросы требуют углубленного изучения и тщательной экспертной оценки полученных данных лабораторного исследования в отношении вирусного клещевого энцефалита и последующих рекомендаций о вакцинации личного состава войск ЮВО. При обнаружении положительных проб, в частности антигена

в клещах и IgG в сыворотке людей, для исключения перекрестных реакций с другими арбовирусами целесообразно использовать весь набор иммунодиагностических тестов, включая параллельные исследования с близкородственными флавивирусами. Такой алгоритм, показавший свою высокую эффективность, был рекомендован для мониторинга за возбудителем лихорадки Западного Нила [5]. Для верификации результатов ПЦР рекомендуется использовать секвенирование вирусного генома и фрагмента амплификации. Данные секвенирования позволят не только выявить наличие вирусной РНК, но и определить генотип циркулирующего вируса клещевого энцефалита.

Заключение

На необходимость постоянного мониторинга ОИЗ и ПОИ указывают данные о сохранении вероятности осложнения эпизоотической обстановки и появления возбудителя с последующим развитием инфекционных заболеваний на территориях (очагах инфекции), находящихся длительное время в депрессивном состоянии по отношению к конкретным возбудителям.

В современный период эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями предназначен не только для оценки эпидемиологической обстановки и эпидемиологических рисков на конкретной территории, но и для формирования адекватного алгоритма мониторинга возбудителей для предотвращения чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера.

Следует отметить, что в последние годы сохраняется напряженность по природно-очаговым инфекциям, а по некоторым вирусным инфекциям, вызывающим чрезвычайные ситуации и требующим проведения мероприятий по санитарной охране территории Российской Федерации, она усилилась. Более того, отмечены единичные sporadические случаи природно-очаговых инфекций среди личного состава войск Южного военного округа.

В 2018 г. прогноз остается неблагоприятным по ряду инфекций, таким как Крымская геморрагическая лихорадка, ЛЗН, иксодовый клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, бешенство, бруцеллез, лептоспироз, туляремия среди переносчиков возбудителей ряда актуальных природно-очаговых инфекций (Конго-крымская геморрагическая лихорадка, лихорадка Западного Нила), ведущее эпидемиологическое значение сохраняют *Hyalomma marginatum* и комары *Culex pipien*. Положительные находки при лабораторном исследовании мелких млекопитающих на ГЛПС, туляремию и лептоспироз подтверждают наличие локальных эпизоотий на территориях ЮВО.

Выводы

1. Опасные инфекционные заболевания и природно-очаговые инфекции представляют высокую актуальность и эпидемиологическую значимость для территорий, на которых дислоцируются войска Южного военного округа. Сохраняется риск возникновения чрезвычайных ситуаций биолого-социального характера с вовлечением в эпидемиологический процесс военнослужащих.

2. Необходимо осуществлять постоянный эпидемиологический мониторинг с обязательным использованием лабораторных исследований за чумой, туляремией, холерой, трансмиссивными вирусными зоонозами, в зависимости от приоритетных районов и случаев выделения возбудителей, в том числе при получении такой информации из органов Роспотребнадзора. Мероприятия противоэпидемической защиты воинских формирований, привлекаемых к ликвидации чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера на эндемичных и энзоотичных территориях, должны организовываться с учетом данных такого мониторинга, аккумулируемых в санитарно-профилактических организациях военного округа.

Литература

- Безопасность работы с микроорганизмами I – II групп патогенности (опасности) [электронный ресурс] / санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.3118-13 // <http://www.consultant.ru> (дата обращения 01.07.2018)
- О мерах по совершенствованию мониторинга за возбудителями инфекционных и паразитарных болезней [электронный ресурс] / приказ Роспотребнадзора от 17.03.2008 № 88 // <http://www.consultant.ru> (дата обращения 01.07.2018)
- Об утверждении положения о проведении социально-гигиенического мониторинга [электронный ресурс] / постановление Правительства РФ от 02.02.2006 № 60 // <http://www.consultant.ru> (дата обращения 01.07.2018).
- Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации [электронный ресурс] / санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521-09 // <http://www.consultant.ru> (дата обращения 01.07.2018).
- Дрефс, Н.М. Оптимизация алгоритма лабораторной диагностики лихорадки Западного Нила на территории России / Н.М. Дрефс [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2013. — № 5. — С. 50–54.
- Кудрявцева, Т.Ю. Энзоотическая и эпидемиологическая ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 1. — С. 28–32.
- Кузнецов, А.А. Изменение границ природных очагов чумы Северо-Западного Прикаспия / А.А. Кузнецов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 3. — С. 38–43.
- Кутырев, В.В. Обеспечение эпидемиологического благополучия по чуме в условиях обострения энзоотической обстановки в Прикаспийском песчаном природном очаге в 2014 г. / В.В. Кутырев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 4. — С. 22–29.
- Ланцов, Е.В. Применение сил и средств военных санитарно-профилактических организаций при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций: эпидемиологические и организационные аспекты / Е.В. Ланцов [и др.] // Военно-медицинский журнал. — 2018. — № 7. — С. 39–46.
- Ланцов, Е.В. Роль и организация работы военных специалистов профилактического профиля при ликвидации последствий биолого-социальной чрезвычайной ситуации (на примере ликвидации очага сибирской язвы в Ямало-Ненецком автономном округе в 2016 г.) / Е.В. Ланцов [и др.] // Медицина катастроф. — 2017. — № 4 (100). — С. 38–42.
- Матросов, А.Н. Условия активизации эпизоотий чумы в Прикаспийском песчаном природном очаге в 2014 г. / А.Н. Матросов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 4. — С. 30–35.
- Москвитина, Э.А. Холера: эпидемиологическая обстановка в мире в 2005–2014 гг., прогноз на 2015 г. / Э.А. Москвитина [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 1. — С. 18–25.
- Москвитина, Э.А. Эпидемиологическая обстановка по холере в мире и России в 2007–2016 гг., прогноз на 2017 г. / Э.А. Москвитина [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2017. — № 1. — С. 13–20.
- Носков, А.К. Клещевой вирусный энцефалит в Российской Федерации: особенности эпидемического процесса в период устойчивого спада заболеваемости, эпидемиологическая ситуация в 2016 г., прогноз на 2017 г. / А.К. Носков [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2017. — № 1. — С. 37–43.
- Онищенко, Г.Г. Природные очаги чумы Кавказа, Прикаспия, Средней Азии и Сибири / Г.Г. Онищенко [и др.] ; под ред. Г.Г. Онищенко, В.В. Кутырева. — М.: Медицина, 2004. — 191 с.
- Попов, Н.В. Энзоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. / Н.В. Попов [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2017. — № 1. — С. 5–12.
- Тихонов, С.Н. Клещевой вирусный энцефалит в Крыму / С.Н. Тихонов [и др.] // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: материалы II Всероссийской научно-практической конференции (г. Ставрополь, 5–6 апреля 2017 г.). — Ставрополь. — 2017. — С. 98–99.
- Транквилевский, Д.В. Состояние численности грызунов и эпидемиологическая обстановка по туляремии на территории Российской Федерации во втором полугодии 2014 г. и прогноз на 2015 г. / Д.В. Транквилевский [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 1. — С. 30–35.
- Шиянова, А.Е. Санитарная охрана территории в структуре обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения / А.Е. Шиянова [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — № 2. — С. 41–45.

References

- Safety work with microorganisms of I – II pathogenicity groups (danger-STI) [electronic resource] / sanitary and epidemiological regulations SP 1.3.3118-13 // <http://www.consultant.ru> (accessed 01.07.2018)
- Measures to improve monitoring agents of infectious and parasitic diseases [electronic resource] / the order of Rosпотребнадзора from 17/03/2008 number 88 // <http://www.consultant.ru> (accessed 01.07.2018)
- On approval of the regulations on carrying out socially-hygienic monitoring [electronic resource] / the governmental

order of the Russian Federation from 02.02.2006 n 60 // <http://www.consultant.ru> (accessed 01.07.2018).

4. Prevention of cholera. General requirements for epidemiological surveillance of cholera in the Russian Federation [electronic resource] / sanitary and epidemiological rules of the joint venture 3.1.1.2521-09 // <http://www.consultant.ru> (date of application 01.07.2018).

5. Drefs, N. Mmm. Optimization of the algorithm of laboratory diagnostics of the West Nile fever in Russia / V. Antonov, I. A. Barkova, E. A. Snatenkov [et al.] // Clinical laboratory diagnostics. — 2013. — № 5. — P. 50-54.

6. Kudryavtseva, T. Y. Epizootic and epidemiological situation on tularemia in the Russian Federation in 2015 and 2016 forecast / T. Yu. Kudryavtsev, D. V. Tranqui-Levski, A. N. Mokrievich [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2016. — № 1. — P. 28-32.

7. Kuznetsov, A. A. Change of boundaries of natural foci of plague in North-Western Caspian region / A. A. Kuznetsov, A. N. Sailors, Porshakov A. M. [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2016. — № 3. — P. 38-43.

8. Kutyrev, V. V. Ensuring epidemiological well-being in the tent in the conditions of aggravation of the epizootic situation in the Caspian sandy natural focus in 2014 / V. V. Kutyrev, A. Yu. Popov, E. B. Ezhlova [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2015. — № 4. — P. 22-29.

9. Lantz, E. V. the Use of forces and means of military sanitation organizations at liquidation of consequences of emergency situations: epidemiological and organizational aspects / E. V. Lantsov, A. A. Kuzin, Kobylkin D. V. [and other] // Military medical journal. — 2018. — № 7. — P. 39-46.

10. Lantsov, E. V. the Role and organization of the preventive profile of the military specialists in the elimination of the consequences of biological and social disasters (on the example of the elimination of anthrax in the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug-GE in 2016) / E. V. Lantsov, D. V. Kobylkin, A. Kuzin [et al.] // — 2017. — № 4 (100). — P. 38-42.

11. Sailors, A. Conditions of activation of plague epizootics in the Caspian sea-dog in the natural hearth in 2014. Matrosov, V. K. Sintsov, V. S. Manjieva [et al.] // Problems of especially dangerous infections. — 2015. — № 4. — P. 30-35.

12. Moskvitina, E. A. Cholera: epidemiological situation in the world in 2005-2014, prognosis for 2015 / E. A. Moskvitina, O. V. Kruglikov [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2015. — № 1. — Pp. 18-25.

13. Moskvitina, E. A. the Epidemiological situation of cholera in Russia and the world in the 2007-2016 years., forecast for 2017 / E. A. Moskvitina, E. G. Tyuleneva, V. A. Samorodova [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2017. — № 1. — P. 13-20.

14. Noskov, A. K. Tick-borne viral encephalitis in the Russian Federation: peculiarities of epidemiological process in a period of sustained decline in the incidence, epidemiological Biologicheskaya the situation in 2016 forecast 2017 / A. K. Noskov, A. Y. Nikitin, E. I. Andaev [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2017. — № 1. — P. 37-43.

15. Onishchenko, G. G. natural foci of the plague of the Caucasus, the Caspian sea, Central Asia and Siberia / G. Onishchenko [et al.] // ed. G. Onishchenko, V. V. Kutyrev. — M.: Medicine, 2004. — 191 p.

16. Popov, N. In. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2016, the forecast for 2017 / N. In. Popov, A. N. Matrosov, T. V. Knyazeva [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2017. — № 1. — P. 5-12.

17. Tikhonov, S. N. Tick-borne viral encephalitis in Crimea / S. N. Tikhonov, K. A. Vasilenko, L. S. Zinich [et al.] // Actual problems of diseases common to humans and animals: proceedings of the II all-Russian scientific-practical conference (Stavro — Pol, 5-6 April 2017). — Stavropol. — 2017. — P. 98-99.

18. Trankvilevsky, D. V. Status of rodents and epidemiologic-sky situation on tularemia in the territory of the Russian Federation in the second half of 2014 and forecast for 2015 / Trankvilevsky D. V., Udovikov A. I., Popov V. P. [and others] // Problems of especially dangerous infections. — 2015. — № 1. — P. 30-35.

19. Shiyanova, A. E. Sanitary protection of the territory in the structure of sanitary-epidemiological welfare of the population / A. Shiyanov, V. p. Topor, M. N. Lyapin, I. G. Karnaukhov // Problems of especially dangerous infections. — 2015. — № 2. — P. 41-45.

Авторский коллектив:

Ланцов Евгений Владимирович — адъюнкт кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: lantsov83@mail.ru

Петров Андрей Васильевич — начальник отдела (микробиологического) 1002-го Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора; тел.: 8(863)251-45-56, e-mail: gigitna_1002@mail.ru

Мощенко Сергей Владимирович — начальник отделения (микробиологических исследований) отдела (микробиологического) 1002-го Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора; тел.: 8 (863)251-45-56, e-mail: gigitna_1002@mail.ru

Кузин Александр Александрович — доцент кафедры (общей и военной эпидемиологии) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., доцент; тел.: 8(812)292-34-20, e-mail: paster-spb@mail.ru

Гончаров Георгий Вячеславович — начальник 1002-го Центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора — главный государственный санитарный врач военного округа; тел.: 8(863)251-45-56, e-mail: gigitna_1002@mail.ru

Колосовская Елена Николаевна — заведующая отделом (санитарно-эпидемиологического надзора за госпитальной инфекцией) Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, д.м.н., профессор; тел.: 8 (812)292-34-20, e-mail: kolosovskaya@yandex.ru

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ И ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ НЕПОЛИОМИЕЛИТНЫХ ЭНТЕРОВИРУСОВ НА НЕКОТОРЫХ ТЕРРИТОРИЯХ РОССИИ В 2017 ГОДУ

Н.И. Романенкова¹, Л.Н. Голицына², М.А. Бичурина¹, Н.Р. Розаева¹, О.И. Канаева¹, В.В. Зверев², Д.В. Созонов², И.В. Черкасская³, Л.П. Кириллова⁴, М.В. Ермакова⁵, Л.С. Камынина⁶, М.Б. Петухова⁷, А.Б. Грицай⁸, Н.А. Новикова²

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

² Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород, Россия

³ Управление Роспотребнадзора по Саратовской области, Саратов, Россия

⁴ Центр гигиены и эпидемиологии в Саратовской области, Саратов, Россия

⁵ Управление Роспотребнадзора по Мурманской области, Мурманск, Россия

⁶ Центр гигиены и эпидемиологии в Мурманской области, Мурманск, Россия

⁷ Управление Роспотребнадзора по Республике Коми, Сыктывкар, Россия

⁸ Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Коми, Сыктывкар, Россия

Enterovirus infection morbidity and peculiarities of nonpolio enteroviruses circulation on some territories of Russia in 2017

N.I. Romanenkova¹, L.N. Golitsyna², M.A. Bichurina¹, N.R. Rozaeva¹, O.I. Kanaeva¹, V.V. Zverev², D.V. Sozonov², I.V. Cherkasskaya³, L.P. Kirillova⁴, M.V. Ermakova⁵, L.S. Kamynina⁶, M.B. Petukhova⁷, A.B. Gritsay⁸, N.A. Novikova²

¹ Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

² Nizhny Novgorod Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after academician I.N. Blokhina, Nizhny Novgorod, Russia

³ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Saratov Region, Saratov, Russia

⁴ Centre of Hygiene and Epidemiology in Saratov Region, Saratov, Russia

⁵ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Murmansk Region, Murmansk, Russia

⁶ Centre of Hygiene and Epidemiology in Murmansk Region, Murmansk, Russia

⁷ Department of the Federal Service of Surveillance for Protection of Consumers' Rights and Human Welfare for Republic Komi, Syktyvkar, Russia

⁸ Centre of Hygiene and Epidemiology in Republic Komi, Syktyvkar, Russia

Резюме

Цель: характеристика заболеваемости энтеровирусной инфекцией и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на ряде территорий России в 2017 г.

Материалы и методы: исследовано более 5000 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией. Выделение и идентификацию энтеровирусов проводили вирусологическим методом и путём частичного секвенирования области генома VP1. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Результаты: течение эпидемического процесса и клинические проявления энтеровирусной инфекции на разных территориях отличались. Особенности циркуляции энтеровирусов разных типов на территориях также были разными. В Саратовской области 65 %

Abstract

Aim: Characteristics of enterovirus infection morbidity and study of peculiarities of enterovirus circulation on some territories of Russia in 2017.

Materials and methods: We investigated more than 5000 samples from the patients with enterovirus infection. The isolation and identification of enteroviruses were conducted by virological method and by partial sequencing of the genome region VP1. Phylogenetic trees were constructed according to the method of Bayesian Monte Carlo Markov Chain.

Results: Epidemic process and clinical picture of enterovirus infection were not the same on different territories. Peculiarities of the circulation of different types of enteroviruses on the territories were also different. In Saratov region 65 % of cases were represented by enterovirus meningitis. In Murmansk region and in the Komi Republic enterovirus infection with exanthema prevailed, 95 % and 60 % corre-

заболеваний были представлены энтеровирусным менингитом. В Мурманской области и в Республике Коми преобладали экзантемные формы энтеровирусной инфекции, составившие 95 % и 60 % соответственно. В Саратовской области этиологическим фактором энтеровирусного менингита оказался энтеровирус ECHO 18. В Мурманской области и в Республике Коми заболевания были обусловлены в основном Coxsackievirus A6. Штаммы энтеровируса ECHO 18 распределились по трем кластерам. Штаммы, обусловившие заболевания энтеровирусным менингитом в Саратовской области, вошли в кластер 3, они сформировались отдельно от штаммов этого типа вируса и отличались от штаммов ECHO18, которые циркулировали на северо-западе России. Штаммы вируса Coxsackievirus A6, идентифицированные на северо-западе России, относились к трем субгенотипам пандемического генотипа вируса Coxsackievirus A6 – 5, 6 и 8. Большинство штаммов относились к субгенотипам 6 и 8, которые в 2017 г. доминировали в структуре Coxsackieviruses A6 на северо-западе России и в Российской Федерации в целом.

Заключение: эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией, представленной различными клиническими формами, были обусловлены разными типами энтеровирусов. Этиологическим агентом энтеровирусного менингита были энтеровирусы ECHO 18. Основным этиологическим фактором экзантемных форм заболевания были Coxsackieviruses A6 разных субгенотипов.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, энтеровирусы, циркуляция, детекция, идентификация, филогенетический анализ.

Введение

Неполиомиелитные энтеровирусы вызывают заболевания с широким спектром клинических проявлений: асептический менингит, энцефалит, паралич, геморрагический конъюнктивит, увеит, герпангина, экзантема полости рта и конечностей [1–6]. Многообразие клинических форм энтеровирусной инфекции (ЭВИ) свидетельствует о способности энтеровирусов к репродукции в различных органах и тканях человека на основе специфического взаимодействия вирусов с рецепторами чувствительных клеток.

Доля энтеровирусного менингита (ЭВМ), возбудителями которого могут быть различные энтеровирусы, значительно колебалась в разные годы. Эпидемические подъемы ЭВМ неоднократно регистрировались на различных территориях РФ [4], в том числе на северо-западе РФ [7, 8, 9].

Удельный вес ЭВИ с клиникой экзантемы также не был одинаков в разные годы. Этиологическим фактором экзантемных форм ЭВИ чаще всего являются энтеровирусы вида A: ЭВ71, Coxsackievirus A 6, A10 и A16 [5, 6]. Во время вспышек этой инфекции в Европе, в том числе в РФ [2], Юго-Восточной Азии и Северной Америке наблюдались заболевания разной степени тяжести. Широкая цир-

сpondingly. In Saratov region enterovirus ECHO18 was the etiological agent of enterovirus meningitis. In Murmansk region and in the Komi Republic the cases were connected mainly with Coxsackieviruses A6. The strains of enterovirus ECHO18 were distributed to three clusters. The strains which provoked enterovirus meningitis in Saratov region belonged to cluster 3, they were formed separately from other strains of this enterovirus type and differed from the stains of ECHO18 which circulated in the North-West of Russia. The strains of Coxsackieviruses A6 identified in the North-West of Russia belonged to three sub-genotypes 5, 6, 8 of pandemic genotype of Coxsackieviruses A6.

The majority of the strains belonged to sub-genotypes 6 and 8 which in 2017 dominated in the structure of Coxsackieviruses A6 in the North-West of Russia and in Russia.

Conclusion: Epidemic peaks of enterovirus infection represented by different clinical forms of the disease were provoked by different types of enteroviruses. Enterovirus ECHO18 was the etiological agent of enterovirus meningitis. The main etiological factors of enterovirus infection with exanthema were Coxsackieviruses A6 of different sub-genotypes.

Key words: enterovirus infection, enteroviruses, circulation, detection, identification, phylogenetic analysis.

куляция Coxsackievirus (CV) A6 в мире наблюдается с 2008 г., когда в Испании, Финляндии и Китае были зафиксированы обусловленные этим вирусом крупные вспышки экзантемных заболеваний [10–12]. Ранее CVA6 выявлялся эпизодически, преимущественно в странах Азиатско-Тихоокеанского региона, активизация циркуляции связана с формированием нового генотипа CVA6 [13].

Согласно данным литературы, неполиомиелитные энтеровирусы обуславливают как спорадическую, так и вспышечную заболеваемость. Сезонные подъемы заболеваемости, связанной с энтеровирусами (ЭВ), в России отмечаются в летне-осенний период, однако вспышки ЭВИ могут регистрироваться в течение всего года [1, 2, 7–9]. Отдельные серотипы могут доминировать в циркуляции в течение нескольких лет, затем исчезать, чтобы появиться годы спустя [3]. Особенности циркуляции различных серотипов энтеровирусов и механизмы смены доминирующих в циркуляции серотипов [4, 5, 14] до настоящего времени не полностью ясны.

Цель исследования – характеристика заболеваемости энтеровирусной инфекцией и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных эн-

теровирусов на ряде территорий Российской Федерации в 2017 г.

Задачи исследования

1. Изучение распространенности энтеровирусной инфекции и ее разных клинических форм на некоторых территориях Российской Федерации.
2. Детекция неполиомиелитных энтеровирусов вирусологическими и молекулярными методами и изучение особенностей циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях Российской Федерации в 2017 г.
3. Филогенетический анализ неполиомиелитных энтеровирусов, явившихся этиологическим агентом заболеваний на разных территориях.

Материалы и методы

Анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией проводили на основе сведений, полученных из формы № 2 государственной статистической отчетности.

В 2017 г. было исследовано более 5000 проб фекалий от больных энтеровирусной инфекцией с административных территорий РФ, курируемых Санкт-Петербургским региональным центром (СПб РЦ) по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами.

Выделение неполиомиелитных энтеровирусов (НПЭВ) проводили с помощью стандартных процедур, рекомендованных ВОЗ [15] на культурах клеток RD и Herp-2. Идентификацию энтеровирусов осуществляли с помощью реакции нейтрализации микрометодом с использованием специфических диагностических сывороток производства Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова.

Обнаружение РНК энтеровирусов в пробах фекалий и ликвора осуществляли методом ОТ-ПЦР с помощью диагностической тест-системы «АмплиСенс®Enterovirus-FL» производства ООО «ИнтерЛабСервис». Тип энтеровируса определяли путём частичного секвенирования области генома VP1 [16] в автоматическом режиме на генетическом анализаторе «GenomeLab™GeXP» (фирма «Beckman Coulter»). Выравнивание нуклеотидных последовательностей методом ClustalW и вычисление р-дистанций осуществляли с использованием программного обеспечения MEGA 5.2 [17]. Филогенетические деревья были построены методом Bayesian Monte Carlo Markov Chain (MCMC), включенным в пакет Beast v1.8.4 [18]. Группы последовательностей с апостериорной вероятностью узла менее 0,95 при анализе не учитывались.

Статистический анализ проводили с определением средних ошибок. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Санкт-Петербургский региональный центр по надзору за полиомиелитом и острыми вялыми параличами осуществляет научную, организационно-методическую и диагностическую деятельность на 14 территориях Российской Федерации.

Был проведен анализ заболеваемости энтеровирусной инфекцией, в том числе ее разных клинических форм, в 2017 г. на этих территориях, и было установлено, что на ряде территорий имели место эпидемические подъемы заболеваемости (рис. 1).



Рис. 1. Заболеваемость энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации в 2012–2017 гг.

Всего в 2017 г. на территориях СПб РЦ было зарегистрировано 3688 случаев энтеровирусной инфекции. В большом числе случаев (45,4%) заболевания протекали в форме герпетической ангины и экзантемных заболеваний, в том числе в виде вирусной экзантемы полости рта и конечностей. В частности, высокий процент этих форм ЭВИ был констатирован в Мурманской области (95%) и в Республике Коми (60%). Заболеваемость энтеровирусным менингитом в 2017 г. практически на всех территориях была существенно ниже, чем в предыдущие годы. В форме энтеровирусного менингита протекали лишь 16% случаев заболевания, и только в Саратовской области ЭВМ преобладал среди клинических форм, составив 65% от всех зарегистрированных ЭВИ.

В 2017 г. в Саратовской области отмечался интенсивный рост заболеваемости энтеровирусной инфекцией, были зарегистрированы максимальные показатели заболеваемости с момента начала регистрации инфекции (2006 г.). Суммарный показатель заболеваемости ЭВИ составил 13,27 на 100 тыс. населения и превысил среднемноголетний показатель в 5,7 раза. Всего в области было зарегистрировано 330 случаев заболевания ЭВИ. Энтеровирусный менингит был зафиксирован у 215 больных. Заболеваемость ЭВМ превысила средне-

многолетний показатель в 4,5 раза, составив 8,6 на 100 тыс. населения. Наиболее высокий показатель заболеваемости зарегистрирован в возрастной группе 3–6 лет — 113,8 на 100 тыс. населения данной возрастной группы.

Подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией начался в июне с появления групповых случаев заболевания энтеровирусным менингитом, вызванных в основном энтеровирусом ЕСНО 18. Пик заболеваемости ЭВИ пришелся на август, когда в циркуляцию активно включились СВА и стали регистрироваться случаи заболевания с клиническими проявлениями вирусной экзантемы. Снижение заболеваемости ЭВИ было зафиксировано только в ноябре. В период подъема заболеваемости было зарегистрировано 19 очагов энтеровирусной инфекции с повторными случаями заболевания.

С диагностической целью был исследован материал от 667 больных. Были идентифицированы энтеровирусы ЕСНО 18 и CV A4, A6 и A10. Среди всех идентифицированных ЭВ энтеровирусы ЕСНО 18 составили 41,2%, Coxsackievirus A вида A составили 31,4%. Кроме того, 12,3% от всех энтеровирусов приходилось на долю ЭВ ЕСНО30, остальные серотипы ЭВ были представлены единичными штаммами.

В Мурманской области в 2017 г. было зарегистрировано 433 случая ЭВИ. Показатель заболеваемости составил 60,96 на 100 тысяч населения и превысил показатель 2016 г. в 3,2 раза. При этом удельный вес энтеровирусного менингита был равен лишь 0,5%. В структуре ЭВИ преобладали такие клинические формы, как экзантема — 45,3%; герпангина — 32%; экзантема в сочетании с герпангиной — 17,8%. Суммарный удельный вес экзантемных форм заболевания был равен 95%. В 2017 г. в области было зарегистрировано два групповых очага ЭВИ с 11 случаями заболевания в детских дошкольных учреждениях с контактно-бытовым путем передачи инфекции. Во всех случаях отмечена средняя и легкая форма вирусной экзантемы полости рта и конечностей. Диагноз был подтвержден обнаружением РНК энтеровируса методом ПЦР. В период регистрации группового очага в материале от двух больных детей с аналогичной клиникой из того же поселка при молекулярном исследовании был идентифицирован СВА6.

При исследовании проб от больных ЭВИ и контактных чаще всего были детектированы Coxsackieviruses A2, A4, A6, A10 и A16, а также EV71 (энтеровирус 71). Доля СВА, принадлежащих к виду А, составила 46,7% от всех обнаруженных энтеровирусов, доля EV71 была равна 26,7% (суммарная доля энтеровирусов вида А достигла 73%), что коррелировало с превалированием в клинической картине ЭВИ экзантемных форм заболевания. Кроме того, были идентифицированы

Coxsackieviruses B1–6 (в 20% случаев), а также вирус ЕСНО 6.

В Республике Коми в 2017 г. было зарегистрировано 558 случаев ЭВИ — в 7,5 раза больше, чем в 2016 г., показатель заболеваемости составил 65,4 на 100 000 населения. В структуре заболеваемости энтеровирусной инфекцией суммарная доля вирусной экзантемы и герпетической ангины была равна 60%. Было зарегистрировано три очага групповой заболеваемости ЭВИ в форме вирусной экзантемы с охватом 19 человек, в том числе два очага в детских учреждениях (5 и 9 больных) с контактно-бытовым путем передачи.

Исследование материала от больных было проведено с помощью вирусологического и молекулярного методов, были установлены типы энтеровирусов. Из них 12 ЭВ были идентифицированы как СВА6, по два вируса — как СВА10. В сумме СВА, относящиеся к виду А, и EV71 составили 57% от всех выявленных вирусов. Пять вирусов принадлежали к типу ЕСНО 30, вирусы ЕСНО 25 и ЕСНО 11 были представлены единичными штаммами.

В общей сложности в 2017 г. на территориях СПб РЦ при исследовании 5007 проб от больных ЭВИ было идентифицировано 9 вакцинных полиовирусов (0,2%), изолированных у детей, недавно привитых оральной полиомиелитной вакциной, и 488 неполиомиелитных энтеровирусов (9,8%).

С наибольшей частотой были идентифицированы Coxsackieviruses A, относящиеся к виду А, — 235 вирусов (48%). Среди этих вирусов преобладали СВА6 (71%), 17% вирусов принадлежали к типу СВА4, 6% вирусов относились к типу СВА10, 2,5% — к типам СВА8 и А16. Доля EV71 составила 4,9% среди всех неполиомиелитных энтеровирусов. Суммарная доля энтеровирусов, относящихся к виду А, была равна 53% от всех идентифицированных энтеровирусов. Доля энтеровирусов Coxsackievirus B1–6, в течение многих лет занимавших лидирующее положение среди неполиомиелитных энтеровирусов, была значительно меньше, чем обычно, и составила 10,7%.

Вирусы ЕСНО (всего 119) составили 24,4% среди всех выявленных энтеровирусов. Среди них наиболее высоким был процент выделения энтеровирусов ЕСНО 30 (37,8%) и ЕСНО 18 (20,2%), которые обусловили клиническую картину энтеровирусного менингита на нескольких территориях. Доля вирусов ЕСНО 6 и 9 составила 15,1%, а доля вирусов ЕСНО 11 и 13 была равна 16%.

Важно отметить, что впервые за много лет на одной из территорий СПб РЦ этиологическим агентом сезонного подъема заболеваемости энтеровирусным менингитом явился энтеровирус ЕСНО 18 [19], в Саратовской области в материале от больных ЭВМ был идентифицирован 21 вирус

этого серотипа. По одному вирусу ЕСНО 18 было детектировано в Ленинградской области и Ненецком автономном округе (НАО). В частности, в спортивном лагере на территории Ленинградской области было зарегистрировано групповое заболевание энтеровирусным менингитом (5 подростков из Санкт-Петербурга). У 1 больного был изолирован энтеровирус ЕСНО 18 и у 3 больных были выделены энтеровирусы ЕСНО 9.

При проведении филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей 20 изученных штаммов энтеровируса ЕСНО 18 установлено, что они распределились по трем кластерам (рис. 2). Из этих штаммов 19 были выделены в 2017 г.: 17 — от

больных ЭВМ из Саратовской области, по 1 штамму — от больного ЭВМ из очага в Ленинградской области и от больного острой кишечной инфекцией из НАО. Один штамм был изолирован в 2012 г. в Санкт-Петербурге от мигранта из Таджикистана. Штамм, выделенный от мигранта из Таджикистана, и российские вирусы ЕСНО 18, которые циркулировали в 2007–2012 гг. и были выявлены у больных различными формами ЭВИ, образовали отдельный монофилетический кластер 1.

Штаммы, изолированные в Ленинградской области и НАО, вместе с современными европейскими и японскими штаммами сформировали кластер 2. Дивергенция нуклеотидных последовательностей

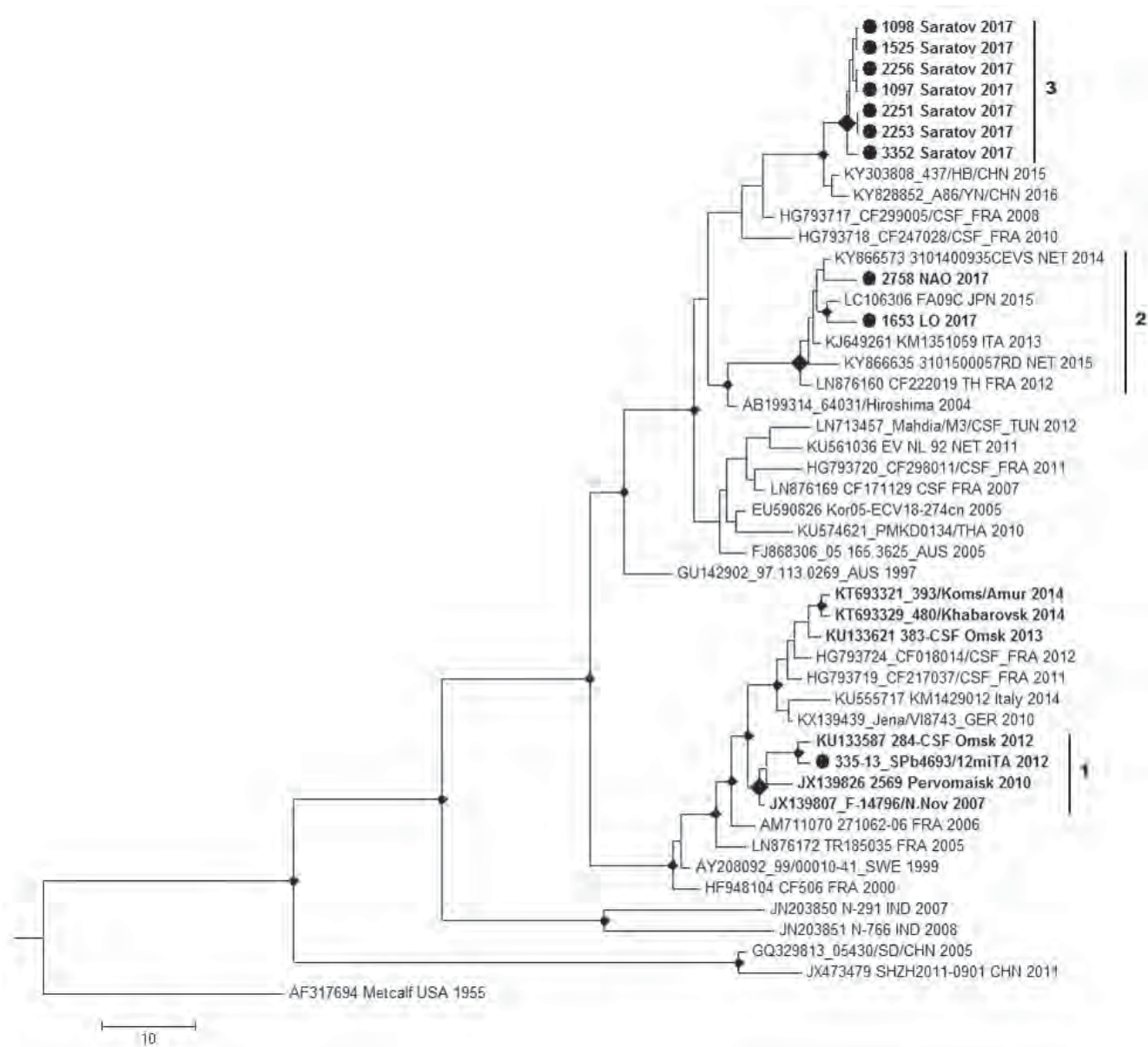


Рис. 2. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов ЕСНО18 (324 н.о.). Жирным шрифтом отмечены штаммы, выделенные на территории РФ; ● — штаммы, выделенные на территориях, подконтрольных региональному центру по надзору за полио/ОВП; ♦ — узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95

этих двух российских штаммов составила 4,3%, а общий гипотетический предок существовал приблизительно в 2010 г., что в совокупности свидетельствует об отсутствии эпидемиологической связи между случаями заболеваний, вызванных этими вирусами.

Штаммы вируса ЕСНО 18, выделенные в Саратовской области из разных очагов ЭВМ, сформировали монофилетический кластер 3, внутри которого гомология нуклеотидных последовательностей составляла не менее 98,8%, что указывает на единое происхождение этих вирусов и возможную эпидемиологическую связь данных случаев групповой заболеваемости. Сравнение последовательностей, представленных в международных базах данных, показало, что наиболее близкими (96,9–97,5% гомологии) к штаммам из Саратова были вирусы ЕСНО 18, выявленные в Китае во время вспышки

менингита/менингоэнцефалита в провинции Hebei в 2015 г. [19], а также в двух спорадических случаях энтеровирусной экзантемы полости рта и конечностей в провинции Yunnan в 2016 г. [20]. Результаты проведенного филогенетического анализа свидетельствуют о том, что группа штаммов вируса ЕСНО 18, обусловившего подъем заболеваемости ЭВМ в Саратовской области, сформировалась отдельно от штаммов данного типа энтеровируса, циркулировавших на северо-западе России.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей 77 штаммов вируса СВА6, выделенных в 2017 г. от больных ЭВИ в 9 субъектах северо-запада России, показал, что идентифицированные вирусы были генетически неоднородны (рис. 3) и относились к трем субгенотипам современного пандемического генотипа Coxsackievirus A6 — «5», «6» и «8».

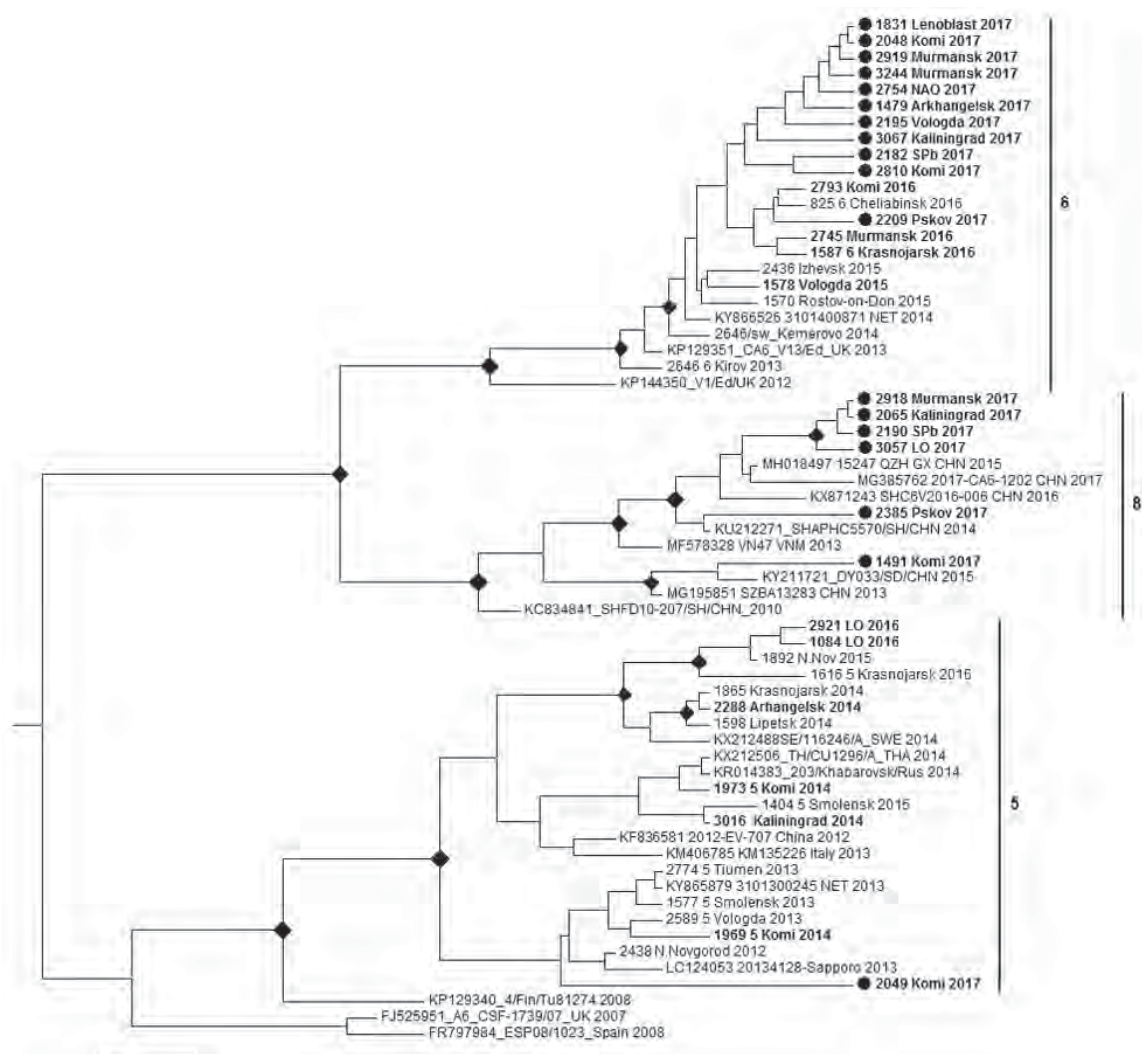


Рис. 3. Филогенетическое дерево для области генома VP1 энтеровирусов пандемического варианта Coxsackievirus A6 (284 н.о.). Жирным шрифтом отмечены штаммы, выделенные на территориях СЗФО; ● — штаммы, идентифицированные в 2017 г.; ♦ — узлы с апостериорной вероятностью выше 0,95

Субгенотип 5 был представлен одним штаммом, выделенным от больного ЭВИ из Сысолского района Республики Коми. Этот штамм был генетически отличен от CVA6 субгенотипа 5, идентифицированных в очагах ЭВИ в Ленинградской области в 2016 г. [21]. Большинство идентифицированных штаммов вируса CVA6 относились к субгенотипам 6 и 8. Циркуляция вируса CVA6 субгенотипа 6 была отмечена на девяти территориях (в Республике Коми, Архангельской, Вологодской, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Псковской областях, Ненецком АО и в Санкт-Петербурге), субгенотипа 8 — на шести территориях северо-запада России (в Республике Коми, Калининградской, Ленинградской, Мурманской, Псковской областях и в Санкт-Петербурге).

Следует отметить, что активизация циркуляции энтеровирусов вида А была отмечена в России в 2010 г., и к 2017 г. доля этих вирусов в этиологической структуре ЭВИ составила более 57% [22, 23]. Начиная с 2014 г., CVA6 доминирует среди энтеровирусов, выявляемых у больных экзантемными формами ЭВИ и герпетической ангиной в России, в том числе и при вспышечной заболеваемости. В 2017 г. его циркуляция была отмечена на 64 территориях Российской Федерации. CVA6 был в числе ведущих этиологических агентов ЭВИ на всех территориях, обуславливая высокую заболеваемость, он был выявлен в 42 групповых очагах экзантемы, герпетической ангины, ОРВИ. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре CV A6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Таким образом, в летне-осенний период 2017 г. был отмечен подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на нескольких административных территориях, курируемых СПб РЦ. При этом течение эпидемического процесса и клинические проявления заболеваний ЭВИ на разных территориях имели существенные отличия.

В Саратовской области большинство случаев заболевания ЭВИ (65%) было представлено энтеровирусным менингитом, показатель заболеваемости ЭВИ превысил среднемноголетний показатель в 4,5 раза. Подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Саратовской области в 2016 г. также характеризовался высоким удельным весом ЭВИ (77%) в структуре клинических форм ЭВИ. В 2016 г. эпидемический подъем заболеваемости ЭВИ был обусловлен энтеровирусом ЕСНО 30. Но, в отличие от 2016 г., в 2017 г. в Саратовской области, помимо ЭВИ, в значительном проценте случаев (29%) заболевания ЭВИ имели клиническую картину вирусной экзантемы.

В Мурманской области в 2017 г. большинство случаев ЭВИ (95%) были представлены экзантемными формами заболевания, преобладали такие

клинические формы как экзантема, герпангина — и экзантема в сочетании с герпангиной. Аналогичная ситуация была зафиксирована в Мурманской области в предыдущем 2016 году, когда удельный вес этих клинических форм составил в сумме 86% от всех ЭВИ.

В Республике Коми в 2017 году также преобладали экзантемные формы энтеровирусной инфекции, составившие 60% от всех клинических форм зарегистрированных заболеваний.

Особенности циркуляции энтеровирусов разных серотипов среди населения на отдельных территориях также отличались.

В Саратовской области основным этиологическим фактором заболеваний энтеровирусным менингитом был энтеровирус ЕСНО 18, его доля среди детектированных у больных вирусов составила 41%. У больных с экзантемными формами заболевания были обнаружены *Coxsackieviruses A* трех серотипов [2, 21], половина из которых относилась к серотипу CVA6. Суммарная доля выявленных CVA вида А составила 31% от всех идентифицированных энтеровирусов.

В Мурманской области экзантемные формы заболевания были обусловлены CVA пяти серотипов [2, 21], по большей части энтеровирусами CV A4 и A6. Доля выявленных CVA, принадлежащих к виду А, составила 49% от всех идентифицированных энтеровирусов. В 2016 г. в Мурманской области из 36 выделенных энтеровирусов 56% штаммов были идентифицированы как CV A4, A6, A10 и EV71. Вирусы CVA6 были выделены в двух очагах групповых заболеваний в детских дошкольных учреждениях.

В Республике Коми у большинства больных ЭВИ с клинической картиной вирусной экзантемы были идентифицированы CVA6, часть обнаруженных вирусов были отнесены к типу CVA10. В сумме вирусы *Coxsackievirus A* вида А и энтеровирус 71 составили 57% от всех выявленных у больных вирусов.

Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей штаммов энтеровируса ЕСНО 18 показал, что они распределились по трем кластерам. Штамм, выделенный от мигранта из Таджикистана, и российские вирусы ЕСНО 18, которые циркулировали в 2007–2012 гг., образовали отдельный монофилетический кластер 1. Штаммы, изолированные в Ленинградской области и Ненецком автономном округе, вместе с современными европейскими и японскими штаммами сформировали кластер 2. Штаммы вируса ЕСНО 18, выделенные в Саратовской области из разных очагов ЭВИ, сформировали монофилетический кластер 3. Наиболее близкими к штаммам из Саратова были вирусы ЕСНО 18, выявленные в Китае в 2015 г. Результаты проведенного филогенетического анализа свидетельствуют

о том, что группа штаммов вируса ЕСНО 18, обусловившего подъем заболеваемости ЭВМ в Саратовской области, сформировалась отдельно от штаммов данного типа энтеровируса, циркулировавших на северо-западе России.

Филогенетический анализ штаммов CVA6, выделенных в 2017 г. от больных ЭВИ на северо-западе России, показал, что идентифицированные вирусы относились к трем субгенотипам современного пандемического генотипа CVA6 — 5, 6 и 8. Субгенотип 5 был представлен одним штаммом, выделенным от больного ЭВИ в Республике Коми, который был генетически отличен от CVA6 субгенотипа 5, идентифицированных в очагах ЭВИ в Ленинградской области в 2016 г. Большинство идентифицированных на территориях северо-запада России штаммов CVA6 относились к субгенотипам 6 и 8. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре CVA6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Полученными данными подтверждено значение надзора за энтеровирусной инфекцией в системе эпидемиологического и вирусологического надзора за инфекционными заболеваниями. В постсертификационный период ликвидации полиомиелита надзор за энтеровирусной инфекцией рассматривается как составная часть надзора за полиомиелитом. Результаты проведенных исследований доказывают, что систематический вирусологический надзор за больными энтеровирусной инфекцией обеспечивает получение важных для программы ликвидации полиомиелита данных о циркуляции как полиовирусов, так и неполиомиелитных энтеровирусов среди населения и позволяет определить типы неполиомиелитных энтеровирусов, доминирующие в циркуляции среди населения на разных территориях в разные годы.

Выводы

1. В 2017 г. на ряде территорий Российской Федерации были зафиксированы эпидемические подъемы заболеваемости энтеровирусной инфекцией. На большинстве территорий преобладали экзантемные формы заболевания, и только на одной территории энтеровирусный менингит составил 65% от всех зарегистрированных случаев энтеровирусной инфекции.

2. На территориях, где ведущими были экзантемные формы энтеровирусной инфекции, в качестве этиологических агентов были идентифицированы Coxsackievirus A, принадлежащие к виду A, и энтеровирус 71. Впервые за много лет этиологическим агентом заболеваний энтеровирусным менингитом на одной территории явился энтеровирус ЕСНО 18.

3. Филогенетический анализ показал, что штаммы энтеровируса ЕСНО 18 распределились по

трем кластерам. Энтеровирусы ЕСНО 18, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусным менингитом в Саратовской области, вошли в кластер 3, они сформировались отдельно от других штаммов данного типа энтеровируса, которые циркулировали на северо-западе России.

4. Штаммы энтеровируса Coxsackievirus A6, идентифицированные в 2017 г. на северо-западе России, относились к трем субгенотипам пандемического генотипа вируса CVA6 — 5, 6 и 8. Большинство штаммов относились к субгенотипам 6 и 8. Доминирование субгенотипов 6 и 8 в структуре CVA6, отмеченное на северо-западе России, наблюдалось в 2017 г. и в целом по России.

Литература

1. Онищенко, Г.Г. Сезон энтеровирусного серозного менингита в Нижнем Новгороде в 2007 году: молекулярно-эпидемиологические аспекты / Г.Г. Онищенко [и др.] // Журн. микробиол. — 2009. — № 2. — С. 24–30.
2. Бичурина, М.А. Групповые заболевания энтеровирусной инфекцией, обусловленные вирусами Коксаки A16, на Северо-западе России / М.А. Бичурина [и др.] // Журн. микробиол. — 2014. — № 2. — С. 51–58.
3. Ray CG. Sherris Medical Microbiology. 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.
4. Лукашев, А.Н. Молекулярная эпидемиология вируса ЕСНО 6 — возбудителя вспышки серозного менингита в Хабаровске в 2006 г. / А.Н. Лукашев [и др.] // Вопросы вирусологии. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 16–21.
5. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2006; 55 (8):1–20.
6. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. J. Clin. Microbiol. 2010 Feb; 48 (2): 619-22.
7. Бичурина, М.А. Сезонный подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Новгородской области / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал Инфекция и Иммунология. — 2012. — Т. 2, № 4. — С. 747–752.
8. Шишко, Л.А. Этиология сезонных подъемов заболеваемости энтеровирусной инфекцией в Архангельской области / Л.А. Шишко [и др.] // Журнал Инфекция и Иммунология. — 2013. — Т. 3, № 2. — С. 65–72.
9. Бичурина, М.А. Роль энтеровируса ЕСНО30 в этиологии энтеровирусной инфекции на Северо-западе России в 2013 году / М.А. Бичурина [и др.] // Журнал инфектологии. — 2014. — Т. 6, № 3. — С. 84–91.
10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. Emerg Infect Dis. 2009 Sep; 15(9):1485-88.
11. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. Emerg. Infect. Dis. 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.
12. He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. J. Clin. Microbiol. 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.
13. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease out-

breaks worldwide. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

14. Романенкова, Н.И. Надзор за полиомиелитом и энтеровирусной инфекцией на ряде территорий Российской Федерации / Н.И. Романенкова, М.А. Бичурина, Н.Р. Розаева // Журн. микробиол. — 2011. — № 6. — С. 32–36.

15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2004. 157 p.

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.

18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.

19. Chen X., Li J., Guo J., Xu W., Sun S., Xie Z. An outbreak of echovirus 18 encephalitis/meningitis in children in Hebei Province, China, 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Jun; 6(6): e54.

20. Zhang H., Zhao Y., Liu H., Sun H., Huang X., Yang Z., Ma S. Molecular characterization of two novel echovirus 18 recombinants associated with hand-foot-mouth disease. *Sci Rep.* 2017 Aug; 7(1): 8448.

21. Романенкова, Н.И. Неполиомиелитные энтеровирусы, обусловившие подъем заболеваемости энтеровирусной инфекцией на ряде территорий России в 2016 году / Н.И. Романенкова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 98–108.

22. Новикова, Н.А. Молекулярный мониторинг неполиомиелитных энтеровирусов на территории России в 2008-2011 г. / Н.А. Новикова [и др.] // Журн. микробиол. — 2013. — № 1. — С. 75–78.

23. Голицына, Л.Н. Неполиомиелитные вирусы в Российской Федерации в 2017 году / Л.Н. Голицына [и др.] // Заболеваемость, этиологическая структура и вопросы профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Информационный бюллетень №5 [Internet]. — Нижний Новгород, 2018, Май [cited 2018 Jun 26];4:2-12. Available from: <http://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2018/byulleten-evi-2017-n5-may-18-1.pdf>

References

1. Onishchenko G.G., Novikova N.A., Efimov E.I., et al. *Jurnal microbiologii.* 2009; 2: 24-30 (in Russian).

2. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Novikova N.A. et al. *Jurnal microbiologii.* 2014; 2: 51-58 (in Russian).

3. Ray CG. *Sherris Medical Microbiology.* 4th ed. NY (USA): The McGraw-Hill Companies; c2004. Chapter 12, Enteroviruses; p. 531-41.

4. Lukashev A.N., Reznik V.I., Ivanova O.E. et al. *Voprosy virusologii.* 2008; 53(1): 16-21 (in Russian).

5. Khetsuriani N, Lamonte-Fowlkes A, Oberste S, et al. Enterovirus surveillance — United States, 1970 — 2005. *Morbidity Mortal. Wkly Rep.* 2006; 55 (8):1–20.

6. Zang Y, Wang D, Yan D, et al. Molecular evidence of persistent epidemic and evolution of subgenotype B1 coxsackievirus A16-associated hand, foot, and mouth disease in China. *J. Clin. Microbiol.* 2010 Feb; 48 (2): 619-22.

7. Bichurina M.A., Panykh V.A., Novikova N.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2012; 2(4): 747-752 (in Russian).

8. Shishko L.A., Romanenkova N.I., Bichurina M.A. et al. *Infectsya i immunitet.* 2013; 3(2): 65-72 (in Russian).

9. Bichurina M.A., Romanenkova N.I., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2014. 6(3): 84-91 (in Russian).

10. Österback R, Vuorinen T, Linna M, et al. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot, and Mouth Disease, Finland. *Emerg Infect Dis.* 2009 Sep; 15(9):1485-88.

11. Bracho MA, González-Candelas F, Valero A, et al. Enterovirus co-infections and onychomadesis after hand, foot, and mouth disease, Spain, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011 Dec; 17 (12): 2223-31.

12. He YQ, Chen L, Xu WB, et al. Emergence, Circulation, and Spatiotemporal Phylogenetic Analysis of Coxsackievirus A6- and Coxsackievirus A10-Associated Hand, Foot, and Mouth Disease Infections from 2008 to 2012 in Shenzhen, China. *J. Clin. Microbiol.* 2013 Nov; 51 (11): 3560-66.

13. Bian L, Wang Y, Mao Q, et al. Coxsackievirus A6: a new emerging pathogen causing hand, foot and mouth disease outbreaks worldwide. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2015 Jun; 13 (9): 1061-71.

14. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Rozaeva N.R. *Zhurnal mikrobiologii.* 2011; 6: 32-36 (in Russian).

15. Polio laboratory manual. WHO/IVB/04.10. Geneva (Switzerland): World Health Organization; c 2004. 157 p.

16. Nix WA, Oberste MS, Pallansch MA. Sensitive seminested PCR amplification of VP1 sequences for direct identification of all enterovirus serotypes from original clinical specimens. *Clin. Microbiol.* 2006 Aug; 44 (8): 2698-704.

17. Tamura K, Peterson D, Peterson N, et al. MEGA5: Molecular Evolutionary Genetics Analysis using Maximum Likelihood, Evolutionary Distance, and Maximum Parsimony Methods. *Mol. Biol. Evol.* 2011 Oct; 28 (10): 2731-39.

18. Drummond AJ, Suchard MA, Xie D, Rambaut A (2012) Bayesian phylogenetics with BEAUti and the BEAST 1.7. *Mol Biol Evol.* 2012 Feb; 29 (8): 1969-73.

19. Chen X., Li J., Guo J., Xu W., Sun S., Xie Z. An outbreak of echovirus 18 encephalitis/meningitis in children in Hebei Province, China, 2015. *Emerg Microbes Infect.* 2017 Jun;6(6):e54.

20. Zhang H., Zhao Y., Liu H., Sun H., Huang X., Yang Z., Ma S. Molecular characterization of two novel echovirus 18 recombinants associated with hand-foot-mouth disease. *Sci Rep.* 2017 Aug;7(1):8448.

21. Romanenkova N.I., Bichurina M.A., Golitsyna L.N. et al. *Jurnal infectologii.* 2017; 9(3): 98-108 (in Russian).

22. Novikova N.A., Golitsyna L.N., Fomina S.G., Efimov E.I. *Zhurnal mikrobiologii.* 2013; 1: 75-78 (in Russian).

23. Golitsyna L.N., Zverev V.V., Epifanova N.V. et al. *Information bulletin (Internet).* Nizhny Novgorod; 2018. [cited 2018 Jun 26];5:2-12. Available from: [<http://www.nniiem.ru/file/razrabotki/2018/byulleten-evi-2017-n5-may-18-1.pdf>] (in Russian).

Авторский коллектив:

Романенкова Наталья Ивановна — ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Голицына Людмила Николаевна — ведущий научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Бичурина Маина Александровна — заведующая лабораторией этиологии и контроля вирусных инфекций Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, д.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: romanenkova@pasteurorg.ru

Розаева Надежда Рашитовна — старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: rozaeva-n@mail.ru

Канаева Ольга Ильинична — научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)233-21-56, e-mail: ol.kanaeva@yandex.ru

Зверев Владимир Владимирович — старший научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, к.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Созонов Денис Владимирович — младший научный сотрудник Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

Черкасская Ирина Валерьевна — главный специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Саратовской области; тел.: 8(845)220-29-29, e-mail: Cherkasskaja_IV@64.rospotrebnadzor.ru

Кириллова Лидия Петровна — начальник вирусологического отделения микробиологической лаборатории Центра гигиены и эпидемиологии в Саратовской области; тел.: 8(845)222-84-14, e-mail: fbuz@gigiena-saratov.ru

Ермакова Марина Васильевна — начальник отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Мурманской области; e-mail: epid@murmanpotrebnadzor.ru

Камынина Людмила Сергеевна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Мурманской области; тел.: 8(815)244-38-67, e-mail: virus@fguzmo.ru

Петухова Марина Борисовна — специалист отдела эпидемиологического надзора Управления Роспотребнадзора по Республике Коми; тел.: 8(821)221-96-90, e-mail: tu@gsenkom.ru

Грицай Анна Борисовна — заведующая вирусологической лабораторией Центра гигиены и эпидемиологии в Республике Коми; тел.: 8(821)221-30-94, e-mail: grizay68@mail.ru

Новикова Надежда Алексеевна — заведующая лабораторией молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций Нижегородского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной, д.б.н.; тел.: 8(831)469-79-11, e-mail: mevirfc@rambler.ru

ГАНГРЕНОЗНАЯ ЭКТИМА – ФАТАЛЬНАЯ ФОРМА СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕБЕНКА ВОСЬМИ МЕСЯЦЕВ

Н.В. Рымаренко, А.В. Бобрышева, Е.А. Крюгер, Э.Я. Халилов

Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

Ecthyma gangrenosum: fatal form of pseudomonas aeruginosa infection in an eight-month-old infant

N.V. Rymarenko, A.V. Bobrysheva, E.A. Krjuger, E.Ya. Halilov

Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Simferopol, Russia

Резюме

Рассмотрены клинические особенности дебюта и динамики гангренозной эктимы, протекающей с развитием сепсиса у ребенка 8 месяцев. Подробно описаны и представлены на рисунках кожные проявления заболевания в виде плотных геморрагических быстро расширяющихся папул с синюшным ореолом и развивающимся некрозом в центре элементов, с последующим формированием язв или пузырей. Диагноз устанавливался на основании клинических проявлений и высева *Pseudomonas aeruginosa* из содержимого пузырей и крови. Несмотря на проводимую интенсивную терапию и использование антибактериальных препаратов, обладающих антипсевдомонадной активностью, девочка умерла на 17-й день от момента госпитализации.

Ключевые слова: синегнойная инфекция, гангренозная эктима, клинические симптомы, лечение, дети.

Введение

Гангренозная эктима (синонимы — прободающая эктима, сверлящая эктима, пронизывающая эктима) — первичное либо вторичное инфекционное поражение кожи от поверхностных до глубоких слоев, которое преимущественно вызывается *Pseudomonas aeruginosa* и в большинстве случаев протекает на фоне синегнойного сепсиса [1]. Так, из 167 опубликованных случаев гангренозной эктимы (ГЭ) с 1975 по 2014 г., *Pseudomonas aeruginosa* была обнаружена в 123 (73,65%) из них, септицемия — в 72 (58,5%) случаях [2]. В отдельных случаях в качестве этиологического фактора ГЭ указываются *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Aeromonas hydrophila*, *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus* и др. [2, 3]. Чаще всего (в 57% случаев) элементы ГЭ располагаются в межъягодичной области и в области промежности, в 30% случаев — на конечностях и в 12% — на туловище и лице [3]. Течение болезни обычно бурное, быстрое и тяжелое, носит злокачественный характер, больному угрожают сепсис и летальный исход [1–3]. Даже при адекватной терапии смертность достигает 38–77% у больных ГЭ с сепсисом и нейтропенией [1–3].

Abstract

The clinical features of the onset and dynamics of ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* with the development of sepsis are observed in an eight-month-old child. The article includes a detailed description and corresponding photo images of skin manifestations of the disease in the form of solid hemorrhagic fast-growing papules with a cyanotic halo and developing necrosis in the centre of the elements followed by the formation of ulcers or blisters. The diagnosis was made on basis of clinical manifestations and *Pseudomonas aeruginosa* culture from the contents of the blisters and blood. In spite of being treated intensely and being given antibacterial preparations possessing anti-Pseudomonad activity, the girl died on the 17th day after hospitalization.

Key words: pseudomonas infection, ecthyma gangrenosum, clinical symptoms, treatment, infants.

Считается, что ГЭ редкая, но хорошо узнаваемая клинически инфекция [4]. Однако реальная практика показывает, что далеко не во всех случаях клинический диагноз выставляется своевременно, а в отдельных случаях ошибочно предполагается течение менингококковой инфекции, что отдалает установление правильного диагноза и значительно ухудшает и без того не очень благоприятный прогноз ГЭ [5].

Клинический случай

Девочка 8 месяцев поступила в Республиканскую детскую инфекционную клиническую больницу (РДИКБ) г. Симферополя на 4-й день болезни с жалобами на повышение температуры тела до 38,7–38,9°C, нарастающую адинамию, сонливость, бледность, появление на коже нескольких элементов геморрагической сыпи, быстро увеличивающихся в размерах.

Из анамнеза болезни известно, что накануне настоящего заболевания, в течение последнего месяца отмечалось 2 эпизода пиодермии на фоне лихорадки, диареи, анемии (Hb — 102–89 г/л) и незначительной лейкопении (Le — $3,5 \times 10^9$ /л). В обоих случаях ребенок госпитализировался в

ЦРБ, где получал антибактериальную терапию и выписывался через 6 и 7 дней соответственно с выздоровлением.

Настоящее заболевание началось через неделю после выписки из стационара с повышения температуры тела до 39,9°C. Лихорадка сохранялась 3 суток, температура тела снижалась после приема парацетамола. Утром, на 4-е сутки болезни, на коже груди, передней брюшной стенки, ладони и голени появились 4 плотные папулы до 0,5 см в диаметре, вишневого цвета, которые быстро увеличивались в размерах (через 3–4 ч от момента появления их размер достигал 3–5 см) и приобретали багрово-вишневую окраску (рис. 1). Параллельно изменениям на коже нарастал интоксикационный синдром.

Машиной скорой медицинской помощи больная была госпитализирована в Центральную районную больницу, а через 6 ч в сопровождении бригады экстренной медицинской помощи в Республиканскую детскую клиническую больницу (РДКБ) с диагнозом: «Сепсис неуточненной этиологии, анемия II степени, лимфопролиферативный процесс?».

Данные анамнеза жизни свидетельствуют, что девочка родилась от 2-й беременности, протекающей с угрозой прерывания, 2-х срочных родов, с весом 3260 г. На грудном вскармливании находилась до 2 месяцев, затем — на искусственном. Развивалась соответственно возрасту, вакцинирована согласно календарю прививок, на «Д» учете не состояла.

При объективном осмотре в РДКБ состояние расценено как очень тяжелое, с отрицательной динамикой за счет развития септического шока. Сознание на уровне комы I. Менингеальные знаки отрицательные. Дыхание спонтанное через ЭТТ. Артериальное давление — 78/48 мм рт. ст. Кожные покровы бледные с восковидным оттенком, отек тканей в области кистей и стоп. Количество геморрагических элементов увеличилось до 12, с расположением на коже грудной клетки, передней брюшной стенки, ладони, предплечьях, бедрах, голених, размером от 0,5 см до 7,0 см в диаметре. В центре элементов — формирующиеся некрозы либо пузыри с мутным желтоватым содержимым. По окружности каждого элемента отмечался распространяющийся синюшный ореол, который увеличивался практически на глазах (рис. 2).

Периферические лимфоузлы размером до 0,5 см, единичные, подвижные, мягкоэластической консистенции, шейной, подмышечной и паховой групп. Слизистая ротоглотки бледно-розовая, миндалины незначительно увеличены, на их поверхности нежный белесоватый налет. При аускультации легких выслушивалось жесткое дыхание, в нижних отделах справа — ослабленное, еди-

ничные влажные хрипы. Тоны сердца приглушенные, тахикардия, систолический шум на верхушке. Живот увеличен в объеме, вздут, чувствителен при пальпации в околопупочной области и нижних отделах. Край печени пальпировался на 5 см ниже реберной дуги, плотноэластической консистенции, гладкий, болезненный при пальпации. Край селезенки выступал на 3 см ниже реберной дуги. Стул жидкий, желто-зеленого цвета с кровянистой слизью. Мочеиспускание по мочевому катетеру, желтого цвета. По желудочному зонду отделялось геморрагическое содержимое.

Результаты лабораторного обследования (первые 72 ч). Анализ крови: Эр. — $2,93 \times 10^{12}/л$; Hb — 88 г/л; тромб. — $144 \times 10^9/л$; лейко. — $2,0 \times 10^9/л$; лейкоцитарная формула (расчет на 50 клеток) — метамиелоциты 2%, палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 10%, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 34%, моноциты — 3%; СОЭ 5 мм/ч. Анализ мочи: цвет желтый мутный, относительная плотность — 1021; реакция — кислая, белок — 0,033 г/л, глюкоза — отр., желчные пигменты — отр., лейкоциты 10–12 в п/зрения, почечный эпителий 12–14 в п/зрения, эритроциты — 1–2 в п/зрения. Копрограмма: цвет желто-зеленый, неоформленный, лейко. — покрывают п/зрения, Эр. — 30–40 в поле зрения, обнаружены обломки мицелия грибов, дрожжи «+». Посев содержимого пузырей: обильный рост *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительна к меропенему и ципрофлоксацину, устойчива к аминогликозидам и цефтазидиму). Посев отделяемого из зева: рост *Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans*. Посев крови: рост *Pseudomonas aeruginosa* (чувствительна к меропенему и ципрофлоксацину, устойчива к аминогликозидам и цефтазидиму) и *Candida albicans* (чувствительна к флюконазолу). Посев кала: патогенные бактерии семейства кишечных не обнаружены. Посев мочи: роста микрофлоры нет. Исследование аспирата костного мозга — признаков гемобластоза нет. ИФА ВИЧ — антитела к ВИЧ не обнаружены. Биохимический анализ крови: общий белок — 41,2 г/л (альбумины — 28,9%), мочевины — 4,2 ммоль/л, креатинин — 0,079 ммоль/л, билирубин — 15,0 мкмоль/л, АСТ — 0,71 мкмоль/л, АЛТ — 0,59 мкмоль/л, глюкоза крови — 4,0 ммоль/л. Коагулограмма: ПТИ — 39%, фибриноген А — 2,0 г/л, ВСК по Ли-Уайту — 1 мин 25 с.

Инструментальные исследования. Рентгенография органов грудной клетки — инфильтративная тень в нижней доле правого легкого. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства: эхопризнаки нефроза и нефрита, выраженный парез кишечника, гепатоспленомегалия.

На основании клинико-лабораторных исследований выставлен клинический диагноз: эктима гангренозная, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, тяжелая форма. Осложнение основного заболе-



Рис. 1. Элементы поражения кожи через 5–6 ч от момента их появления



Рис. 2. Элементы поражения кожи через 12–15 ч от их первоначального появления

вания: сепсис, вызванный *P. aeruginosa* и *Candida albicans*. Септический шок. ДВС-синдром. Полиорганная недостаточность: кома I; правосторонняя нижнедолевая пневмония, ДН III; энтероколит; нефрит; тонзиллит; гепатопатия. Фоновое состояние: иммунодефицитное состояние неустановленной этиологии.

Лечение проводилось в отделении реанимации и интенсивной терапии и включало стандартный комплекс противошоковой и патогенетической терапии. Антибактериальная терапия (внутривенное введение): в первые 6 ч — цефтриаксон, в 1–3-е сутки — меропенем + цiproфлоксацин. Антимикотическая терапия (внутривенное введение): флюконазол с 1-х суток терапии. Заместительная терапия: человеческий иммуноглобулин для внутривенного введения (ВВИГ, Привиджен) — 0,4 г/кг (в 1-е сутки), свежзамороженная плазма, эритроцитарная масса.

Несмотря на проводимую терапию, состояние ребенка продолжало неуклонно ухудшаться. На 5-й день болезни, через 24–30 ч от момента появления элементов эктимы, синюшный ореол продолжал распространяться, пузыри увеличивались в размерах, некроз в центре элементов расширялся и углублялся (рис. 3).



Рис. 3. Элементы ГЭ через 24–30 ч от момента появления

На 8-й день болезни, через 96–120 ч после появления элементов ГЭ, расширяющийся вглубь и по периферии глубокий некроз в области нескольких поражений преобразовался в глубокие язвы с темным струпом в области дна. Остальные элементы ГЭ представляли собой участок глубокого некроза в центре, покрытого грубой геморрагической коркой, и обширную область некроза кожи по периферии с четкой ограничительной линией (рис. 4).



Рис. 4. Элементы ГЭ через 96–120 ч от момента появления (элементы обработаны раствором повидон-йода (Бетадина))

Параллельно с изменениями на коже нарастала тяжесть общего состояния ребенка за счет прогрессирования синдрома полиорганной недостаточности, панцитопении. Лечение продолжалось с использованием необходимого комплекса интенсивной терапии. Антибиотикотерапия (внутривенное введение) включала: 4–9-е сутки — меропенем + цефтазидим/сульбактам, 10–17-е сутки — цефоперазон/сульбактам. Антимикотическая терапия — флюконазол. Заместительная терапия: свежзамороженная плазма, эритроцитарная масса, тромбоцитарная масса. Несмотря на все проводимые терапевтические мероприятия, девочка умерла на 17-й день от момента госпитализации.

При патолого-анатомическом исследовании были обнаружены морфологические изменения, характерные для сепсиса, в виде двусторонней очаговой пневмонии, разлитого фибринозно-гнойного перитонита, панкреатита, миелоза селезенки, ДВС-синдрома (гиалиновые тромбы в капиллярах, очаги кровоизлияний в коже, легких, селезенке). Выявлен отек головного мозга и мягких мозговых оболочек с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие. Жировая дистрофия печени. Некротический нефроз. Венозное полнокровие внутренних органов. Акцидентальная трансформация тимуса 5 степени. Данные гистологического исследования тканей: головной мозг — наличие периваскулярного, перичеселлярного отека, полнокровия капилляров и сосудов мягких мозговых оболочек, гиалиновых тромбов в капиллярах; печень — жировая дистрофия гепатоцитов; селезенка — миелоз, очаги кровоизлияний; легкие — дистелектаз, в просветах альвеол лейкоциты, альвеолярные макрофаги, очаги кровоизлияний; надпочечники — обеднение коркового слоя липидами, полнокровие мозгового слоя; почки — некроз эпителия проксимальных извитых канальцев, венозное полнокровие; поджелудочная железа — островки Лангерганса контурируются четко, очаговая лейкоцитарная инфильтрация, очаги некрозов и кровоизлияний; миокард — диффузный межфибриллярный и периваскулярный отек, рассеянная лейкоцитарная инфильтрация; тимус — дольки щелевидные, деления на слои нет, обеднение ткани лимфоцитами вплоть до оголения ретикулярной стромы, разрастание жировой ткани; кишечник — массивные очаги некроза, очагово-диффузная смешанная воспалительная инфильтрация, лейкоцитарно-фибринозные наложения на серозной оболочке; костный мозг грудины — обычного гистологического строения.

Обсуждение

Известно, что ГЭ на фоне синегнойного сепсиса редко возникает у здоровых детей, обычно заболевание развивается у пациентов с нейтропенией. Кроме того, к основным факторам риска относят также госпитализацию ребенка с иммунодефицитом, причем, чем длительнее госпитализация и антибиотикотерапия, тем вероятнее инфицирование *Pseudomonas aeruginosa* и развитие ГЭ [1, 3, 4]. Так, описаны случаи ГЭ у детей с гипогаммаглобулинемией, нарушениями в фагоцитарном звене иммунитета, злокачественными новообразованиями на фоне химиотерапии либо лечения стероидами [1, 6]. Входными воротами синегнойной инфекции могут являться любые повреждения кожи и слизистых оболочек — царапины, опрелости, пролежни, ожоги, место постановки венозного катетера и т.д. Кроме того, причиной септицемии может быть транслокация *P. aeruginosa* из кишечника [1–3].

В случае, описанном нами выше, иммунодефицит у ребенка не был подтвержден иммунологическими исследованиями, но был заподозрен на основании умеренной лейкопении, сопровождающей течение предыдущих заболеваний, тяжести развившейся ГЭ и сепсиса, вызванного сочетанным поражением *P. aeruginosa* и *C. albicans*. Присутствовали и другие риски развития ГЭ — повторная госпитализация и антибиотикотерапия, гнойничковые поражения кожи, которые могли явиться входными воротами для *P. aeruginosa*. Последующие события укладывались в типичную картину течения ГЭ с развитием синегнойного сепсиса. Наблюдалось классическое поражение кожи в виде плотных геморрагических папул с синюшным ореолом, с быстро развивающимся некрозом в центре элементов. Некроз как бы «сверлил» кожу с образованием язв или прогрессировал с формированием пузырей. Однако, несмотря на характерную картину кожных изменений на фоне нарастающей нейтропении, дебют ГЭ не был распознан своевременно и клинический диагноз был выставлен с запозданием. Основной причиной данной ситуации является редкость заболевания: все врачи, имеющие отношение к лечению данного ребенка, впервые столкнулись с ГЭ в своей врачебной практике.

Тяжелая нейтропения в нашем случае может быть следствием как имеющегося у ребенка иммунодефицита, так и действия экзо- и эндотоксинов *Ps. aeruginosa*, которые способны ингибировать миграцию гранулоцитов и угнетать кроветворную функцию костного мозга [7]. Исследования Huang свидетельствуют, что лейкопения присутствовала у 24 (57%) из 43 детей с ГЭ. Кроме того, из 10 умерших детей 9 пациентов имели лейкопению при поступлении [1].

Считается, что именно ранняя диагностика ГЭ и установление этиологической связи с *P. aeruginosa* являются ключевым прогностическим фактором выживания больных [1, 5, 6, 10, 11]. Своевременное распознавание клинической картины болезни, этиологического фактора и характера иммунодефицита дает возможность раннего назначения наиболее эффективной противомикробной терапии [1, 5].

Эмпирическая антимикробная терапия обычно начинается с антипсевдомонадных β-лактамов и корректируется после получения чувствительности бактериальной культуры [8–10]. Описанные комбинации антибактериальных препаратов, позволяющие добиться выздоровления больных, включали: цефтазидим + амикацин или ципрофлоксацин, меропенем + амикацин или ципрофлоксацин, пиперациллин/тазобактам + амикацин. К препаратам выбора относят цефепим, имепенем и полимиксин В [11]. В описанном нами случае трудность назначения адекватной антибиотикотерапии

заклучалась в устойчивости возбудителя к цефтазидиму. Опубликованные данные подтверждают также эффективность ВВИГ и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в плане коррекции иммунологических нарушений у больных с иммунодефицитом и новорожденных [6, 12].

Заключение

Представленный нами клинический случай ГЭ с развитием сепсиса смешанной (*P. aeruginosa* и *Candida albicans*) этиологии у ребенка 8 месяцев показывает ключевое значение раннего установления клинического диагноза. Шанс на благоприятный исход заболевания значительно выше, если клинический диагноз устанавливается в первые 6–12 ч от момента появления элементов ГЭ на коже ребенка.

Необходимо учитывать, что быстрое развитие классических кожных проявлений ГЭ у ребенка с нейтропенией типично для сепсиса, вызванного *P. aeruginosa*, и требует незамедлительного назначения антипсевдомонадных β -лактамов.

Благодарность

Авторы выражают признательность за оказанную помощь в написании статьи сотрудникам Республиканской детской клинической инфекционной больницы г. Симферополя: заведующей отделением Э.Р. Мазиновой, врачам Е.Н. Дядюру и В.В. Киржоя, а также врачу-патологоанатому Н.А. Сюрину.

Литература

1. Huang YC, Lin TY, Wang CH. Community-acquired *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in previously healthy infants and children: analysis of forty-three episodes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1049–52. DOI:10.1097/01.inf.0000036089.63240.37
2. Vaiman M, Lazarovitch T, Heller L, Lotan G. Ecthyma gangrenosum and ecthyma-like lesions: review article. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34:633–639. <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2277-6>

org/10.1007/s10096-014-2277-6

3. Zomorodi A, Wald ER. Ecthyma gangrenosum: considerations in a previously healthy child. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:1161–64. DOI:10.1097/01.inf.0000041791.54201.c4

4. Baltimore RS. *Pseudomonas*, *Burkholderia*, and *Stenotrophomonas*. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. pp. 1208–10.

5. Biscaye S, Demonchy D, Afanetti M, Dupont A, Haas H, Tran A. Ecthyma gangrenosum, a skin manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy child: A case report. *Chiu. C-H, ed. Medicine*. 2017;96(2):e5507. <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000005507>

6. Vos FY, Middelburg TA, Seynaeve C, de Jonge MJ. Ecthyma gangrenosum caused by *Pseudomonas aeruginosa* in a patient with astrocytoma treated with chemotherapy. *J Infect hemother*. 2010;16:59–61. <https://doi.org/10.1007/s10156-009-0017-0>

7. Yin J, Li C-W, Luo N, et al. *Pseudomonas aeruginosa* sepsis associated with ecthyma gangrenosum in a previously healthy infant: a case report and literature review. *Glob Pediatr Health*. 2015;2:2333794X15591566. <http://doi.org/10.1177/2333794X15591566>

8. Bucak IH, Tümgör G, Mengen E, Temiz F, Turgut M. Ecthyma gangrenosum in a previously healthy pediatric patient and associated facial paralysis and persistent hyperplastic primary vitreous. *The American Journal of Case Reports*. 2012;13:250-253. doi:10.12659/AJCR.883503. <http://doi.org/10.12659/AJCR.883503>

9. Biddeci G, Cutrone M, Mattei I, et al. Ecthyma gangrenosum of the cheek in a 6-month-old infant. *Archives of Disease in Childhood*. 2015;100:55-56. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-306852>

10. Martínez-Longoria CA, Rosales-Solis GM, Ocampo-Garza J, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Ecthyma gangrenosum: a report of eight cases. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(5):698-700. <https://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175580>

11. Amatya B, Tripathi RD, Sharma R, Maharjan L. Ecthyma gangrenosum aggravated by systemic antibiotics: A case report and literature review. *Our Dermatol Online*. 2018;9(1):27-30. <https://dx.doi.org/10.7241/ourd.20181.8>

12. Almeida JF, Sztajn bok J, Troster EJ, Vaz FA. *Pseudomonas aeruginosa* septic shock associated with ecthyma gangrenosum in an infant with agammaglobulinemia. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2002; 44(3):167-9. <https://dx.doi.org/10.1590/S0036-46652002000300010>

Авторский коллектив:

Рымаренко Наталья Викторовна — профессор кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, д.м.н.; тел: +7-978-863-62-33, 8(3652)60-80-22, e-mail: natadoc@yandex.ru

Бобрышева Алена Васильевна — доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: +7-978-831-77-07, 8(3652)60-80-22, E-mail: alona.radost@yandex.ru

Крюгер Елена Александровна — доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, к.м.н.; тел.: +7-978-721-50-65, 8(3652)60-80-22, e-mail: elena-krjuger@rambler.ru

Халилов Эдем Якубович — ассистент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-876-73-25, 8(3652) 60-80-22, e-mail: khalilov.edem@yandex.ru

ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННОГО ПАЦИЕНТА

Т.М. Алексеева¹, Н.В. Скрипченко^{2,3}, С.В. Лобзин⁴, В.С. Демешонок⁴, Е.А. Юркина⁴, В.Д. Назаров⁵, С.В. Лапин⁵

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

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

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

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

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Difficulties in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis in a HIV-Positive Patient

T.M. Alekseeva¹, N.V. Skripchenko^{2,3}, S.V. Lobzin⁴, V.S. Demeshonok⁴, E.A. Yurkina⁴, V.D. Nazarov⁵, S.V. Lapin⁵

¹National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

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

³Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

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

⁵First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Описан случай развития бокового амиотрофического склероза (БАС) на фоне ВИЧ-инфекции, подтвержденный данными молекулярно-генетического исследования. Обсуждается сложность дифференциальной диагностики между классическим БАС и БАС-подобным синдромом у ВИЧ-инфицированного пациента.

Ключевые слова: боковой амиотрофический склероз, ВИЧ-инфекция, ВИЧ-ассоциированный БАС-подобный синдром, генетические исследования, SOD1.

Abstract

We described a case of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) with comorbid HIV infection. The diagnosis was confirmed by genetic tests. The difficulty of the differential diagnosis between amyotrophic lateral sclerosis and HIV-associated ALS syndrome is discussed.

Key words: amyotrophic lateral sclerosis, HIV infection, HIV-associated ALS syndrome, genetic tests, SOD1.

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — неуклонно прогрессирующее заболевание, развивающееся в результате дегенерации двигательных нейронов коры больших полушарий, мозгового ствола и спинного мозга. Клиническая картина классического БАС характеризуется симптомами поражения верхнего (сухожильная гиперрефлексия, спастичность, пирамидные знаки, парезы, бульбарный паралич) и нижнего двигательных нейронов (сухожильная гипорефлексия, мышечная гипотония и атрофии, фасцикуляции, бульбарные и псевдобульбарные симптомы).

БАС-подобные синдромы — это синдромы, развивающиеся в результате другого, отличного от БАС патологического процесса и не являющиеся

разновидностями БАС [1]. Симптомы поражения двигательных нейронов могут встречаться при вертеброгенных миелопатиях, эндокринопатиях, нейроинфекциях, паранеопластических синдромах, отравлениях тяжелыми металлами и др.

Диагностика БАС основана на данных клинико-неврологического обследования с учетом критериев El-Escorial, 2015 [2]. Заболевание может быть верифицировано после исключения других заболеваний со сходными симптомами [3], так как биомаркеров ранней диагностики этого заболевания не существует.

В конце XX в. вирусная гипотеза патогенеза БАС была одной из ведущих и основывалась на предположении о вероятной тропности некоторых вирусов к двигательным нейронам. Обсуждалась роль вирусов, вызывающих медленные инфекции

(возбудителей прионовых болезней Крейцфельда — Якоба, Герстманна — Штрасслера — Шенкера, куру), энтеровирусной инфекции (вирус полиомиелита, Коксаки) [4, 5], вирусов герпеса 6 и 8 типов [6], вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) и человеческого Т-лимфоцитарного вируса (ЧТЛВ) [7]. Однако взаимосвязь этих вирусов с развитием БАС не была подтверждена в ряде других исследований [8, 9].

Известно, что ВИЧ и ЧТЛВ непосредственно не оказывают патологического воздействия на двигательные нейроны, однако могут провоцировать включение иммунноопосредованных механизмов с вовлечением в патологический процесс микроглии, макрофагов и астроцитов и приводить к развитию БАС-подобных синдромов [10].

Случай ВИЧ-инфицированного пациента с БАС-подобным синдромом впервые был описан в 1985 г., когда был разработан серологический метод диагностики ВИЧ-инфекции [11].

Различают семейные и спорадические случаи БАС, составляющие 5–10% и 90–95% соответственно. Генетические исследования в настоящее время позволяют выявить мутантные гены в 68% семейных и в 11% спорадических случаев БАС [12].

В 1993 г. было впервые описано, что мутации в гене SOD1 ассоциированы с развитием БАС [13]. Ген SOD1 кодирует белок Cu-Zn-супероксиддисмутаза 1 (SOD1), который участвует в инактивации супероксид-аниона (O_2^-) и его трансформации в кислород и пероксид водорода. Мутации в гене SOD1 вызывают приобретение белком новых патогенных свойств (доминантно-негативные мутации), а также могут нарушать связь белковой части фермента с ионами металлов [14]. Белки SOD1 утрачивают правильную конформацию и формируют патологические агрегаты. Более того, белковые молекулы SOD1 способны проникать через мембраны в другие клетки и запускать агрегацию нативных белков. Этот патогенетический механизм сходен с распространением прионных белков [15]. Мутации в гене SOD1 могут возникать в любом из 5 экзонов и наиболее часто заменяют аминокислоты D90, A4 и G93. Несмотря на то, что с каждым годом обнаруживается все больше генов, изменения в которых вызывают спорадические или наследственные формы БАС, абerrации в SOD1 до сих пор считаются одними из самых частых и изученных генетических аномалий при БАС [16]. О трудности дифференциальной диагностики классического заболевания БАС и БАС-подобного синдрома свидетельствует следующее клиническое наблюдение.

Клинический случай

Пациент Б., 54 года, обратился с жалобами на слабость в ногах, затруднения при подъеме по

лестнице, утомляемость при ходьбе, периодические мышечные подергивания в области бедер, болезненные судороги в икроножных мышцах, снижение массы тела на 10 кг в течение последних 4 лет без изменений в пищевом рационе.

Наследственный анамнез не отягощен.

Из анамнеза жизни известно, что 9 лет назад при обследовании в инфекционной больнице, куда пациент обращался по поводу диареи, были выявлены антитела к ВИЧ. В дальнейшем на протяжении 7 лет не обследовался, лечения не получал. С 2013 г. состоит на учете в специализированном учреждении с диагнозом В23, 4 А стадии в фазе ремиссии на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ). В течение 3 лет с 2013 г. по 2016 г. пациент получал ВААРТ: эфавиренз (регаст) и зидовудин, ламивудин (дизаверокс).

В декабре 2015 г. появились болезненные мышечные спазмы в левой голени, неловкость в правой кисти. В апреле 2016 г. больной отмечал постепенно прогрессирующую слабость в ногах, быструю утомляемость при ходьбе, появление слабости в правой руке.

В ноябре 2016 г. в связи с прогрессирующим характером симптомов и повышением уровня креатинкиназы (КК) крови до 756 Ед/л, была произведена смена ВААРТ на препарат, содержащий рилпивирин гидрохлорид, тенофовир, эмтрицитабин (эвиплера). По результатам ПЦР на ВИЧ от декабря 2016 г. вирус обнаружен не был (менее 200 копий РНК/мл).

На момент госпитализации общесоматический статус без особенностей. Патологии эндокринной системы не выявлено.

Индекс массы тела (ИМТ) 22,3. В неврологическом статусе: сознание ясное, речь, глотание — без особенностей. Выявлялись легкие краевые гипотрофии языка слева и умеренные спонтанные фибрилляции. Фасцикуляции в мышцах плечевого пояса и бедер провоцировались перкуссией. Визуализировались гипотрофии мышц плечевого пояса, предплечий, мелких мышцах кистей, более выраженные справа; мышц бедер и голени без отчетливой асимметрии, мышц спины (рис. 1). Мышечный тонус был диффузно снижен. Сила скелетной мускулатуры была снижена в разгибателях пальцев кисти и межкостных мышцах справа, в разгибателях и сгибателях пальцев стоп до 4 баллов. Глубокие сухожильные рефлексы с лучевых, с двуглавых мышц плеча и коленные рефлексы были оживлены, $D > S$. Ахилловы и подошвенные рефлексы не вызывались. Патологические кистевые знаки (Россолимо — Вендеровича, Бехтерева) определялись с двух сторон. Патологических стопных знаков, координаторных, чувствительных нарушений не было выявлено. Оценка по функциональной шкале ALSFRS-r составила 42 балла [17].



А



Б

Рис. 1. Пациент Б.: А — гипотрофии мышц кистей (D>S); Б — гипотрофии межлопаточных мышц, мышц плечевого пояса

В клиническом и биохимическом анализе крови не было определено патологических изменений, за исключением повышения уровня КК до 873 Ед/л.

Антитела к вирусам гепатитов В и С не выявлялись, реакция микропреципитации была отрицательная.

Общий анализ ликвора: прозрачный, бесцветный, белок 0,513 г/л, цитоз $0,66 \cdot 10^6$ /л (нейтрофилы 0%, лимфоциты 100%, моноциты 0%), исследование цереброспинальной жидкости на вирусы герпеса I, II типов, вируса варицелла зостер, Эпштейна — Барр, цитомегаловируса, на наличие возбудителей токсоплазмоза, клещевого энцефалита, боррелиоза дало отрицательные результаты.

При выполнении электронейромиографии (ЭНМГ) было выявлено снижение амплитуды М-ответов с локтевого нерва справа, с большеберцовых и малоберцовых нервов с двух сторон, скорости проведения в норме. Признаков нарушения сенсорного проведения и кондукционного блока обнаружено не было. При исследовании мышц игольчатыми электродами были выявлены признаки хронического диффузного денервационного процесса в виде потенциалов фибрилляций, позитивных острых волн, полифазии в правой четырехглавой мышце бедра справа, большеберцовых мышцах с двух сторон, правой двуглавой мышце плеча. Таким образом, данные электромиографии свидетельствовали о поражении двигательных нейронов передних рогов спинного мозга на шейном и пояснично-крестцовом уровнях.

По результатам магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализировались единичные очаги сосудистого генеза в белом

веществе лобных долей и умеренная наружная заместительная гидроцефалия. По данным МРТ шейного и пояснично-крестцового отделов позвоночника определялись признаки дегенеративно-дистрофических изменений межпозвонковых дисков С3-4, С4-5, С5-6, С6-7 без воздействия на сосудисто-нервные структуры, грыжи межпозвонковых дисков L2-L3, L3-L4, L4-L5, признаки нарушения статики и явления спондилоартроза на уровне L1-S1.

За время госпитализации проведенная антиоксидантная и нейропротективная терапия не показала эффективности.

Таким образом, клиническая картина у пациента Б. была представлена симптомами поражения верхнего двигательного нейрона на двух уровнях (шейный, поясничный) и нижнего двигательного нейрона на трех уровнях (бульбарный, шейный, поясничный), что удовлетворяло критериям клинически вероятного БАС, согласно критериям El-Escorial (2015 г.). Однако, учитывая наличие инфекционного заболевания в анамнезе (ВИЧ), представление о больном трактовались как ВИЧ-ассоциированный синдром сочетанного поражения центрального и периферического двигательных нейронов.

При выписке пациенту было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования крови для выявления наиболее часто встречающихся БАС-ассоциированных мутаций. Анализ кодирующей области гена SOD1 был проведен в декабре 2017 г. с помощью прямого автоматического секвенирования по Сэнгеру. Экстракция ДНК из цельной крови пациента осуществлялась с помощью QIAamp® DNA Mini Kit согласно прото-

колу. С целью определения концентрации и отсутствия контаминации элюированной ДНК (определение соотношения A260/A280) использовался BioDrop UV/VIS Spectrophotometer. Секвенирование амплифицированных экзонов гена SOD1 проводилось с помощью набора BigDye Terminator v3.1, США в соответствии с инструкцией производителя.

Исследование экспансии нуклеотидных GGGGCC-повторов в гене C9orf72 проводилось с использованием методологии ПЦР с праймингом тройных повторов и с последующим разделением продукта реакции с помощью фрагментного анализа [18, 19]. Количество повторов менее 30 считалось нормой.

Было показано, что предэкспансия CAG-нуклеотидов (от 26 до 38 CAG-повторов) в гене ATXN2 увеличивает риск развития БАС [20]. У пациента Б. также было проведено исследование количества CAG-повторов в гене ATXN2. Последовательность праймеров, условия ПЦР-реакций и расчет количества CAG- и GGGGCC-повторов проводились в соответствии с ранее опубликованными протоколами [21, 22].

У пациента была обнаружена патогенная миссенс-мутация G94S в 4 экзоне гена SOD1 (рис. 2). Количество повторов GGGGCC-повторов в гене C9orf72 составило 11 на обоих аллелях. Количество CAG-повторов в гене ATXN2 составило 22 на обоих аллелях.

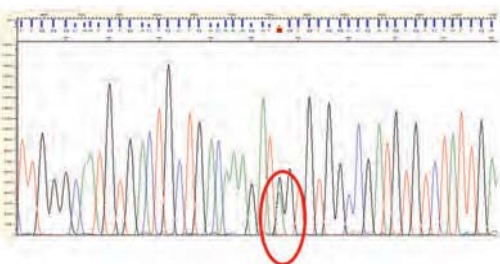


Рис. 2. Электроферограмма участка гена SOD1 с миссенс-мутацией G94S

Особенностью найденной мутации в гене SOD1 с заменой G94S является относительно отсроченное начало заболевания в сравнении с другими типами мутаций G94 и более длительная продолжительность жизни после появления первых симптомов БАС [23]. Также считается, что данная мутация более характерна для пациентов азиатской расы [24].

При повторном обследовании больного через 11 месяцев в январе 2018 г. выявлено нарастание неврологических симптомов (появление спонтанных фасцикуляций в мышцах плечевого пояса, бедер, голеней, пареза в передней группе мышц

шеи до 3 баллов, усиление степени выраженности парапареза в ногах до 3 баллов. Пациент стал использовать трость при ходьбе. Дефицит по шкале ALSFRS-г составил 38 баллов.

Учитывая неуклонный характер прогрессирования симптомов на фоне приема ВААПТ, результаты ЭМГ и данные молекулярно-генетического исследования, был установлен диагноз: боковой амиотрофический склероз, пояснично-крестцовая форма, медленный темп прогрессирования.

Обсуждение

Поражение двигательных нейронов при ВИЧ-инфекции встречается крайне редко, патогенетические механизмы этого феномена остаются неизученными. Проявления БАС-подобного синдрома могут соответствовать вероятному или предполагаемому БАС по критериям. В дифференциальной диагностике БАС и ВИЧ-ассоциированного БАС-подобного синдрома следует полагаться на ряд особенностей:

1. Возраст начала заболевания. Классический БАС, как правило, начинается в возрасте 50–60 лет. Напротив, БАС-синдром при ВИЧ-инфекции чаще поражает лиц более молодого возраста.

2. Половые особенности. Соотношение заболеваемости БАС между мужчинами и женщинами — 1,3:1, тогда как при БАС-подобном синдроме при ВИЧ-инфекции — 4,8:1 [25].

3. Фенотипические проявления. Клиническая картина БАС-синдрома при ВИЧ характеризуется подострым течением и медленным прогрессированием, в 80% случаев напоминая пояснично-крестцовую форму БАС. Поражение нервной системы при ВИЧ-инфекции, как правило, не ограничивается изолированным поражением двигательных нейронов [25].

Ответ на ВААПТ. Пациенты с ВИЧ, как правило, хорошо отвечают на лечение ВААПТ-препаратами. На фоне лечения симптомы поражения двигательных нейронов могут стабилизироваться или прогрессировать медленнее [26].

Следует отметить, что в связи с повышением эффективности лекарственных средств, используемых для лечения ВИЧ-инфекции, возрастает число пациентов с длительным анамнезом заболевания, что, в свою очередь, увеличивает вероятность возникновения поражения нервной системы [27].

В описанном случае клинические данные (вовлеченность в патологический процесс верхнего и нижнего двигательных нейронов с формированием смешанного тетрапареза и бульбарного синдрома), а также результаты ЭМГ (денервационные изменения в пораженных мышцах) и данные молекулярно-генетического исследования (мутация в гене SOD1) позволили установить достоверный диагноз БАС у ВИЧ-инфицированного пациента

и провести дифференциальный диагноз с БАС-подобным синдромом при ВИЧ-инфекции.

Литература

1. Левицкий, Г.Н. Боковой амиотрофический склероз: лечение и теоретические вопросы : монография / Г.Н. Левицкий. — М.: Практическая медицина, 2010. — 568 с.
2. Ludolph, A. A revision of the El Escorial criteria—2015 / A. Ludolph, V. Drory, O. Hardiman [et al.] // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* — 2015. V. 16 (5–6). — P. 291–292.
3. Cortes-Vicente, E. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: pros and cons
4. of current clinical diagnostic criteria / E. Cortes-Vicente, J. Pradas, J. Martin-Lahoz [et al.] // *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* — 2017. V 18 (5-6). — P. 333-340.
5. Okumura, H. Amyotrophic lateral sclerosis and polio: is there an association? / H. Okumura, L.T. Kurland, S.C. Waring // *Ann N Y Acad Sci.* — 1995. V. 753. — P. 245–256.
6. Berger, M.M. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS / M.M. Berger, N. Kopp, C. Vital [et al.] // *Neurology.* — 2000. V. 54 (1). — P. 20-25.
7. Cermelli, C. Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7 / C. Cermelli, M. Vinceti, F. Beretti, [et al.] // *Eur J Epidemiol.* — 2003. V. 18 (2). — P. 123-127.
8. Ferrante, P. HTLV tax-rex DNA and antibodies in idiopathic amyotrophic lateral sclerosis / P. Ferrante, M.E. Westarp, R. Mancuso [et al.] // *J NeurolSci.* — 1995. V. 129. — P. 140-144.
9. Tarazi1, A. Association of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with human Tlymphotropic virus 1, human immunodeficiency virus and humanherpes virus 8 / A. Tarazi1, S. Nafissi1, A.A. Amirzargar, [et al.] // *ActaMedicalIranica.* — 2006. V. 44 (4). — P. 256-258.
10. Sola, P. New insights into the viral theory of amyotrophic lateral sclerosis: study on the possible role of Kaposi's sarcoma-associated virus/human herpesvirus 8 / P. Sola, R. Bedin, F. Casoni [et al.] // *EurNeurol.* — 2002. V. 47 (2). — P. 108-112.
11. Robert, M.E. Severe neuropathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Evidence for widespread cytomegalovirus infection of peripheral nerve and human immunodeficiency virus-like immunoreactivity of anterior horn cells/ M.E. Robert, J.J. III Geraghty, S.A. Miles [et al.] // *Acta Neuropathol.* — 1989. V. 79. — P. 255–261.
12. Hoffman, P.M. Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis/ P.M. Hoffman, B.W. Festoff, L.T. Jr. Giron [et al.] // *N Eng J Med.* — 1985. V. 313 (5). -324-325.
13. Renton, A. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics/ A. Renton, A. Chiò, B. Traynor // *Nat Neurosci.* — 2014. V. 17 (1). — P. 17–23.
14. Rosen, D.R. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis/ D.R. Rosen, T. Siddique, D. Patterson [et al.] // *Nature.* — 1993. V. 362 (6415). — P. 59–62.
15. Battistini, S. SOD1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis / S. Battistini, M. Benigni, M. Ricci [et al.]// *European neurological journal.* — 2012. V. 4. — P. 33-43.
16. Brauer, S. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis/ S. Brauer, V. Zimyanin, A. Hermann // *J Neural Transm.* — 2018. V. 125(4). — P. 591-613.
17. Kaur, S.J. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis / S.J. Kaur, S.R. McKeown, S. Rashid [et al.] // *Gene.* — 2016. V. 577(2). — P. 109-118.
18. Cedarbaum, J.M. The ALSFRS-r: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function/ J.M. Cedarbaum, N. Stambler, E. Malta [et al.] // *J Neurol Sciences.* — 1999. V. 169 (1). — P. 13-21.
19. Федотов, Е.Ю. Гены ATXN2 и C9orf72 как универсальные факторы развития различных нейродегенеративных заболеваний / Е.Ю. Федотов [и др.] // *Неврологический журнал.* — 2016. — Т. 21, № 6. — С. 323–329.
20. Warner, J.P. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR/ J.P. Warner, L.H. Barron, D. Goudie [et al.] // *J Med Genet.* — 1996. V. 33 (12). — P. 1022–1026.
21. Lee, T. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions in European ALS patients/ T. Lee, Y.R. Li, C. Ingre, M. Weber, T. Grehl [et al.] // *Hum Mol Genet.* — 2011. V. 20. — P. 1697–1700.
22. Warner, J.P. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR/ J.P. Warner, L.H. Barron, D. Goudie [et al.] // *J Med Genet.* — 1996. V. 33 (12). — P. 1022-1026.
23. DeJesus-Hernandez, M. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS/ M. DeJesus-Hernandez, I.R. Mackenzie, B.F. Boeve [et al.] // *Neuron.* — 2011. V. 72 (2). — P. 245–256
24. Iwai, K. Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation / K. Iwai, M. Yamamoto, T. Yoshihara [et al.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* — 2002. V. 72 (6). — P. 819-820.
25. Bosco, D. A. The Role of SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis / D.A. Bosco // *Nature Education.* — 2015. V8 (3). — P. 4
26. Alfahad, T. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis / T. Alfahad., A. Nath // *Antiviral Res.* — 2013. V. 99 (2). — P. 180-187.
27. Bowen, L.N. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy / L.N. Bowen, R. Tyagi, W. Li [et al.] // *Neurology.* — 2016. V. 87 (17). — P. 1756–1762.
28. Бойко, А.Н. Неврологические проявления ВИЧ-инфекции (обзор литературы) / А.Н. Бойко, [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2012. — Т. 112 (9), № 2. — С. 23–28.

References

1. Levitsky G.N. Amyotrophic lateral sclerosis — treatment and theoretic issues. M., Prakticheskaya Meditsina, 2010, p.1-562. (in Russian).
2. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria—2015. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal degeneration. 2015; 16 (5–6): 291–2.
3. Cortes-Vicente E, Pradas J, Jartin-Lahoz J et al. Early diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: pros and cons of clinical diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017; 18 (5-6): 333-40.
4. Okumura H, Kurland LT, Waring SC. Amyotrophic lateral sclerosis and polio: is there an association? Ann N Y Acad Sci. 1995; 753: 245–56.
5. Berger MM, Kopp N, Vital C, et al. Detection and cellular localization of enterovirus RNA sequences in spinal cord of patients with ALS. Neurology. 2000; 54 (1): 20-5.
6. Cermelli C, Vinceti M, Beretti F, et al. Risk of sporadic amyotrophic lateral sclerosis associated with seropositivity for herpesviruses and echovirus-7. Eur J Epidemiol. 2003; 18 (2):123-7.
7. Ferrante P, Westarp ME, Mancuso R, et al. HTLV tax-rex DNA and antibodies in idiopathic amyotrophic lateral sclerosis. J NeurolSci. 1995; 129:140-4.

8. Tarazi A, Nafissi S, Amirzargar AA, et al. Association of sporadic amyotrophic lateral sclerosis with human T-lymphotropic virus 1, human immunodeficiency virus and human herpes virus 8. *Acta Med Iranica*. 2006; 44 (4): 256-8.
9. Sola P, Bedin R, Casoni F, et al. New insights into the viral theory of amyotrophic lateral sclerosis: study on the possible role of Kaposi's sarcoma-associated virus/human herpesvirus 8. *Eur Neurol*. 2002; 47 (2):108-12.
10. Robert ME, Geraghty JJ III, Miles SA, et al. Severe neuropathy in a patient with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Evidence for widespread cytomegalovirus infection of peripheral nerve and human immunodeficiency virus-like immunoreactivity of anterior horn cells. *Acta Neuropathol* 1989; 79: 255–61.
11. Hoffman PM, Festoff BW, Giron LT Jr, et al. Isolation of LAV/HTLV-III from a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *N Eng J Med*. 1985;313 (5): 324-5
12. Renton A, Chiò A, Traynor B. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* 2014;17 (1): 17–23.
13. Rosen DR, Siddique T, Patterson D et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362 (6415): 59–62.
14. Battistini S, Benigni M, Ricci M, et al. SOD1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *European neurological journal*. 2012; 4: 33-43.
15. Bräuer S, Zimyanin V, Hermann A. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neural Transm*. 2018. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y. PMID: 29417336
16. Kaur SJ, McKeown SR, Rashid S. Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene*. 2016 Feb 15;577(2):109-18.
17. Cedarbaum JM., Stambler N, Malta E, et al. The ALS-FRS-r: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. *J Neurol Sciences*. 1999; 169(1): 13-21.
18. Fedotova E.Yu., Abramychcheva N.Yu., Moroz A.A., et al. Genes ATXN2 and C9orf72 as universal factors of different neurological disorders development. *Nevrologicheskiy Zhurnal (Neurological Journal)* 2016; 21(6): 323–329 (in Russian).
19. Warner J.P., Barron L.H., Goudie D. et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1996;33(12):1022–6.
20. Lee T, Li YR, Ingre C, Weber M, Grehl T, et al. Ataxin-2 intermediate-length polyglutamine expansions in European ALS patients. *Hum Mol Genet*. 2011; 20: 1697–1700.
21. Warner J.P., Barron L.H., Goudie D. et al. A general method for the detection of large CAG repeat expansions by fluorescent PCR. *J Med Genet* 1996;33(12):1022–6.
22. DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I.R., Boeve B.F. et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72 (2): 245–56
23. Iwai K, Yamamoto M, Yoshihara T, Sobue G. Anticipation in familial amyotrophic lateral sclerosis with SOD1-G93S mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72 (6): 819-20.
24. Bosco, D. A. The Role of SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Nature Education*. 2015; 8 (3): 4
25. Alfahad T., Nath A. Retroviruses and amyotrophic lateral sclerosis. *Antiviral Res*. 2013; 99 (2): 180-7.
26. Bowen L.N., Tyagi R., Li W. et al. HIV-associated motor neuron disease: HERV-K activation and response to antiretroviral therapy. *Neurology*. 2016; 87 (17): 1756–62.
27. Boiko AN, Mazus AI, Tsyganova EV, et al. Neurological manifestations of HIV-infection (review). *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2012; 112 (9) 2: 23-28. (in Russian)

Авторский коллектив:

Алексеева Татьяна Михайловна — заведующая кафедрой неврологии и психиатрии института медицинского образования и научно-исследовательской лаборатории неврологии научно-исследовательского отдела неврологии и нейрореабилитации Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н.; тел.: 8(812)702-37-49 доб. 001745, e-mail: atmspb@mail.ru

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

Лобзин Сергей Владимирович — заведующий кафедрой неврологии имени академика С.Н. Давиденкова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)303-50-00 доб. 8672, e-mail: Sergei.Lobzin@szgmu.ru

Демешонок Вера Сергеевна — врач-невролог Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова; тел.: 8(812)303-50-00 доб. 8672, e-mail: demeshonokvs@gmail.ru

Юркина Екатерина Александровна — ассистент кафедры неврологии имени академика С.Н. Давиденкова Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(812)303-50-00 доб. 8672, e-mail: eayurkina@mail.ru

Назаров Владимир Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)994-53-24, e-mail: Nazarov19932@mail.ru

Лапин Сергей Владимирович — заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний научно-методического центра по молекулярной медицине Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)994-53-24, e-mail: svlapin@mail.ru

К ВОПРОСУ О ПОРАЖЕНИИ ПЕЧЕНИ ПРИ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ФОРМЕ КОКСИЕЛЛЁЗА. СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

О.Н. Домашенко¹, Е.А. Слюсарь², В.А. Гридасов¹

¹ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, Украина

² Центральная городская клиническая больница №1, Донецк, Украина

On liver damage at generalized form of coxiellosis. Case report

O.N. Domashenko¹, E.A. Slyusar², V.A. Gridasov¹

¹ Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Ukraine

² Central City Clinical Hospital № 1, Donetsk, Ukraine

Резюме

Проанализирован случай заболевания у больной 59 лет, жительницы села, протекавшего с длительной и высокой лихорадкой, сопровождавшейся поражением печени с формированием абсцессов. В анамнезе — употребление некипяченого молока. В течение 1,5 месяцев наблюдалась высокая постоянная лихорадка, слабость, потливость, анорексия, в последующем присоединилась умеренная боль в правом фланге живота. Весь период болезни отмечалась гепатомегалия, нарастающий лейкоцитоз, СОЭ 60 мм/ч, умеренная гиперферментемия. По данным СКТ в правой доле печени в проекции 7 сегмента определялось неоднородное гипоехогенное образование с четкими контурами размерами 3,0×2,2 см, рядом — 4 мелкие жидкостные образования размерами до 1,2 см в диаметре. Произведена чрескожная пункционная биопсия, аспирация жидкостного образования и автоматическая трепанбиопсия тканевой составляющей данного образования. Цитологическое исследование выявило неспецифическое воспаление с нагноением. Атипичные клетки не обнаружены. Гистологическое заключение: в биопсийном материале из печени — фиброзная ткань с гранулематозным воспалением. Комплексная дезинтоксикационная, метаболическая, десенсибилизирующая терапия осуществлялась в сочетании с офлоксацином, меропенемом (14 дней), доксициклином (20 дней). Диагноз коксиеллёза подтвержден методом ИФА в титре 1:400/ ОП 0,587 — ОП/0,726. Выздоровление пациентки полное.

Ключевые слова: коксиеллёз, поражение печени, абсцесс, лечение.

Введение

Коксиеллёз (Ку-лихорадка) — достаточно широко распространённое зоонозное заболевание с тенденцией к росту заболеваемости во многих странах, однако в силу разнообразных путей инфицирования человека и полиморфизма клинических проявлений выявляется редко [1]. В Российской Федерации заболевание регистрируется преимущественно в виде спорадических случаев более чем в 50 административных регионах, при этом основное

Abstract

Disease case has been analyzed at 59 years old female patient, living in rural area. The disease progressed with long-time and high fever accompanied with liver damage including formation of abscesses. Anamnesis showed that raw milk was consumed. During 1.5 months, high steady fever, weakness, sweating and anorexia were observed, with further moderate pain in a right abdominal wing. The whole period of disease was noted with hepatomegaly, worsening leukocytosis, ESR 60 mm/hr, and moderate hyperenzymemia. SCT findings showed an inhomogeneous hypoechoic formation in a right hepatic lobe in segment's projection 7, with sharp margins, dimension 3,0 2,2 cm, with 4 nearby liquor formations up to 1.2 cm in diameter. The percutaneous puncture biopsy, liquor formation aspiration and automatic trepanobiopsy of the tissue pattern of the formation under consideration. Cytological study revealed a non-specific inflammation with pus. Atypical cells not found. Histological findings: biopsy material from liver does contain a fibrous tissue with granulomatous inflammation. Complex detoxicating, metabolic and desensibilizing therapy was performed in combination with Ofloxacin, Meropenem (14 days), and Doxycycline (20 days). Diagnosed coxiellosis was confirmed with ELISA in titer 1:400/ OD 0,587 — OD/0,726. The patient is fully recovered.

Key words: coxiellosis, liver damage, abscess, treatment

количество выявленных больных Ку-лихорадкой приходится на Южный федеральный округ, где заболеваемость в 2016 г., к примеру в Астраханской области, составила 5,39 на 100 тыс., тогда как в целом по России — 0,07 на 100 тыс. населения [2, 3]. В Донецкой области в 2011 — 2013 гг., 2017 г. на Ку-лихорадку серологически обследованы 354 лихорадящих больных и 169 образцов крови больных с профессиональным риском заражения и диагнозами, которые не исключали коксиеллёз. Антитела

к возбудителю обнаружены у 13 обследованных (3,7%). Резервуаром возбудителя в природе являются около 100 видов диких теплокровных животных и десятки видов птиц. Циркуляция возбудителя в первичных природных очагах поддерживается укусами инфицированных *C. burnetii* клещей, среди которых доминируют иксодиды (около 77 видов и подвидов) [4]. В антропоургических (вторичных) очагах коксииеллёза основным резервуаром и источником инфекции для человека являются домашние животные (крупный рогатый скот, козы, овцы, кошки, собаки, лошади, верблюды, олени и др.). Наиболее опасны в эпидемиологическом отношении козы и овцы. Инфекция у животных протекает, как правило, латентно, хотя могут наблюдаться легкие лихорадочные формы. Возможно формирование хронического течения у животных [5]. Инфицированность сельскохозяйственных животных в отдельных регионах Российской Федерации колеблется от 2 до 29–70% [4, 5], на Украине — от 14 до 38% [6]. В странах Западной Европы зараженность животных выявляется в 38–79% случаев [7]. Возбудителем заболевания является *Coxiella burnetii*, относящаяся к группе γ -протеобактерий и образующая самостоятельный род, выделенный в 1981 г. из семейства *Rickettsiaceae* [8–9]. Заражение человека происходит чаще аэрогенным, а также алиментарным, контактным, трансмиссивным путями. Независимо от путей инфицирования размножение *C. burnetii* преимущественно происходит в гистиоцитах и макрофагах ретикулоэндотелиальной системы. Внутри клетки хозяина *C. burnetii* способствует созреванию специфической, подобной фаголизосоме, коксииелл-содержащей вакуоли, внутри которой происходит репликация бактерий. Во внешней среде коксииелла существует в виде метаболически неактивной спороподобной формы [10]. Истинное количество заболевших коксииеллёзом людей в мире не установлено, так как у 50–60% инфицированных *C. burnetii* лиц заболевание протекает субклинически [2]. Клиническое проявление Ку-лихорадки отличается исключительным полиморфизмом, что затрудняет создание совершенной классификации, проведение дифференциального диагноза, своевременной лабораторной диагностики и адекватной этиотропной терапии.

Материалы и методы

Проанализирован случай заболевания, протекающего с длительной и высокой лихорадкой, сопровождавшийся поражением печени с формированием абсцессов. В процессе комплексного обследования проводилось УЗИ, СКТ органов брюшной полости с контрастированием, пункционная биопсия печени. Диагноз коксииеллёза подтвержден выявлением IgGк антигенам *C. burnetii* (ИФА) в титре 1:400/ ОП 0,587 — ОП/0,726.

Клинический случай

Больная Т., 59 лет, жительница приазовского села, заболела 25.01.2017 г., когда повысилась температура тела до 38,0 °С, наблюдалась слабость, умеренная головная боль. Первые 14 дней состояние было относительно удовлетворительным, лечилась самостоятельно, эпизодически принимая жаропонижающие и НПВП, в течение 3 дней азитромицин. В последующие 2 недели находилась на обследовании в терапевтическом отделении районной больницы. УЗИ ОБП выявило диффузное незначительное увеличение печени, повышение её эхогенности. В анализе крови Λ — $5,8 \times 10^9/\text{л}$, эр. — $4,42 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 130 г/л, СОЭ 25 мм/ч; п — 17%, с — 53%, э — 1%, л — 19%, м — 10%. При рентгенографии легких не выявлены воспалительные и специфические очаги. Консультирована онкологом, гематологом, патология исключена. Назначение цефтриаксона, левофлоксацина было неэффективным. Причина лихорадки не была установлена. В домашнем хозяйстве ухаживает за курами и утками. Пьет некипяченое коровье молоко. На соседнем подворье имеются козы. Укусы клещей отрицает. В анамнезе — холецистэктомия в 2008 г., гипертоническая болезнь. К концу месяца от начала заболевания температура достигла 40,0–40,5 °С, сопровождаясь ознобами, потливостью, нарастающей слабостью. 28.02.2017 г. госпитализирована в клинику инфекционных болезней с выраженной интоксикацией. Кожа чистая, гиперемия лица, шеи, верхней половины грудной клетки. Периферические лимфоузлы 1,0 см, эластичные. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, без налета, с превалированием катарального фарингита. ЧДД 20/мин. В легких везикулярное дыхание. Тоны сердца ритмичные, умеренно приглушены. Пульс — 102/мин, АД 110/70 мм рт. ст. Язык сухой, с густым белым налетом. Печень диффузно увеличена, нижний край неравномерно выступает на 3 см ниже реберной дуги, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Кишечник не спазмирован. Стул, диурез не нарушены. Органическая неврологическая симптоматика исключена. В отделении температура постоянная, выражены слабость, потливость, анорексия, появилась умеренная боль в правом фланге живота, больше в подреберье, без иррадиации. Печень пальпаторно стала более плотной, чувствительной при пальпации, значительно увеличилась в размере до + 7 см ниже реберной дуги. Результаты обследования: Λ — $25,0 \times 10^9/\text{л}$, эр. — $3,45 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 105 г/л, СОЭ — 60 мм/ч; п — 40%, с — 51%, э — 1%, л — 7%, м — 1%, общий билирубин — 10,5 мкмоль/л, билирубин прямой — 0 мкмоль/л, АЛТ — 105 ммоль/л, АСТ — 88 ммоль/л, ГГТ — 76 ммоль/л, щелочная фосфатаза — 113 ммоль/л, глюкоза — 5,2 ммоль/л, мочевина — 7,45 ммоль/л, креатинин — 86 ммоль/л, ревмофактор — отрицательный, СРБ + + +, АСЛО —

200 ЕД/л, антинуклерные антитела не выявлены. Альфафетопротеин 4,5 МЕ/мл. Ан. мочи — относительная плотность 1013, белок — следы, лейкоциты 7–10 в п/зр., эпителий плоский — ед., цилиндры зернистые — 1–2 в п/зр. Ан. мочи по Нечипоренко Λ — $3,25 \times 10^6$ /л, эр. — $0,75 \times 10^6$ /л. Посевы крови и мочи в аэробных и анаэробных условиях на стерильность, тифо-паратифозную группу отрицательные. Иерсинии при бактериологическом исследовании кала и мочи не выявлены. В толстой капле и мазках крови возбудители малярии не обнаружены. В мазке из зева выявлена *Candida* 10^3 КОЕ. РНГА с иерсиниозными О:3, О:9, псевдотуберкулезным I сероваром, брюшнотифозным, туляремийным диагностикумами отрицательная. Реакция Райта отрицательная. Профиль антител IgA, IgG к *Y. enterocolitica* (7 антигенов) методом Вестернблот отрицательный. ДНК CMV, EBV, HSV $\frac{1}{2}$ в крови не обнаружены. IgM, ДНК токсоплазмы в крови — отрицательные, IgG к эхинококку не выявлен. IgM HAV, HBsAg, AT — HBsAg, AT — HCV суммарные, RNA HCV не обнаружены.

Антитела класса Ig к антигенам *Shigella boydii* (ИФА) от 02.03.2017 г. — результат сомнительный — ОП 0,397, от 10.03.2017 г. — 1:400/ОП 0,587, от 12.01.2018 г. (амбулаторно) — 1:400/ОП 0,726.

ФГДС — аксиальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Эрозивный гастрит. Очаговый бульбит. УЗИ органов брюшной полости от 02.03.2017 г. Печень: правая доля 135 мм, левая доля 85 мм, контуры ровные, эхогенность повышена. Портальная вена 9 мм. Холедох и внутрипеченочные желчные протоки не расширены, просвет холедоха однородный. Желчный пузырь удален. Поджелудочная железа не увеличена, контур ровный. Паренхима мелкозернистая, неоднородная, эхогенность повышена. Вирсунгов проток не расширен. В правой доле печени определяется эхогенное образование 11 мм в диаметре, имеющее ровные, четкие контуры. 07.03.2017 г. СКТ брюшной полости, малого таза, забрюшинного пространства с контрастированием *per os* и внутривенным усилением «Омнипак» — в правой доле печени в проекции 7 сегмента определяется неоднородное гипоехогенное образование с четкими контурами размерами 3,0×2,2 см, рядом — 4 мелкие жидкостные образования размерами до 1,2 см в диаметре. 10.03.2017 г. под ультразвуковым контролем произведена чрескожная пункционная аспирация жидкостного образования 7 сегмента правой доли печени и автоматическая трепанбиопсия тканевой составляющей данного образования. Цитологическое исследование выявило неспецифическое воспаление с нагноением. Атипичные клетки не обнаружены. Гистологическое заключение: в биопсийном материале из печени — фиброзная ткань с гранулематозным воспалением. Комплексная дезинтоксикационная, метаболическая, десенсибилизирующая терапия

осуществлялась в сочетании с офлоксацином, меропенемом (14 дней), доксициклином (20 дней). Наблюдение за пациенткой осуществлялось в течение года. Выздоровление полное: нормализовались клинико-биохимические показатели, размеры печени, СОЭ через 2 месяца после выписки из стационара.

Обсуждение

Помимо частого поражения органов дыхания, при Ку-лихорадке закономерным является вовлечение в процесс печени, увеличение которой наблюдается у 85% больных. При изучении клинических особенностей кокциеллёза у 1383 пациентов пневмонии наблюдали у 17%, гепатит — у 40%, изолированную лихорадку — у 17%, сочетание пневмонии и гепатита — у 20% больных [11]. При тяжелом течении у больных могут выявляться анорексия, тошнота, рвота, диарея, боль в правом подреберье, при этом исход заболевания обычно благоприятный [12]. Впервые острый гепатит у больного кокциеллёзом описал в 1937 г. E.N. Derrick [13]. Позже появление гепатита у больных кокциеллёзом отмечали многие авторы [14,15]. У больных кокциеллёзом развивается гранулематозное поражение печени, которое проявляется в виде гранулём, состоящих из жировой ткани или некротических масс, окруженных воспалительным инфильтратом и венчиком из фибрина вокруг. В литературе мы не встретили описание абсцессов печени кокциеллёзной этиологии. В описываемом случае обращала на себя внимание относительно нетяжелая переносимость температуры в первые 2 недели болезни, слабая реакция лихорадки на приём жаропонижающих препаратов и антибиотиков, отсутствие выраженного диспептического и болевого абдоминального синдромов при формировании абсцессов печени, повторные ознобы на фоне лихорадки *continua*. У пациентки не развились желтуха и спленомегалия. Учитывая эпидемиологические данные, гранулематозный процесс в печени по данным пункционной биопсии, нарастающие титр и оптическую плотность к антигенам *S. Burnetii*, несмотря на отсутствие описаний в литературе абсцесса печени в исходе Ку-лихорадки, мы предположили у больной генерализованную форму кокциеллёза с преимущественным поражением печени и формированием в ней абсцессов.

Заключение

Таким образом, данный клинический случай свидетельствует о сложности диагностики кокциеллёза в условиях спорадической заболеваемости в эндемичной зоне. Нетипичное для данного заболевания поражение печени в виде абсцессов на фоне гранулематозного гепатита подтверждает мнение исследователей о полиморфизме клинических симптомов Ку-лихорадки и необходимости проведения глубокого дифференциального диаг-

ноза заболеваний с лихорадкой, тщательного анализа эпидемиологических данных, применения современных лабораторных диагностических тестов для своевременного начала этиотропной терапии, что позволит избежать исход в хроническую, тяжелую и осложненную формы.

Литература

1. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. Clin. Infect. Dis. 2006; 15(43): 77–82.
2. Карпенко, С.Ф. Современное представление о клинике и терапии коксиеллёза / С.Ф. Карпенко // Вестник новых медицинских технологий. — 2013. — Т. 20, № 3. — С. 117–121.
3. Заболеваемость лихорадкой Ку в Российской Федерации и странах Европы: реалии и проблемы / Э.А. Яковлев [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2015. — Вып. 4. — С. 49–54.
4. Зыкова, Т.А. Эпидемиологические особенности коксиеллёза в Ростовской области / Т.А. Зыкова // Современные средства иммунодиагностики, иммуно- и экстренной профилактики актуальных инфекций: Труды конференции, 22–23 апреля 2004 г., Санкт-Петербург. — С. 61–62.
5. Фетисова, Н.Ф. Эколого-эпидемиологические аспекты коксиеллёза / Н.Ф. Фетисова, М.Т. Гафарова. — Вестник РАМН. — 2008. — Вып. 7. — С. 15–8.
6. Кушнір З. Г. Вивчення механізму передачі збудника Ку гарячки на території України / З. Г. Кушнір. — Профілактична медицина. — 2008. — № 1. — С. 39–43.
7. Ryan ED, Kirby M, Collins DM, Sayers R, Mee JF, Clegg T. Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) antibodies in bovine serum and bulk — milk samples. Epidemiol Infect. 2011; 139:1413–7. doi: 10.1017/S0950268810002530
8. Борисевич, С.В. Эколого-эпидемиологические особенности возбудителя лихорадки Ку в Российской Федерации и странах Европы / С.В. Борисевич, Э.А. Яковлев // Бактериология. — 2016. — Т. 1, № 1. — С. 96–101.
9. Коксиейеллез (Q-лихорадка): современные представления о возбудителе заболевания и его роли в инфекционной патологии человека / А. М.-Б. Камара [и др.] // Медицинские новости. — 2009. — № 15. — С. 8–11.
10. Панферова, Ю.А. Молекулярные основы патогенности *Coxiella burnetii* / Ю.А. Панферова // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 1. — С. 7–24.
11. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. Medicine (Baltimore). 2000; 79(2): 109–23.
12. Angelakis E, Raoult D. Q fever. Vet microbiol. 2010; 140(3–4):297–309.
13. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Australia. 1937; 2:281–299.
14. Жаркова, В.В. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация терапии коксиеллёза на современном этапе : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Жаркова. — М., 2007. — 23 с.
15. Lai CH, Lin JN, Chang LL, et al. Circulating cytokines and procalcitonin in acute Q fever granulomatous hepatitis with poor response to antibiotic and short-course steroid therapy: a case report. DVC Infect. Dis. 2010; 10: 193.

References

1. Leung-Shea C, Danaher PJ. Q fever in members of the United States armed forces returning from Iraq. Clin. Infect. Dis. 2006; 15(43): 77–82.
2. Karpenko SF. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2013; 20 (3): 117-121(in Russian).
3. Yakovlev EA. [i dr.]. Problemy osobo opasnyh infekcij. 2015; 4:49–54 (in Russian).
4. Zykova T.A. Epidemiological features of coxiellosis in Rostov Region// Contemporary means for immunodiagnosics and immune and emergency prophylaxis of actual infections; Proceedings of the Conference, April 22-23, 2004, Saint Petersburg; p.p. 61-62.
5. Fetisova N.V. Ecological and epidemiological features of coxiellosis/ N/.FFetisova, M.T.Gafarova, "Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk" ("Annals of the Russian academy of medical sciences"), 2008. Issue 7; p.p. 15-8.
6. Kushnir Z.G. Study of Q fever agent transmission mechanism across Ukraine/ Kushnir Z.G., Profilaktychna medytsyna. — 2008. — № 1; p.p. 39–43.
7. Ryan ED, Kirby M, Collins DM, Sayers R, Mee JF, Clegg T. Prevalence of *Coxiella burnetii* (Q fever) antibodies in bovine serum and bulk — milk samples. Epidemiol. Infect. 2011; 139:1413–7. doi: 10.1017/S0950268810002530
8. Borisevich S.V. Bakteriologiya. 2016; 1(1): 96–101(in Russian).
9. Kamara A.M.-B. [i dr.]. Medicinskie novosti. 2009; 15: 8–11 (in Russian).
10. Panferova YuA. Infekciya i immunitet. 2016; 6(1): 7–24 (in Russian).
11. Raoult D, Tissot-Dupont H, Foucault C, et al. Q fever 1985–1998. Clinical and epidemiologic features of 1383 infections. Medicine (Baltimore). 2000; 79(2): 109–23.
12. Angelakis E, Raoult D. Q fever. Vet microbiol. 2010; 140(3–4):297–309.
13. Derrick E.H. «Q» fever, a new fever entity: clinical features, diagnosis and laboratory investigation. Med J Australia. 1937; 2:281–299.
14. Zharkova V.V. Kliniko-patogeneticheskie osobennosti i optimizaciya terapii koksiiellyoza na sovremennom etape [clinical-pathogenetic features and optimization of therapy of coxiellosis on the modern stage] [abstract dissertation]. Moscow (Russia); 2007. 23 p.
15. Lai CH, Lin JN, Chang LL, et al. Circulating cytokines and procalcitonin in acute Q fever granulomatous hepatitis with poor response to antibiotic and short-course steroid therapy: a case report. DVC Infect. Dis. 2010; 10: 193.

Авторский коллектив:

Домашенко Ольга Николаевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, д.м.н., профессор; тел. + 380-953-46-38-83, e-mail: o_domashenko@mail.ru

Слюсарь Елена Александровна — заведующая инфекционным отделением № 5 Центральной городской клинической больницы № 1 г. Донецка; тел.: + 380-505-78-13-83, e-mail: elena.slusar@gmail.com

Григасов Виталий Андреевич — ассистент кафедры инфекционных болезней Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; тел.: + 380-508-52-95-47, e-mail: gridasov_doc@mail.ru

ВАСИЛИЮ ФЕДОРОВИЧУ УЧАЙКИНУ – 80 ЛЕТ!

Замечательному педиатру-инфекционисту, академику РАН, профессору Василию Федоровичу Учайкину 7 декабря 2018 года исполнилось 80 лет!

Детство и юность будущего ученого прошли в Хабаровском крае в нелегкие времена репрессий и Великой отечественной войны. За повседневными тяготами выживания было величайшее желание учиться и многое познать, что позволило преодолеть все препятствия для осуществления мечты. Отличные успехи в учебе в школе и в Хабаровском государственном медицинском институте привели к тому, что уже в раннем студенческом возрасте Василий Федорович встал на путь научных исследований и достижений, а после окончания института поступил в аспирантуру в Москве на кафедру детских инфекций педиатрического факультета 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института имени Н.И. Пирогова, где успешно защитил кандидатскую и докторскую диссертации. Далее вся преподавательская и научная деятельность Василия Федоровича Учайкина связана с кафедрой инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, руководимой в то время академиком АМН СССР Н.И. Нисевич. Здесь он прошел путь от ассистента до заведующего кафедрой. Являясь учеником и достойным продолжателем научного и педагогического пути Нины Ивановны Нисевич, Василий Федорович с 1988 по 2016 г. возглавлял кафедру детских инфекций, а в настоящее время является ее Почетным профессором.

В 1997 г. В.Ф. Учайкин избран членом-корреспондентом, а в 2000 г. — действительным членом РАМН, в дальнейшем — РАН. За создание учебников по детским инфекционным болезням и монографии по инфекционной патологии у детей дважды стал лауреатом Премии Совета министров РФ (1996 и 2003 гг.), а также дважды лауреатом академической премии им. Н.Ф. Филатова, лауреатом международной премии «Профессия — жизнь: за личный вклад в защиту материнства и детства» (2007 г.).

Исследования Василия Федоровича и многие разработки возглавляемой им кафедры послужили основанием для создания научно-методических направлений в области детских инфекций. Наиболее значимые из них: разработка этиопатогенеза, клиники и лечения вирусных гепатитов А, В, С, D, G и TTV; изучение поражений печени у детей



с соматической патологией (именно этой теме посвящена его докторская диссертация «Тяжелые и злокачественные формы вирусного гепатита у детей», 1977); иммунопрофилактика детей с иммунодефицитными состояниями. За эти годы Василий Федорович Учайкин создал российскую школу педиатров-инфекционистов, среди его учеников — 19 заведующих кафедрами, под его руководством и при его консультировании защищено 23 докторских и 42 кандидатских диссертации. Он — автор более 500 научных работ, среди которых 8 монографий, 7 руководств для врачей, 4 учебника, 12 авторских свидетельств, 4 патента на изобретение.

Многочисленные выпускники университета, в том числе ординаторы и аспиранты из других городов, ставшие известными учеными, педагогами различных педиатрических кафедр, работающие на клинических базах Москвы, других городов России и стран СНГ, с великой благодарностью и

глубоким признанием вспоминают годы учебы на кафедре, руководимой академиком Василием Федоровичем Учайкиным.

Василий Федорович — сильный духом человек, полон жизненной энергии и творческих сил. Состоялся 17-й Конгресс педиатров-инфекционистов, которым с 2002 г. руководит Василий Федорович, являясь президентом Российской ассоциации педиатров-инфекционистов. Василий Федорович — член редакционных коллегий ведущих

отечественных и зарубежных журналов в области педиатрии. Является главным редактором журнала всех детских инфекционистов страны «Детские инфекции». Последние 10 лет — главный педиатр Президентского медицинского центра.

Дорогой Василий Федорович! Примите наши сердечные поздравления с юбилеем, пожелания крепкого здоровья, счастья и дальнейшей работы на благо здоровья детей!

*Редакционная коллегия «Журнала инфектологии»,
Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области,
Коллектив кафедры инфекционных болезней у детей педиатрического факультета
Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова*

СЕРГЕЮ СЕРГЕЕВИЧУ КОЗЛОВУ – 60 ЛЕТ!

3 декабря 2018 г. исполнилось 60 лет профессору кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний) Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова — главному паразитологу Министерства обороны Российской Федерации, доктору медицинских наук полковнику медицинской службы Сергею Сергеевичу Козлову.

С.С. Козлов родился в Воронеже. В 1976 г. поступил в Военно-медицинскую академию им. С.М. Кирова, которую окончил в 1982 г. и был направлен в Амурскую область на должность врача авиационного полка. В 1987—1988 гг. проходил службу в Кабульском санитарно-эпидемиологическом отряде в должности врача-специалиста паразитологического отделения. Вошел в историю всемирной медицины как врач-исследователь, осуществивший опыт самозаражения и доказавший наличие в Афганистане клещевого возвратного тифа. В 1991 г. окончил адъюнктуру при кафедре биологии (с курсом паразитологии) академии, защитил кандидатскую диссертацию (1991 г.) и был

назначен на должность преподавателя. После защиты докторской диссертации (1999 г.) стал старшим преподавателем, а затем профессором кафедры инфекционных болезней (с курсом медицинской паразитологии и тропических заболеваний). С 2004 г. — главный штатный паразитолог МО РФ.

После увольнения из Вооруженных сил РФ в 2009 г. продолжает плодотворно и добросовестно трудиться в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней.

Грамотный, инициативный и целеустремленный педагог, высококвалифицированный научный работник, обладающий хорошими творческими и незаурядными организаторскими способностями, профессор С.С. Козлов активно участвует в образовательной деятельности. Он в совершенстве овладел новейшими технологиями и методиками подготовки и проведения лекционных, семинарских, практических занятий, циклов краткосрочного тематического усовершенствования с применением современных мультимедийных образовательных технологий с любыми категориями обучаемых. За период своей педагогической деятельности Сергей Сергеевич участвовал в подготовке более 1400 военных врачей, из их более 200 врачей-инфекционистов, паразитологов, эпидемиологов, клинических лаборантов и гигиенистов, среди которых начальники инфекционных и лабораторных отделений большинства лечебных учреждений МО РФ, главные инфекционисты и лаборанты военных округов (флотов), а также все паразитологи системы Госсанэпиднадзора МО РФ. Профессор С.С. Козлов является одним из ведущих в России специалистов в области медицинской паразитологии, энергичным организатором, талантливым педагогом и ученым. Его вклад в образовательный процесс, науку и практику получил заслуженное признание ведущих специалистов страны в области паразитарных болезней, а также широкого круга преподавателей, научных работников и специалистов-практиков.

С 2001 г. выполняет обязанности штатного руководителя курса медицинской паразитологии и тропических заболеваний кафедры инфекционных болезней. За это время он внес существенный вклад в развитие учебно-материальной базы кафедры в виде уникального иллюстративного обучающего материала, включающего фото- и видеоматериалы, а также коллекции микропрепара-

тов возбудителей паразитарных болезней и членистоногих-переносчиков, которая по своему объему и содержанию является самой обширной в России. Используя этот материал, он разработал новую методику и методологию преподавания паразитологии и паразитарных болезней с привлечением новых технологий по визуализации микропрепаратов, что позволило значительно повысить процент усвоения учебного материала по дисциплинам «Паразитология» и «Инфекционные болезни», а также стимулировать их углубленное изучение у слушателей Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и студентов Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

В своей педагогической работе профессор С.С. Козлов широко использует свой богатый личный опыт, который получил на должности врача-специалиста паразитологического отделения санитарно-эпидемиологического отряда армии во время службы в Афганистане (1987–1988 гг.), а также в период служебной командировки в Анголу (1997–1998 гг.), где исполнял должность врача-специалиста Российской авиационной группы миротворческих сил ООН. Разработанные и проведенные мероприятия по профилактике малярии среди личного состава позволили не допустить ни одного летального исхода и снизить заболеваемость этой тяжелой тропической инфекцией у военнослужащих более чем в 120 раз (по сравнению с 1995 г.).

С.С. Козлов является признанным авторитетом в области клинической паразитологии. Обладая навыками лабораторной паразитологической диагностики и опытом клинического обследования больных, он успешно использует этот комплекс в оказании медицинской помощи больным с паразитарными заболеваниями.

Благодаря его незаурядному педагогическому таланту и заслуженному авторитету в области медицинской паразитологии, профессор С.С. Козлов неоднократно приглашался в качестве «визит-профессора» для чтения своих лекций в медицинские вузы Казахстана и Кыргызстана.

Профессор С.С. Козлов является автором и соавтором более 270 печатных научных работ, в том числе 1 монографии, 10 руководств, 16 учебных и методических пособий. Многолетний практический опыт и глубокое знание вопросов медицинской паразитологии нашли отражение в фундаментальных научных и учебно-методических трудах: «Лайм-боррелиоз (иксодовые клещевые боррелиозы)» (2000 г.), «Паразитарные болезни человека (протозоозы и гельмин-

тозы)» (три издания — 2006, 2011 и 2016 гг.), «Медицинская паразитология и паразитарные болезни. Протозоозы и гельминтозы» (два издания — 2014 и 2016 гг.). Он является автором раздела паразитарных болезней в «Руководстве по инфекционным болезням», которое выдержало четыре издания (1996, 2000, 2003 и 2011 гг.). С.С. Козлов — автор, составитель и редактор первого в России мультимедийного «Руководства по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии» (2000 г.). Заслуженную всероссийскую известность как видного специалиста в области паразитарных болезней он получил после выхода в свет первого в России мультимедийного «Руководства и атласа по паразитарным болезням человека» (2005 г.) и двух изданий мультимедийного «Руководства и атласа по инфекционным и паразитарным болезням человека» (2008 и 2013 г.). В 2013 г. профессор С.С. Козлов был удостоен Премии Правительства Российской Федерации в области образования за цикл учебно-методических трудов по медицинской паразитологии.

Награжден орденами «Красная Звезда», «За службу Родине в ВС» III степени, медалями «За заслуги перед Отечеством» II степени, «За боевые заслуги», а также другими медалями СССР, РФ, Афганистана и ООН.

Сергей Сергеевич постоянно уделяет большое внимание воспитанию и подготовке научно-педагогических кадров. Под его руководством защищено 5 кандидатских диссертаций. Четверо его учеников продолжают трудиться в составе профессорско-преподавательского состава академии, он активно привлекает адъюнктов и курсантов академии к активной научно-практической деятельности. Из их числа многие добивались высоких показателей, в том числе занимая первые места на различных научных конкурсах.

Являясь ведущим специалистом в области медицинской паразитологии и паразитарных болезней, профессор С.С. Козлов активно принимает участие в разработке руководящих документов федерального уровня (методические указания 4.2.3145-13 «Лабораторная диагностика гельминтозов и протозоозов» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; клинические рекомендации (Протокол лечения) оказания медицинской помощи детям при многих паразитарных заболеваниях (ФМБА России) и документов Министерства обороны РФ, в том числе «Указания по диагностике профилактики и лечению малярии» и других инфекций).

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии», боевые товарищи и многочисленные друзья поздравляют профессора Сергея Сергеевича Козлова с 60-летием, желают здоровья, благополучия и дальнейших успехов в жизни и профессиональной деятельности!



11 – 12 октября 2018 г. в Санкт-Петербурге в отеле «Парк Инн Пулковская» (пл. Победы, д. 1) состоялся **Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»**. Конгресс проводится ежегодно и продолжает привлекать участников не только из Санкт-Петербурга и различных регионов России, но также из стран ближнего и дальнего зарубежья. Целью проведения данного конгресса является обмен опытом и знаниями между российскими и зарубежными специалистами широкого спектра смежных областей в сфере профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у детей. Конгресс проходил в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 августа 2018 г. № 532. Аудиторию конгресса составили: руководящий состав, заведующие отделениями, врачи, ординаторы, интерны, медицинские сестры и другие сотрудники лечебно-профилактических учреждений, профессорско-преподавательский состав и студенты медицинских вузов; директора, заведующие подразделениями и сотрудники научно-исследовательских институтов и др.

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- Федеральное медико-биологическое агентство
- Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
- Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье»
- Санкт-Петербургская научная общественная организация «Центр изучения клещевых, новых и возвращающихся инфекций».

Научная программа мероприятия была рассчитана на 2 дня и включала в себя 1 пленарное заседание, 25 семинаров, 3 симпозиума, 1 мастер-класс. В рамках научной программы было прочитано 128 устных докладов, а также представлены 3 постерных доклада. С докладами и лекциями выступили ведущие отечественные специалисты из Москвы, Санкт-Петербурга, Архангельска, Воронежа, Екатеринбурга, Казани, Калининграда, Кирова, Красноярска, Новомосковска, Пензы, Ростова-на-Дону, Самары, Смоленска, Томска, Череповца, Ярославля, а также специалисты из Республики Беларусь и Украины. Всероссийский ежегодный конгресс «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» был аккредитован Координационным советом по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования Министерства здравоохранения с присвоением 12 образовательных единиц (кредитов), которые учитываются при последующем подтверждении профессиональной квалификации.

Официальное открытие конгресса состоялось 11 октября 2018 г. в Конгресс-зале отеля «Парк

Иин Пулковская». С приветствиями к участникам конгресса выступили:



Главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, профессор, доктор медицинских наук, академик РАН **Лобзин Юрий Владимирович**



Главный внештатный специалист по инфекционным болезням Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой вирусологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, доктор медицинских наук **Малинникова Елена Юрьевна**



Председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, доктор медицинских наук, академик РАН **Дубина Михаил Владимирович**

Научная программа первого дня конгресса включала в себя 1 пленарное заседание, 13 семинаров и 3 симпозиума. В рамках пленарного заседания прозвучали следующие доклады:

- Основные проблемы инфекционной патологии у детей (заслуженный деятель науки Российской Федерации, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор **Лобзин Юрий Владимирович**);
- Эволюция терапии вирусных инфекций (член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор **Жданов Константин Валерьевич**);
- Особенности вирусного гепатита Е в Российской Федерации (доктор медицинских наук **Малинникова Елена Юрьевна**).

По завершении пленарного заседания научная программа конгресса продолжилась в формате секционных заседаний со следующей тематикой: Коклюш — недоуправляемая инфекция? Современная ситуация и новые возможности профилактики; Тяжелые инфекции; Грипп и острые респираторные заболевания; Медицинская реабилитация детей-реконвалесцентов инфекционных заболеваний; Пневмококковая инфекция: между прошлым и будущим; Эра вирусных инфекций. Вызовы XXI века; Грипп и ОРВИ у детей как нерешенная проблема; Острые кишечные инфекции; Актуальные инфекции в современных условиях; Нейроинфекции и заболевания ЦНС; Бактериальные инфекции; Инновационные технологии в терапии инфекций; Заболевания ЦНС и реабилитация.

11 октября 2018 г в рамках конгресса состоялось совещание экспертов под председательством академика РАН Ю.В. Лобзина с участием ведущих специалистов управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Санкт-Петербургу (И.Г. Чхинджерия, Е.В. Тимофеева), Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (С.М. Харит), Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Л.В. Лялина), а также с участием главных внештатных специалистов (А.С. Симаходский, В.Н. Тимченко) и отдела мониторинга иммунизации населения (Л.К.Чернова) Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга.

Эксперты обсудили проблему распространенности и сохраняющейся высокой заболеваемости коклюшной инфекцией в РФ и Санкт-Петербурге. В структуре заболеваемости управляемыми инфекциями в РФ коклюш до настоящего времени занимает одно из ведущих мест, несмотря на высокий охват вакцинацией у детей первых лет жизни, в связи с чем остается важной проблемой для здравоохранения. Заболеваемость коклюшем в Санкт-Петербурге на протяжении многих лет выше, чем в среднем в РФ. В 2017 г. в РФ показатель составил 3,12 на 100 000, для детей до 14 лет — 17,22 на 100 000, в Санкт-Петербурге — 8,49 на 100 000 и 59,22 на 100 000 соответственно (2-е место среди всех регионов). Особенностью эпидемиологии коклюша на современном этапе является смещение заболеваемости в старшие возрастные группы. Несмотря на то, что показатель заболеваемости детей 1–2 года жизни остается самым высоким (100–244 на 100 тыс. соответствующего возраста), в структуре заболевших преобладают дети 7–14 лет, составляя более половины всех заболевших. Дети 7–17 лет, будучи ранее привитыми, переносят коклюш, в основном, в легких и стертых формах, но являются источником заболевания для непривитых детей раннего возраста.

Подобные закономерности на сегодняшний день отмечаются во всех странах, что определило рекомендации ВОЗ: максимальный охват прививками детей раннего возраста, введение возрастных ревакцинаций, вакцинация беременных и внедрение «кокон»-иммунизации.

Проанализировав представленные данные, участники Совещания пришли к выводу, что оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности, предотвращению экономических потерь от коклюшной инфекции, является обеспечение максимального охвата профилактическими прививками детей первых двух лет жизни, а также внедрение в практическое здравоохранение второй ревакцинации против коклюша когорты детей

6–7 лет с использованием комбинированной вакцины для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии и столбняка (с уменьшенным содержанием антигена) и в перспективе внедрение последующих ревакцинаций подростков в 14 лет и взрослых каждые 10 лет в сроки, декретированные Национальным календарем профилактических прививок для ревакцинаций АДС-М. В протоколах заседаний профильных комиссий МЗ РФ, резолюции мероприятий федерального и регионального уровней также подчеркивается актуальность ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6–7 лет. Вторая ревакцинация против коклюша детей 6–7 лет включена в настоящее время в региональные календари профилактических прививок Свердловской, Омской, Ярославской, Тульской, Челябинской, Тюменской областей. Данная тактика вакцинопрофилактики коклюшной инфекции позволит предупредить заболевания непривитых детей первых месяцев жизни, продлить поствакцинальный иммунитет у ранее привитых детей и взрослых, вспышки в детских коллективах. Страны мира (более 50), включившие 2-ю ревакцинацию против коклюша в возрасте 4–7 лет, демонстрируют снижение заболеваемости в возрастной группе детей 4–10 лет, а также (за счет непрямого популяционного эффекта) у детей первого года жизни.

Участники Совещания пришли к выводу: оптимальной стратегией по снижению заболеваемости и смертности от коклюшной инфекции является проведение ревакцинации против коклюша детям 6–7 лет, подросткам и взрослым. Применение комбинированной вакцины для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка позволяет проводить вакцинопрофилактику детей, подростков и взрослых в сроки, регламентированные Национальным календарем и предотвратить экономические издержки, связанные с лечением больных коклюшем.



На основании изложенного участники совещания предлагают:

Главным специалистам КЗ СПб совместно со специалистами Роспотребнадзора:

- разработать поэтапную программу дополнительной иммунизации против коклюшной инфекции дошкольников 6 — 7 лет в Санкт-Петербурге в рамках Концепции долгосрочного социально-экономического развития РФ до 2020 г. с охватом вакцинацией не менее 95% детей указанного возраста для достижения медико-экономической эффективности программы;
- разработать систему мониторинга эффективности программы вакцинации, включающую краткосрочные, среднесрочные и долгосрочные индикаторы;
- провести оценку экономической эффективности программы;
- представить разработанную программу на ЧСПК для обсуждения вопроса о возможности финансового обеспечения.

Рекомендовать Городскому центру медицинской профилактики:

- включить в план информационных мероприятий публикации по проблеме коклюшной инфекции и ее профилактике;
- организовать проведение образовательных семинаров для врачей-педиатров, врачей общей практики, направленные на углубление знаний о необходимости диагностики, регистрации коклюша и возможностях профилактики.



Во второй день конгресса были проведены один мастер-класс и 12 семинаров. Основными вопросами научной программы заседаний второго дня конгресса были: вакцинопрофилактика, паразитарные болезни, врожденные инфекции, вирус-



ные инфекции, грипп и острые респираторные заболевания, вирусные гепатиты и другие заболевания печени, герпес-вирусные инфекции, микст-инфекции, болезнь Кавасаки.

В рамках конгресса состоялось Открытое совместное заседание профильных комиссий главных специалистов по инфекционным болезням у детей Минздрава России и ФМБА России под руководством Главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Министерства здравоохранения Российской Федерации Лобзина Юрия Владимировича и Главного внештатного специалиста по инфекционным болезням у детей Федерального медико-биологического агентства Ускова Александра Николаевича.

На протяжении двух дней конгресс сопровождался работой выставки российских и зарубежных компаний-производителей лекарственных препаратов, оборудования, а также изделий медицинского назначения для профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней у детей. Участие в выставке приняли 18 компаний. По завершении конгресса участники выставки были награждены памятными дипломами.

В работе Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» приняли участие свыше 660 специалистов из всех федеральных округов Российской Федерации, стран ближнего и дальнего зарубежья. Большую часть аудитории конгресса составили специалисты по направлению «Инфекционные болезни», однако междисциплинарный подход к формированию научной программы конгресса позволил также привлечь специалистов смежных специализаций: педиатрия, эпидемиология, неврология, вирусология и бактериология, организация здравоохранения и многих других.

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. Подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

17. **Библиографические ссылки** в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. **Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)!** Для оригинальных статей — не более 30 источников, для лекций и обзоров — не более 60 источников, для других статей — не более 15 источников.

18. К статье прилагаются на отдельном листе **два списка литературы**.

19. **В первом списке литературы (Литература)** библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. — М.: Педагогика, 1990. — 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. — СПб.: Гишпокрот, 1994. — 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / Иванов В.В., Кузнецов А.С., Павлов П.В. — СПб.: Наука, 2005. — 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. — М.: Изд-во МГУ, 1990. — 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей па-

тологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124—169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; с 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; с 1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; с 2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; с 2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста : дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of *Pseudomonas aeruginosa* 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематознцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдоминопластики с применением полимерных имплантов». — М.: Наука, 2003. — С. 17—19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamer-mans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. P. 355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Cannabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; с 2003. P. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4—14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan; 62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep; 122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Micro-needles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-ресурсы

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerdtz N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

20. Второй список литературы (References)

полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. *Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians*. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. *Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni*. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации тран-

слитерируется, дается перевод названия на английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. *Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika)* [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. *Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite*. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. *Mikrobiologicheskii monitoring vozбудитеley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska* [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: *Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym boleznyam* [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. P. 53. (in Russian).

Boetsch G. *Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie*. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. *La cura delle malattie: itinerari storici* [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. P. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9. Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» www.journal.niidi.ru

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 10 №1, 2018

Обзор

- Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова*
Норовирусная инфекция (обзор литературы)5
В.Б. Войтенков, С.Н. Чупрова, И.В. Бабаченко, Е.В. Шарипова, Н.В. Скрипченко
Инструментальные методы диагностики кардиальной патологии при инфекционных заболеваниях.....15
- Оригинальное исследование**
Немченко У.М., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Кунгурцева Е.А., Туник Т.В., Савелькаева М.В., Петрова И.В., Рычкова Л.В.
Частота встречаемости хеликобактериоза и лямблиоза у детей разных возрастных групп с болевым абдоминальным и диспепсическим синдромом по данным исследования кала иммунохроматографическим методом24
А.А. Яковлев, А.Г. Дьячков, В.Б. Мусатов, О.В. Айзислинекс, Е.В. Стреляная, Д.Д. Авдошина
Оценка приверженности антиретровирусной терапии у больных ВИЧ-инфекцией, употребляющих алкоголь 29
А.Л. Бондаренко, М.В. Савиных, Н.А. Савиных, Т.И. Калужских, Н.В. Хлебникова, Л.В. Малкова, Н.В. Рябова
Возрастные отличия инфекционного мононуклеоза Эпштейна – Барр вирусной этиологии35
Т.С. Березовская, Н.А. Мироманова
Диагностическое значение определения гомоцистеина в сыворотке крови у детей при нейроинфекциях42
А.Н. Холодная, Д.А. Лиознов, Е.А. Блохина, Т.С. Ярославцева, Е.М. Крупицкий
Оценка концентрации растворимого рецептора CD14 в плазме у ВИЧ-инфицированных потребителей опиатов47
А.В. Богданова, О.В. Самогова, Н.Л. Рогушина, О.С. Бугаева
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция с поражением нижних дыхательных путей у госпитализированных пациентов первого года жизни..... 55
Д.А. Гусев, Н.В. Сизова, С.О. Майорова, В.В. Браткова, А.А. Сотникова, Т.В. Малькова
Современный пациент с ВИЧ-инфекцией: комплексная характеристика и выбор антиретровирусной терапии (по материалам Санкт-Петербургского Центра СПИД) ... 62
М.А. Овчинникова, И.С. Липатов, Г.В. Санталова, Ю.В. Тезиков
Влияние метода профилактики внутриутробного инфицирования на состояние неспецифического иммунитета у беременных с рецидивирующим течением герпетической инфекции и их детей70
Т.В. Балаева, Е.А. Кригер, О.В. Самогова, А.М. Гржибовский
Анализ факторов, связанных с приверженностью населения вакцинации против вирусного гепатита В в Архангельской области80
З.М. Загдын, И.Л. Сивачева, Зверкова Е.А., М.В. Бельтюков, Е.Г. Соколов
Роль антиретровирусной терапии в профилактике туберкулеза среди людей, живущих с вирусом иммунодефицита человека (ретроспективное когортное клиническое исследование).....89

- Р.Г. Яппаров, Д.А. Лиознов, Е.Ю. Карнаухова, В.А. Ларионов, Т.А. Галанкин*
Поствакцинальный иммунный ответ у серонегативных к вирусу гриппа больных ВИЧ-инфекцией.....96
И.Ю. Самойлова, С.И. Семенов, М.Е. Игнатьева, С.С. Шагрина
Заболеваемость гриппом и острыми респираторными вирусными инфекциями в Якутии во время эпидемических сезонов103
- Клинический случай**
И.В. Бабаченко, В.Е. Карев, К.В. Евдокимов
Клинические и патоморфологические проявления тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. Случай из практики113
Е.А. Кондратьева, К.В. Симаков, В.В. Иванов, С.А. Кондратьев, А.В. Шестов, Д.В. Рыжкова, А.Ю. Ефимцев, Л.А. Леонидова, В.Н. Боровикова, М.Л. Чухловина, Т.М. Алексеева, А. Н. Кондратьев, А.Ю. Улитин, Е.В. Шляхто
Особенности клинического течения анти-N-метил-D-аспартат рецепторного энцефалита (случай из практики)121
- Хроника**131
- Правила для авторов**141

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 10 №2, 2018

Проблемная статья

- Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Субботина К.А., Бикмиева А.В., Цапкова Н.Н., Бойко Е.А.*
Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у взрослых5
- Обзор**
Иванова О.Е.
Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы17
Викторова И.Б., Дегтярева С.Ю., Кулабухова Е.И., Белобородова Е.Н., Зимина В.Н.
Обнаружение *Mycobacterium tuberculosis* в мокроте у больных коинфекцией ВИЧ/туберкулез различными методами (обзор литературы)30
Коншина О.С., Еропкин М.Ю., Никоноров И.Ю., Позднякова М.Г.
Роль биобанков в изучении популяционного иммунитета.....39
- Оригинальное исследование**
Козлова Я.И., Борзова Ю.В., Шагринова О.В., Суслова И.Е., Аак О.В., Игнатьева С.М., Богомолова Т.С., Понная В.А., Степаненко Т.А., Орлов А.В., Красовский С.А., Климов Н.Н.
Аспергиллез легких у больных муковисцидозом в Российской Федерации.....48
Антонова Т.В., Ножкин М.С., Карнаухова Е.Ю., Зубаровская Л.С.
Структура вирусных гепатитов и динамика цитолитического синдрома у больных онкогематологическими заболеваниями.....55
Углева Т.Н., Пахотина В.А.
Этиологическая структура и характеристика клинических проявлений гриппа в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре62

<i>Савельева М.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Филимонова Е.С., Проворова В.В., Рар В.А., Тикунова Н.В.</i>	
Клинико-лабораторная характеристика заболеваний, вызванных боррелиями, у жителей Новосибирской области в 2015–2017 гг.	68
<i>Кравченко А.В., Орлова-Морозова Е.А., Шимонова Т.Е., Козырев О.А., Нагимова Ф.И., Захарова Н.Г., Иванова Э.С., Куимова У.А., Попова А.А., Чернова О.Э., Тонких О.С., Гусев Д.А., Яковлев А.А., Покровский В.В., Бычко В.В., Востокова Н.В.</i>	
Эффективность и безопасность нового российского нуклеозидного ингибитора обратной транскриптазы эласульфавирина в первой линии лечения ВИЧ-инфекции в комбинации с двумя нуклеозидными/нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы — исследование 96 недель	76
<i>Самойлова И.Г.</i>	
Результаты социологического исследования мнения врачей об организации медицинской реабилитации детей в регионах Российской Федерации	83
<i>Гончар Н.В., Кириянова В.В., Лепихина Т.Г., Раздьяконова И.В., Григорьев С.Г., Скрипченко Н.В.</i>	
Рациональность использования методики фотохромотерапии в комплексном лечении острых кишечных инфекций у детей	92
<i>Новикова А.Ф., Константинов Д.Ю., Суздальцев А.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В.</i>	
Уровень адипонектина и выраженность фиброза печени у больных хроническим гепатитом С с метаболическим синдромом	98
<i>Луфт В.М., Гусев Д.А., Леонова О.Н., Третьякова П.Н., Бобрешова Т.Ю.</i>	
Синдром истощения при ВИЧ-инфекции: критерии диагностики и современные возможности коррекции	103
Фармакоэкономика	
<i>Токин И.И., Цветков В.В., Голобоков Г.С.</i>	
Сравнительная клинико-экономическая оценка двух альтернативных схем противовирусной терапии больных гриппом	110
Новое в диагностике	
<i>Вьлкова Е.Д., Господинова М.Д., Тогоров И.Т.</i>	
Фекальный кальпротектин в дифференциальной диагностике острых кишечных инфекций	117
Клинический случай	
<i>Козлов С.С., Кокорева С.П., Вечеркин В.А., Котлова В.Б., Агишева Л.А., Склера Е.А., Корпусова Т.А., Дрыжакова А.А.</i>	
Случай тяжелого осложненного течения тениаринхоза с атипичной локализацией гельминта	123
Хроника	129
Правила для авторов	131

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 10 №3, 2018	
Приветствие главного редактора	3
Юбилей	
<i>Баранова А.М., Козлов С.С., Морозов Е.Н.</i>	
Вклад академика РАН В.П. Сергиева в развитие отечественной паразитологии (к 75-летию со дня рождения)	7
Передовая статья	
<i>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.</i>	
Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в Российской Федерации: социальные и фармакоэкономические аспекты	11
Проблемная статья	
<i>Усков А.Н., Соловьев А.И., Кравцов В.Ю., Гудков Р.В., Коломоец Е.В., А.Е. Левковский</i>	
Молекулярно-генетические механизмы вирулентности <i>Plasmodium falciparum</i> и патогенеза тропической малярии	23
Обзор	
<i>Мурина Е.А., Голева О.В., Осипова З.А., Мукомолова А.А.</i>	
Современные возможности вирусологической диагностики полиомиелита	30
<i>Скрипченко Н.В., Украинцев С.Е., Макарова Е.Г., Скрипченко Е.Ю.</i>	
Научные перспективы изучения причинно-следственной связи микробиоты кишечника и состояния нервной системы	41
<i>Базикян Э.А., Белякова А.С., Пчелин И.В.</i>	
Обоснование исследования по оптимизации системы оказания хирургической стоматологической помощи пациентам с ВИЧ-инфекцией. Аналитический обзор литературы	45
Оригинальное исследование	
<i>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.</i>	
Коклюш у детей — клинико-эпидемиологическая характеристика в Самарской области	54
<i>Арутюнова Д.Д., Умбетова К.Т., Пархоменко Ю.Г., Тишкевич О.А., Волчкова Е.В., Пак С.Г.</i>	
Трудности дифференциальной диагностики мезадениотов у больных ВИЧ-инфекцией	61
<i>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.</i>	
Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни	70
<i>Жаворонок С.В., Гутмане В.Р., Барьяш Т.М., Солдатенко О.В., Зновец Т.В., Мищура 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.</i>	
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 С84	Матузкова А.Н., Суладзе А.Г., Рынчик 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 <i>Mycobacterium</i> <i>tuberculosis</i> 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., Курылев 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 исследования133	
Клинический случай Перминова Л.А., Иванов И.Б., Герасимов Ю.А., Захар Е.В. Клинический случай брюшного тифа в Калининградской области143	
Симоненко М.А., Федотов П.А., Моносова К.И., Сазонова Ю.В., Митрофанова Л.Б., Карпенко М.А. Актиномикоз пищевода у пациентки после трансплантации сердца147	
Бородулина Е.А., Инькова А.Т., Бородулина Э.В., Зельтер П.М., Маткина Т.Н. Сложности выявления туберкулеза участковым терапевтом в период эпидемии гриппа (клинический случай)151	
Хроника157	
Правила для авторов168	
ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ Том 10 №4, 2018	
Передовая статья	
Жданов К.В., Козлов К.В., Сукачев В.С., Захаренко С.М., Карякин С.С., Саулевич А.В., Лобзин Д.Ю., Яременко М.В., Иванов К.С., Ляшенко Ю.И., Карев В.Е., Захаркив Ю.Ф., Буланьков Ю.И. Элиминация HCV-инфекции: история с продолжением.....6	

Обзор

Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений14	
Оригинальное исследование Колобов А.В., Карев В.Е. Вирусные плацентиты: морфологические особенности и возможности верификации24	
Кичатова В.С., Карлсен А.А., Исаева О.В., Солонин С.А., Малинников Е.Ю., Кюрегян К.К., Михайлов М.И. Лекарственно-резистентные варианты ВГС субтипа 1b, циркулирующие на территории Российской Федерации: анализ аминокислотных мутаций в белках NS5a и core.....30	
Кравченко А.В., Куимова У.А., Ефремова О.С., Иванова Э.С., Попова А.А. Сравнение эффективности и безопасности схем антиретровирусной терапии первой линии, включавших фосфазид или тенофовир37	
Попова Л.А., Константинов Д.Ю., Стребкова Е.А., Васильев С.Ю., Константинова Е.А., Голик О.О., Киндалова Е.С., Новикова А.Ф. Клинико-лабораторная и иммунологическая характеристика больных компенсированным циррозом печени в исходе хронического гепатита С на фоне лечения препаратом прямого противовирусного действия паритапревир/ ритонавир/омбитасвир/ дасабувир42	
Мухетдинова Г.А., Фазлыева Р.М., Валишин Д.А., Хасанова Г.М., Яппаров Р.Г. Тромбоцитопения и дисфункция эндотелия при геморрагической лихорадке с почечным синдромом48	
Дунаева Н.В., Колпащикова Е.Ю., Романова С.Ю., Кижло С.Н., Лапин С.В., Гусев Д.А. Терапия препаратами прямого противовирусного действия хронического гепатита с, осложнённого развитием смешанной криоглобулинемии53	
Ермоленко К.Д., Гончар Н.В., Бехтерева М.К., Лобзин Ю.В. Сравнение информативности шкал везикари и кларка для определения тяжести вирусных кишечных инфекций и прогнозирования их исходов у детей64	
Фомина М.Ю., Титова М.А. Цереброваскулярные расстройства у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: клинические и лучевые аспекты.....72	
Бондаренко А.А., Хорошун Ю.Н., Барамзина С.В., Завражных Ю.С., Ренжина Т.В. Особенности клинического течения микст-инфекции иерсиниоза с острым вирусным гепатитом А и Е78	
Шарипова Е.В., Бабаченко И.В., Левина А.С., Григорьев С.Г. Противовирусная терапия ОРВИ и гриппа у детей в стационарных условиях82	
Кульчавеня Е.В. Влияние ВИЧ-инфицированности на структуру внепочечного туберкулеза в Сибири и на Дальнем Востоке89	

Санникова И.В., Махиня О.В., Ковалевич Н.И., Саркисян Н.С., Тиморенко М.В. Липополисахарид-связывающий белок, неоптерин и интерферон-γ как показатели активности воспаления у больных острым бруцеллёзом.....96	Нечаев В.В., Яковлев А.А., Усков А.Н., Бобурина Л.Е., Лаврова Н.В., Погромская М.Н., Асланов Б.И., Шапарь А.О., Павленко С. В., Пожудаева Л.Н., Иванов А.К., Кравцова А.И., Лепник С.А., Е.И., Фегуляк М.И. Актуальные природно-очаговые инфекции, передаваемые клещами, в Санкт-Петербурге104
Эпидемиология	
Ланцов Е.В., Петров А.В., Мощенко С.В., Кузин А.А., Гончаров Г.В., Колосовская Е.Н. Значение лабораторного мониторинга опасных инфекционных заболеваний в аспекте противоэпидемической защиты при чрезвычайных ситуациях биолого-социального характера116	Романенкова Н.И., Голицына Л.Н., Бичурина М.А., Розаева Н.Р., Канаева О.И., Зверев В.В., Созонов Д.В., Черкасская И.В., Кириллова Л.П., Ермакова М.В., Камынина Л.С., Петухова М.Б., Грицай А.Б., Новикова Н.А. Заблеваемость энтеровирусной инфекцией и особенности циркуляции неполиомиелитных энтеровирусов на некоторых территориях России в 2017 году124
Клинический случай	
Рымаренко Н.В., Бобрышева А.В., Крюгер Е.А., Халилов Э.Я. Гангренозная эктима — фатальная форма синегнойной инфекции у ребенка восьми месяцев ..134	Алексеева Т.М., Скрипченко Н.В., Лобзин С.В., Демешонков В.С., Юркина Е.А., Назаров В.Д., Лапин С.В. Трудности диагностики бокового амиотрофического склероза у ВИЧ-инфицированного пациента139
Домашенко О.Н., Слюсарь Е.А., Григасов В.А. К вопросу о поражении печени при генерализованной форме коксиеллёза. Случай из практики.....145	
Юбилей149	
Хроника153	
Правила для авторов157	
Перечень статей161	

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.10 №1, 2018

Review

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

Original Research

Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Ivanova E.I., Kungurtseva E.A., Tunik T.V., Savelkaeva M.V., Petrova I.V., Rychkova L.V. Frequency of Helicobacter pylori infection and giardiasis in children of different age groups with abdominal pain and dyspeptic syndrome according to the fecal immunochromatographic method.....24	
---	--

A.A. Yakovlev, A.G. Diachkov, V.B. Musatov, O.V. Ayzsilnieks, E.V. Strelyanaya, D.D. Avdoshina Assesment of adherence to ARVT in HIV-positive patients with alchohol abuse29	A.L. Bondarenko, M.V. Savinykh, N.A. Savinykh, T.I. Kaluzhskich, N.V. Khlebnikova, L.V. Malkova, N.V. Ryabova Age differences of the Epshtein — Barr virus infectious mononucleosis35
T.S. Berezovskaya, N.A. Miromanova Diagnostic meaning of determination of homocystein in the blood serum in children with neuroinfections42	A.N. Kholodnaya, D.A. Lioznov, E.A. Blokhina, T.S. Yaroslavtseva, E.M. Krupitskiy Levels of Plasma Soluble CD14 in HIV-infected opiate users47
A.V. Bogdanova, O.V. Samodova, N.L. Rogushina, O.S. Bugaeva Respiratory syncytial virus infection of lower respiratory tract in hospitalized children under 1 year of life.....55	D.A. Gusev, N.V. Sizova, S.O. Mayorova, V.V. Bratkova, A.L. Sotnikova, T.V. Malkova A typical patient with HIV today: comprehensive characterization and antiretroviral treatment options (based on data of the St. Petersburg AIDS center)62
M.A. Ovchinnikova, I.S. Lipatov, G.V. Santalova, Yu.V. Tezиков The impact of the method of prevention of intrauterine infection on the state of nonspecific immunity in pregnant women with relapsing herpetic infection and their children... 70	T.V. Balaeva, E.A. Krieger, O.V. Samodova, A.M. Grjibovski Analysis of factors associated with public confidence in vaccination against viral hepatitis B in Arkhangelsk region80
Z.M. Zagdyn, I.L. Sivacheva, E.A. Zverkova, M.V. Beltyukov, E.G. Sokolovich Antiretroviral role in tuberculosis prevention among people living with Human Immunodeficiency Virus (retrospective cohort clinical study).....89	

R.G. Yapparov, D.A. Lioznov, E.Yu. Karnaukhova, V.A. Larionov, T.L. Galankin Post-vaccination immune response in seronegative to influenza virus HIV-infected patients96	I.Yu. Samojlova, S.I. Semenov, M.E. Ignat'eva, S.S. Shadrina Morbidity of influenza and acute viral infection in Yakutia during epidemic seasons.....103
---	---

Clinical Case

I.V. Babachenko, V.E. Karev, K.V. Evdokimov Clinical and pathomorphological manifestations of respiratory syncytial virus infection. Case report113	E.A. Kondratyeva, K.V. Simakov, V.V. Ivanov, S.A. Kondratyev, A.V. Shestov, D.V. Ryzhkova, A.Yu. Efimtsev, L.A. Leonidova, V.N. Borovikova, M.L. Chukhlovina, T.M. Alekseeva, A.N. Kondratyev, A.Yu. Ulitin, E.V. Shlyakhto Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis (case reports)121
Chronicle.....131	Instruction to autor141

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.10 №2, 2018

Problem article

Briko N.I., Feldblum I.V., Subbotina K.A., Bikmieva A.V., Tsapkova N.N., Boiko E.A.

Vaccinal prevention of infectious diseases in adults 5

Review

Ivanova O.E.

Poliomyelitis in modern conditions: achievements and prospects..... 17

Viktorova I.B., Degtyareva S.Yu.,

Kulabukhova E.I., Beloborodova E.N., Zimina V.N.

Detection of Mycobacterium tuberculosis in sputum in patients coinfected with HIV / tuberculosis by various methods (literature review) 30

Konshina O.S., Erokin M.Yu., Nikonorov I.Yu.,

Pozdnyakova M.G.

Role of biobanks in the study of population immunity..... 39

Original Research

Kozlova Ya.I., Borzova Yu.V., Shadrivova O.V., Suslova I.E., Aak

O.V., Ignat'eva S.M., Bogomolova T.S., Ponnaja V.A., Stepanenko

T.A., Orlov A.V., Krasovskiy S.A., Klimko N.N.

Pulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis in Russian Federation 48

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

Zubarovskaya L.S.

The structure of viral hepatitis and dynamics of cytolytic syndrome in patients with oncohaematological diseases 55

Ugleva T.N., Pahotina V.A.

Etiological structure and clinical manifestations of influenza in Khanty-Mansiysk autonomous District-Ugra 62

Savel'eva M.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I.,

Filimonova E.S., Provorova V.V., Rar V.A., Tikunova N.V.

Clinical and laboratory characteristics of diseases caused by Borrelia spp. in the inhabitants of the Novosibirsk region in 2015 – 2017 68

Kravchenko A.V., Orlova-Morozova E.A., Shimonova T.E., Kozyrev

O.A., Nagimova F.I., Zaharova N.G., Ivanova E.S., Kuimova U.A.,

Popova A.A., Chernova O.E., Tonkih O.S., Gusev D.A., Yakovlev

A.A., Pokrovsky V.V., Bychko V.V., Vostokova N.V.

Efficacy and safety of novel russian non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor elvitegravir in combination with 2 nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors in first-line HIV treatment — 96-week study..... 76

Samojlova I.G.

Results of the survey of the physicians opinion on medical rehabilitation organization of children in Russian federation regions 83

Gonchar N.V., Kir'yanova V.V., Lepikhina T.G.,

Razd'yakonova I.V., Grigor'ev S.G., Skripchenko N.V.

Rationality of the using of photochromotherapy in the complex treatment of acute intestinal infections in children 92

Novikova A.F., Konstantinov D.Yu., Suzdaltsev A.A.,

Verbovoj A.F., Kosareva O.V.

Adiponectin level and severity of liver fibrosis in patients chronic hepatitis C with metabolic syndrome 98

Luft V.M., Gusev D.A., Leonova O.N., Tretyakova P.N.,

Bobreshova T.Yu.

Syndrome of depletion in HIV infection: diagnostic criteria and modern correction options 103

Pharmacoeconomics

Tokin I.I., Tsvetkov V.V., Golobokov G.S.

Comparative clinical and economic evaluation of two alternative antiviral therapy regimens for influenza patients 110

New in Diagnostics

Vlkova E.D., Gospodinova M.D., Todorov I.T.

Fecal calprotectin in the differential diagnosis of acute intestinal infections..... 117

Clinical Case

Kozlov S.S., Kokoreva S.P., Vecherkin V.A., Kotlova V.B., Agisheva

L.A., Sklyarova E.A., Korpuseva T.A., Drijakova A.A.

A case of severe complicated course of Taenia saginata with atypical localization of the helminth 123

Chronicle..... 129

Instruction to autor 131

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.10 №3, 2018

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 pathogenesis 23

Review

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

Modern possibilities of virological diagnostics of poliomyelitis .. 30

Skripchenko N.V., Ukrainsev S.E., Makarova E.G.,

Skripchenko 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 literature 45

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 patients..... 61

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
<i>Pasechnik O.A., Blokh A.I., Vyazovaya A.A., Stasenko V.L.</i>	
Meta-analysis of the prevalence of Mycobacterium tuberculosis	
genotypes Beijing and Latin-American Mediterranean in the	
Russian Federation and near abroad countries	97
<i>Esaulenko E.V., Zakharov K.A., Alikian I.S., Sukhoruk A.A.,</i>	
<i>Stasishkis T.A., Kovelonov A.U.</i>	
Selecting the management of patients with chronic hepatitis B	
after the completion of the long-term antiviral therapy	108
Pharmacoepidemiology	
<i>Gomon Yu.M., Kurylev A.A., Kolbin A.S., Proskurin M.A.,</i>	
<i>Ivanov I.G., Sidorenko S.V., Arepieva M.A., Sokolov A.V.</i>	
Analysis of consumption of antibacterial drugs for systemic	
use in hospitals of Saint Petersburg in 2014 – 2015.....	115
Discussion	
<i>Zinserling V.A.</i>	
The importance of morphological investigations in diagnostics	
and study of infections. Tissue microbiology	124
History	
<i>Trushin M.V.</i>	
Friedrich Brauell: life and research	133
Clinical Case	
<i>Perminova L.A., Ivanov I.B., Gerasimov Yu.A., Zakhar E.V.</i>	
Clinical case of typhoid fever in the Kaliningrad region.....	143
<i>Simonenko M.A., Fedotov P.A., Monosova K.I., Sazonova Yu.V.,</i>	
<i>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.,</i>	
<i>Matkina T.N.</i>	
Difficulties of tuberculosis detection by a local physician	
in the period of the epidemic of influenza (clinical case)	151
Chronicle	157
Instruction to autor	168

JOURNAL OF INFECTOLOGY Vol.10 №4, 2018

Editorial

<i>Zhdanov K.V., Kozlov K.V., Sukachev V.S., Zaharenko S.M.,</i>	
<i>Karyakin S.S., Saulevich A.V., Lobzin D.Yu., Yaryemenko M.V.,</i>	
<i>Ivanov K.S., Lyashenko Yu.I., Karev V.E., Zaharkiv Yu.F.,</i>	
<i>Bulan'kov Yu. I.</i>	
Elimination of HCV-infection: a history with continuation	6

Review

<i>Mikheeva I.V., Saltykova T.S., Mikheeva M.A.</i>	
Expediency and prospects of a vaccinal prevention	
of whooping cough without age restrictions	14

Original Research

<i>Kolobov A.V., Karev V.E.</i>	
Viral placentitis: morphological features and verification	
possibilities	24
<i>Kichatova V.S., Karlsen A.A., Isaeva O.V., Solonin S.A.,</i>	
<i>Malinnikova E.Yu., Kyuregyan K.K., Mikhailov M.I.</i>	
Drug resistant variants of hepatitis C virus genotype 1b in Russia:	
analysis of aminoacid substitutions in NS5a and core proteins ...	30
<i>Kravchenko A.V., Kuimova U.A., Efremova O.S., Ivanova E.S.,</i>	
<i>Popova A.A.</i>	
Comparison of efficacy and safety of antiretroviral first-line	
therapy with phosphazideoridf	37
<i>Popova L.L., Konstantinov D.Yu., Strebkova Ye.A., Vasiliev S.Yu.,</i>	
<i>Konstantinova Ye.A., Golik O.O., Kindalova Ye.S., Novikova A.F.</i>	
Clinico-laboratory and immunological characteristics of patients	
with compensated cirrhosis of the liver in the outcome of chronic	
hepatitis C on the background of treatment with a direct antiviral	
drug paritapeprir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir	42

<i>Mukhetdinova G.A., Fazlyeva R.M., Valishin D.A.,</i>	
<i>Khasanova G.M., Yapparov R.G.</i>	
Thrombocytopenia and endothelial dysfunction	
in hemorrhagic fever with renal syndrome	48
<i>Dunaeva N.V., Kolpashchikova E.Yu., Romanova S.Yu.,</i>	
<i>Kizhlo S.N., Lapin S.V., Gusev D.A.</i>	
Treatment of the chronic hepatitis C complicated by mixed	
cryoglobulinemia with direct-acting antiviral agents	53
<i>Ermolenko K.D., Gonchar N.V., Behtereva M.K., Lobzin Yu.V.</i>	
Comparison of vezikari and clark scale for determination	
of of viral intestinal infections severity and predicting	
their outputs in children	64
<i>Fomina M.Yu., Titova M.A.</i>	
Cerebrovascular disorders in children with perinatal	
HIV infection: clinical and radiation aspects.....	72
<i>Bondarenko A.L., Khoroshun Yu.N., Baramzina S.V.,</i>	
<i>Zavrazhnyh Yu.S., Renzhina T.V.</i>	
Mixed infections yersiniosis with acute viral hepatitis A and E ...	78
<i>Sharipova E.V., Babachenko I.V., Levina A.S., Grigoriev S.G.</i>	
Antiviral therapy of acute respiratory viral infection	
and influenza in children in a hospital	82
<i>Kulchavenya E.V.</i>	
The impact of HIV infection on spectrum of extrapulmonary	
tuberculosis in Siberia and Far East.....	89
<i>Sannikova I.V., Mahinja O.V., Kovalevich N.I.,</i>	
<i>Sarkisjan N.S., Titorenko M.V.</i>	
Lipopolysaccharide-binding protein, neopterin	
and interferon-gamma as indices of inflammation activity	
in patients with acute brucellosis.....	96
<i>Nechaev V.V., Yakovlev A.A., Uskov A.N., Boburina L.E., Lavrova</i>	
<i>N.V., Pogromskaya M.N., Aslanov B.I.,</i>	
<i>Shapar A.O., Pavlenko S.V., Pozhidaeva L.N., Ivanov A.K. ,</i>	
<i>Kravtsova A.I., Leppik S.A., Vitovich E.I., Fedunyak M.I.</i>	
Urgent natural foci infections transmitted by ticks	
in Saint-Petersburg	104
Epidemiology	
<i>Lantsov E.V., Petrov A.V., Moshchenko S.V., Kuzin A.A.,</i>	
<i>Goncharov G.V., Kolosovskaya E.N.</i>	
The value of laboratory monitoring of dangerous infectious	
diseases in the aspect of anti-epidemic protection	
in emergency situations of biological character.....	116
<i>Romanenkova N.I., Golitsyna L.N., Bichurina M.A.,</i>	
<i>Rozaeva N.R., Kanaeva O.I., Zverev V.V., Sozonov D.V.,</i>	
<i>Cherkasskaya I.V., Kirillova L.P., Ermakova M.V.,</i>	
<i>Kamynina L.S., Petukhova M.B., Gritsay A.B., Novikova N.A.</i>	
Enterovirus infection morbidity and peculiarities	
of nonpolio enteroviruses circulation on some territories	
of Russia in 2017	124
Clinical Case	
<i>Rymarenko N.V., Bobrisheva A.V., Krjuger E.A., Halilov E.Ya.</i>	
Ecthyma gangrenosum: fatal form of pseudomonas aeruginosa	
infection in an eight-month-old infant	134
<i>Alekseeva T.M., Skripchenko N.V., Lobzin S.V.,</i>	
<i>Demeshonok V.S., Yurkina E.A., Nazarov V.D., Lapin S.V.</i>	
Difficulties in diagnosing amyotrophic lateral sclerosis	
in a HIV-Positive Patient	139
<i>Domashenko O.N., Slyusar' E.A., Gridasov V.A.</i>	
On liver damage at generalized form of coxiellosis. Case report	
Anniversary	149
Chronicle	153